HOSPITAL UNIVERSITARIO "JOSÉ ELEUTRERIO GONZÁLEZ"

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA

CARACTERIZACIÓN DE LOS PATRÓNES DE EXPRESIÓN DE CLAUDINA 18.2 EN ADENOCARCINOMA DE ESTÓMAGO.



PRESENTA:

RODRIGO HUMBERTO GIRÓN CUESTAS.

COMO REQUISTO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA

DIRECTOR: DR. MED. JUAN PABLO FLORES GUTIERREZ.
CO-DIRECTOR: DR. ALVARO BARBOSA QUINTANA.
DR. JOSÉ ANTONIO GARCIA MUÑIZ.

SEPTIEMBRE 2026

CARACTERIZACIÓN DE LOS PATRÓNES DE EXPRESIÓN DE CLAUDINA 18.2 EN ADENOCARCINOMA DE ESTÓMAGO.

APROPBACION DE TESIS:

DIRECTOR DE TESIS
DR. MED. JUAN PABLO FLORES GUTIERREZ.

CO-DIRECTOR
DR. ALVARO BARBOSA QUINTANA.

CO-DIRECTOR
DR. JOSÉ ANTONIO GARCIA MUÑIZ

DRA. NATALIA VILCHES CISNEROS.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA.

DR. MED. JUAN PABLO FLORES GUTIERREZ.
COORDINADOR DE INVESTIGACION.

DRA MED. ORALIA BARBOZA QUINTANA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA

DR. MED. FELIPE ARTURO MORALES MARTINEZ.
SUBDIRECTORI DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

INDICE

AGRADECIMIENTOS…… i
LISTA DE TABLAS……... ii
LISTA DE FIGURAS…… ii
RESUMEN ……..iii
ABSTRACT…….…… iv
I. INTRODUCCIÓN ……1
II. MARCO TERORICO…….. 3
III. ANTECDENTES ……....9
IV. PLANTEAMINETO DEL PROBLEMA…… 9
V. JUSTIFICACIÓN……....9
VI. HIPOTESIS…… ..9
VII. OBJETIVOS…….. 10
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS…… 10
IX. RESULTADOS ……..16
X. DISCUSIÓN……... 22
XI. CONCLUSIONES…… 22
XII. BIBLIOGRAFIA CITADA…….25

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, a la Facultad de Medicina y al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, por brindarme la formación académica y los recursos necesarios para realizar esta tesis.

A mi director de tesis, por su orientación y acompañamiento durante el desarrollo de este trabajo. A los profesores y al personal del Servicio de Anatomía Patológica, por su apoyo en la revisión de los casos y en las distintas etapas del estudio.

A todas las personas que colaboraron en la realización de esta investigación, mi sincero agradecimiento.

LISTA DE TABLAS

NÚMERO	TITULO DE LA TABLA	PÁGINA
1	CARACTERISTICAS CLINICOPATOLÓGICAS	21
2	EXPRESIÓN GLOBAL DE CLAUDINA 18.2	22
3	ESPRESIÓN DE CLAUDINA 18.2 SEGÚN EL TIPO HITOLÓGICO OMS	23
4	EXPRESIÓN DE CLAUDINA 18.2 SEGÚN LA LOCALIZACIÓN TUMORAL	24
5	EXPRESIÓN DE CLAUDINA 18.2 SEGÚN EL ESTADIO PATOLÓGICO	26

LISTA DE FIGURAS

NÚMERO	TITULO DE LA TABLA	PÁGINA
1	EVOLUCIÓN DE LOS BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN EL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO, TRATAMIENTOS ASOCIADOS Y RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS ENSAYOS INDICADOS.	3
2	DIAGRAMA DE FLUJO DE LA SELECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LOS CASOS	18
3	DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN LA INTENSIDAD DE TINCIÓN PARA CLAUDINA 18.2	24
4	PROPORCIÓN DE CASOS CON EXPRESIÓN TERAPEÚTICA RELEVANTE DE CLAUDINA 18.2 SEGÚN EL SUBTIPO HISTOLÓGICO	25

RESUMEN:

Introducción: La claudina 18.2 es un biomarcador terapéutico en el adenocarcinoma gástrico avanzado cuya expresión puede variar según el subtipo histológico.

Objetivo: Comparar la expresión inmunohistoquímica de claudina 18.2 entre los subtipos histológicos del adenocarcinoma gástrico.

Material y métodos: Estudio observacional y transversal de 72 adenocarcinomas gástricos diagnosticados entre 2015 y 2025 en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Los casos se clasificaron según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Se evaluó la expresión de claudina 18.2 mediante inmunohistoquímica y se definió como expresión de relevancia terapéutica la tinción membranosa moderada o intensa en ≥75 % de las células tumorales.

Resultados: El subtipo tubular fue el más frecuente (50,0 %). Se observó expresión de claudina 18.2 en el 90,28 % de los casos; el 56,94 % alcanzó el umbral de relevancia terapéutica. El subtipo poco cohesivo presentó la mayor proporción de casos que alcanzaron dicho umbral (81,48 %) y la mediana más alta de células tumorales positivas (80 %). La expresión difirió significativamente entre subtipos histológicos ($p < 0,001$), sin diferencias significativas según la localización tumoral ni entre los estadios patológicos III y IV.

Conclusiones: La expresión de claudina 18.2 fue frecuente y varió según el subtipo histológico, con mayor expresión en el adenocarcinoma poco cohesivo. Estos resultados respaldan la evaluación de este marcador en el adenocarcinoma gástrico.

Palabras clave: adenocarcinoma gástrico; claudina 18.2; inmunohistoquímica; subtipo histológico.

ABSTRACT:

Background: Claudin 18.2 is a therapeutic biomarker in advanced gastric adenocarcinoma. Its expression may vary across histological subtypes.

Objective: To compare claudin 18.2 immunohistochemical expression among the histological subtypes of gastric adenocarcinoma.

Methods: This observational, cross-sectional study included 72 gastric adenocarcinomas diagnosed between 2015 and 2025 at Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Tumors were classified according to World Health Organization criteria. Claudin 18.2 expression was assessed by immunohistochemistry. Moderate or strong membranous staining in ≥75% of tumor cells was defined as meeting the threshold for therapeutic relevance.

Results: Tubular adenocarcinoma was the most frequent subtype (50.0%). Claudin 18.2 expression was detected in 90.28% of cases, and 56.94% met the threshold for therapeutic relevance. Poorly cohesive adenocarcinoma had the highest proportion of cases meeting this threshold (81.48%) and the highest median percentage of

positive tumor cells (80%). Expression differed significantly among histological subtypes ($p < 0.001$), with no significant differences by tumor location or between pathological stages III and IV.
Conclusions: Claudin 18.2 expression was frequent and varied by histological subtype, with the highest expression observed in poorly cohesive adenocarcinoma. These findings support the assessment of claudin 18.2 in gastric adenocarcinoma.
Keywords: gastric adenocarcinoma; claudin 18.2; immunohistochemistry; histological subtype.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de estómago es el quinto cáncer más frecuente a nivel mundial y constituye la cuarta causa de mortalidad por cáncer. Sus manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e incluyen molestias abdominales, pérdida de peso, dispepsia, náuseas y sensación de plenitud, síntomas que pueden atribuirse a otras enfermedades gastrointestinales. Por esta razón, una proporción importante de los pacientes es diagnosticada en estadios avanzados, lo que limita las opciones terapéuticas y disminuye la supervivencia.

El adenocarcinoma gástrico comprende un grupo heterogéneo de neoplasias con características morfológicas, moleculares y biológicas diferentes. Esta heterogeneidad se refleja en los diversos sistemas utilizados para su clasificación.
La propuesta de Lauren distinguió inicialmente dos categorías principales, intestinal y difusa, asociadas con características morfológicas y mecanismos de carcinogénesis diferentes. Posteriormente, La organización mundial de la Salud estableció una clasificación basada en la morfología tumoral que reconoce, entre otros, los subtipos papilares, tubular, mucinoso, poco cohesivo y mixto. La identificación adecuada de estos patrones permite caracterizar mejor la neoplasia; Sin embargo, las clasificaciones histológicas presentan limitaciones para predecir la respuesta terapéutica y orientar por si solas un tratamiento individualizado.

El desarrollo de técnicas moleculares permitió reconocer una diversidad biológica adicional. En 2014, El consorcio The cancer genome Atlas propuso una clasificación molecular constituida por cuatro grupos: tumores asociados con el virus de Epstein-Barr, tumores con inestabilidad de microsatélites, tumores genómicamente estables y tumores con inestabilidad cromosómica. Los adenocarcinomas asociados con el virus de Epstein-Baar, Tumores con inestabilidad cromosómica. Los adenocarcinomas asociados con el virus de Epstein-Barr suelen presentar un infiltrado linfoide prominente y alteraciones recurrentes como genes como PIK3CA y ARID1A.

Los tumores con inestabilidad de microsatélites presentan defectos en los mecanismos de reparación de errores del ADN, originados por mutaciones o por el silenciamiento epigenético de los genes involucrados. Este subtipo molecular se ha relacionado con un mal pronóstico posoperatorio favorable en pacientes con enfermedad primaria resecable.

Por su parte los tumores genómicamente se relacionan principalmente con la morfología difusa y presentan una menor cantidad de alteraciones genómicas. En

contraste, los tumores con inestabilidad cromosómica suelen corresponder al tipo intestinal y se caracterizan por numerosas alteraciones en el número de copias del ADN, incluidas amplificaciones de genes que codifican receptores con actividad tirosina cinasa.

En 2015, el Asian Cancer Research Group propuso otra clasificación molecular integrada por cuatro categorías: tumores con inestabilidad de microsatélites; tumores estables en microsatélites con características de transición epitelio-mesénquima; tumores estables microsatélites con pérdida de la función de TP53; y tumores estables microsatélites con función conservada de TP53. En conjunto, estos sistemas evidencian la complejidad morfológica y molecular del adenocarcinoma gástrico y sustentan la necesidad de identificar biomarcadores que permitan seleccionar tratamientos con mayor precisión.

Uno de los principales objetivos en el manejo del adenocarcinoma gástrico es lograr una intervención individualizada, sustentada en las características histológicas y moleculares de cada tumor. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica, la identificación de biomarcadores ha permitido incorporar terapias dirigidas destinadas a prolongar la supervivencia y ampliar las alternativas de tratamiento.

El desarrollo de estas terapias se ha basado en la identificación de proteínas y otras alteraciones moleculares presentes en las células tumorales. Su implementación requiere una evaluación precisa de las biopsias mediante el análisis histológico y los estudios de inmunohistoquímica. La interpretación de estos marcadores debe considerar la localización celular de la tinción, su intensidad y la proporción de células tumorales que expresan la proteína, debido a que estos parámetros pueden determinar la elegibilidad del paciente para una terapia dirigida especifica.

En este contexto, la Claudina 18.2, una proteína de unión estrecha expresada fisiológicamente en la mucosa gástrica ha adquirido relevancia como biomarcador predictivo y blanco terapéutico en el adenocarcinoma gástrica avanzado. Sin embargo, su expresión puede ser heterogénea y varía de acuerdo con las características morfológicas del tumor. Por ello, resulta necesario conocer su distribución entre los diferentes subtipos histológicos.

Por lo anterior, el presente estudio tuvo como objetivo comparar la expresión inmunohistoquímica de claudina 18.2 entre los diferentes subtipos histológicos del adenocarcinoma gástrico.

1. MARCO TEORICO

El cáncer gástrico y el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica continúan siendo enfermedades de mal pronóstico en estadios avanzados, incluso en la era de las terapias dirigidas e inmunoterapia, por lo que persiste la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas en pacientes HE2R-negativos (Shah et al., 2023; Stratton et al., 2025; Gorwitz & DeRemer, 2025). En este contexto, el manejo contemporáneo ha evolucionado hacia un modelo de selección por biomarcadores, en el que HER2, PD-L1, MMR y más recientemente, CLDN18.2, condicionan la decisión terapéutica y amplían las opciones de tratamiento en enfermedad avanzada (Kwak et al., 2024; Gorwitz & DeRemer, 2025; Picheta et al., 2026). Esta evolución se resume en la Figura 1.

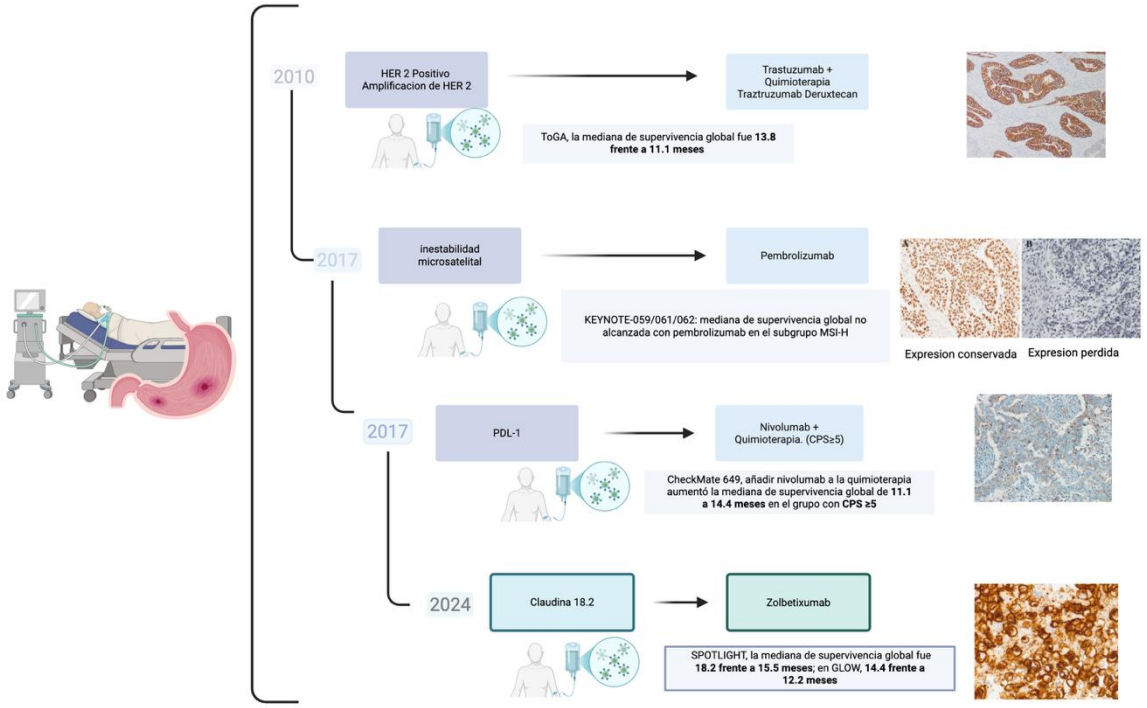


Figura 1. Evolución de los biomarcadores predictivos en el adenocarcinoma gástrico avanzado, tratamientos asociados y resultados de supervivencia global de los ensayos indicados. Esquema y microfotografía de claudina 18.2 de elaboración propia. Microfotografías de HER2, proteínas de reparación del ADN y PD-L1 tomadas de Azevedo et al. (2025), Yang et al. (2021) y Narita et al. (2021), respectivamente.

La Claudina 18.2 es una proteína de las uniones estrechas perteneciente a la familia de las claudinas y su expresión fisiológica está restringida de manera predominante al epitelio gástrico normal (Angerilli et al., 2024; Kubota & Shitara, 2024; Kwak et al., 2024). Desde el punto de vista estructural, las claudinas participan en el mantenimiento de la polaridad celular y de la integridad de la barrera epitelial, y CLDN18.2 representa una isoforma con distribución tisular más restringida que otras proteínas de membrana utilizadas como blancos terapéuticos (Picheta et al., 2026; Kubota & Shitara, 2024). Durante la transformación maligna, la pérdida de la polaridad epitelial y la alteración arquitectónica de la mucosa exponen los epítopos de CLDN18.2 en la superficie celular tumoral, lo que vuelve a esta proteína accesible a anticuerpos monoclonales y explica su interés como blanco terapéutico relativamente específico (Angerilli et all., 2024; Kwak et al., 2024; Bao et al., 2026; Yamaguchi et al., 2026). A diferencia de HER2 o EGFR, CLDN18.2 no se entiende principalmente como un impulsor oncogénico clásico, sino como un blanco tisular expuesto por la desorganización del epitelio tumoral, lo que ha llegado a considerar este enfoque como un ejemplo de terapia contra un “ancla terapéutica” no oncogénica (Picheta et al., 2026; Yamamoto et al., 2026). Esta particularidad conceptual es importante porque amplia el paradigma del tratamiento dirigido en cáncer gástrico más allá de la inhibición de vías de señalización tradicionales y abre la posibilidad de explotar alteraciones de organización tisular como dianas clínicas. (Picheta et al., 2026). La prevalencia de CLDN18.2, en adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica depende del anticuerpo utilizado, del umbral de positividad y de la población estudiada, pero en los ensayos pivotales más relevantes fue notablemente consistente. Tanto en SPOTLIGHT como en GLOW, la positividad para CLDN18.2, definida como tinción membranosa moderada a intensa en al menos 75% de las células tumorales viables, se observó en 38.4% de los pacientes tamizados (Shitara et al., 20233; Shah EDTE AL., 2023; Yamaguchi et al., 2026). Esta consistencia entre dos estudios globales con distinta representación geográfica apoya que CLDN18.2 define una subpoblación clínicamente relevante y reproducible dentro del espectro HER2-2 negativo (Shah et al., 2023; Angerilli et al.,2024). Sin embargo, estudios institucionales y cohortes de práctica real muestra variabilidad considerable, con tasas de positivad de 34.4%, 39% y 48%, lo que sugiere influencia del contexto poblacional, el muestreo, la heterogeneidad tumoral y la metodología inmunhistoquímica (Keak et al., 2024; McHugh et al., 2025; Liu et al., 2025; Bao et al., 2026)

La distribución de CLDN18.2 tampoco es idéntica en todos los subtipos histológicos y contextos clínicos. En una gran cohorte coreana, la positividad fue mayor en tumores asociados a EBC y en aquellos con PD-L1 positivo, y menor en tumores HER-2 positivos, aunque, no se asoció con edad, sexo o estadio (Kwak et al., 2024). Otra cohorte reciente encontró enriquecimiento de CLDN18.2 en tumores

con células en anillo de sello, pero sin correlación significativa con HER2, PD-L1 o MMR, lo que resalta que las asociaciones clínico patológicas no son completamente uniformes entre estudios (Liu et al., 2025). En enfermedad con diseminación peritoneal, la positividad de CLDN18.2 fue moderada pero persistente, incluso en tumores doble negativos para HER2 y PD-L1, lo que refuerza su interés terapéutico en subgrupos con pocas alternativas biolóticas (Ogawa et al., 2024).

La relativa independencia de CLDN18.2 respecto de otros biomarcadores constituye una de sus principales ventajas clínicas. Distintos estudios han mostrado quen o existe una correlación consistente con HER2, PD-L1 o MMR, por lo que CLDN18.2 aporta información complementaria y no redundante dentro del perfil molecular del tumor (Shah et al., 2023; Liu et al., 2025; McHugh et al., 2025; Picheta et al., 2026). Esta independencia tiene consecuencia práctica importante: cuando se incorpora CLDN18.2 al panel de biomarcadores, la proporción de tumores con al menos una diana accionable puede aumentar hasta 92%, y hasta 52% de los tumores triple negativos pueden resultar CLDN18.2 positivos (Liu et al., 2025; Picheta et al., 2026). En términos clínicos, esto amplia la elegiblidad para terapias dirigidas en una fracción de pacientes que antes dependía casi exclusivamente de quimioterapia citotóxica.

Zolbetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 dirigido contra CLDN18.2, diseñado para unirse a la proteína expuesta en la membrana tumoral y desencadenar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento (Gorwitz % DeRemer, 2025; Kwak et al., 2024; Ogawa et al., 2024; Kubota & Shitara, 2024). Este mecanismo se apoya en la accesibilidad selectiva del epítopo tumoral y en la capacidad del sistema inmune efector para eliminar células que expresan CLDN18.2, lo que diferencia a zolbetuximab de las terapias antiangiogénicas o de los inhibidores de checkpoints inmunes (Kubota & Shitara, 2024; Miyajima & Kawakami, 2025).

La actividad clínica inicia de zolbetuximab se observó en estudios tempranos antes de la confirmación fase III. En el ensayo MONO, la monoterapia mostró una tasa de respuesta objetiva de 9% en la población total y de 14% en el subgrupo con expresión de CLDN018 más alta, lo que sugirió que la intensidad y extensión de la expresión podían influir en la magnitud de beneficio (Miyajima & Kawakami, 2025; Picheta et al., 2026). Posteriormente, el ensayo FAST demostró que la adición de zolbetuximab a EOX mejoró tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global, con una reducción del riesgo, compatible con beneficio clínicamente significativo y con umbral de positividad menos estricto que el usado después de fase III (Bao et al., 2026; Picheta et al., 2026; Waheed et al., 2024; Ogawa et al., 2024). Estos estudios exploratorios establecieron la base biológica,

la seguridad inicial y el esquema de dosis que luego sería refinado en ensayos aleatorizados más robustos (Picheta et al., 2026). La evidencia más sólida procede de los ensayos fase III SPOTLIGHT y GLOW, que evaluaron zolbetuximab en primera línea en paciente con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado, HER2-negativo y CLCN18.2-positivo, usando un criterio uniforme de al menos 75% de células tumorales con tinción membranosa moderada a intensa (Shitara et al., 2023; Shah et al., 2023; Stratton de al., 2025; Bao et al., 2026; Picheta et al., 2026). En SPOTLIGH, zolbetuximab más Mfolbox6 redujo de manera significativa el riesgo de progresión o muerte, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 10.61 frente a 8.67 meses, y también redujo el riesgo de muerte, global frente a placebo más Mfolfox6 (Shitara et al., 2023). En GLOW, zolbetutixmab más CAPOX también mejoró la supervivencia libre de progresión, con una mediana de 8.21 frente a 6.80 meses (Shah et al., 2w023; Waheed et al., 2024). La consistencia del beneficio en dos esquemas de quimioterapia con fluoropirimidina y platino refuerza que el efecto no parece restringido a un solo backbone citotóxico (Gorwitz & DeRemer,2025; Kubota & Shitara, 2024). La interpretación global de estos ensayos ha llevado a considerar zolbetuximab más quimioterapia como una nueva opción de primera línea e incluso como nuevo estándar de atención en tumores CLDN18.2-positivos y HER2-negativos (Shitara et al., 2023; Shah et al, 2023; Angelilli et al., 2024; Miyajima & Kawakami, 2025). Esta transición ya tiene correlato regulatorio y de práctica clínica, dado que revisiones farmacoterapéuticas recientes reportan la aprobación del fármaco en primera línea en 2024 para paciente con enfermedad localmente avanzada, irresecable o metastásica HER2-negativa y CLDN18.2 favorable. (Gorwitz & DeRemer, 2025).

Los análisis por subgrupos geográficos sugieren que el beneficio puede ser particularmente notable en algunas poblaciones asiáticas. En el subgrupo japonés combinado de SPOTLIGHT y GLOW, la mediana de supervivencia libre de progresión fue 20.53 meses con zolbetuximab más quimioterapia frente a 8.28 meses con placebo más quimioterapia, mientras que la mediana de supervivencia global fue 23.06 frente a 16.53 meses, sin nuevas señales de seguridad (Yamaguichi et al., 2026). En el subgrupo coreano, la mediana de supervivencia libre de progresión fue 12.3 frente a 8.1 meses y la mediana de supervivencia global 30.5 frente a 15.8 meses, también con perfil de seguridad manejable (Lee at al., 2025), Aunque estos análisis son exploratorios y con menor tamaño muestra que la población global, apoyan la consistencia del beneficio y sugieren posibles diferencias regionales que merecen investigación adicional (Zaheng et al., 2026).

La implementación clínica de esta estrategia depende de una evaluación diagnóstica con fiable de CLDN18.2. El ensayo acompañante VENTANA CLDN18

(43-14-A) RxDx mostró desempeño analítico robusto, con acuerdo positivo y negativo del 100% en estudios de precisión, reproducibilidad inter laboratorio superior al 90% y aceptabilidad de tinción superior al 94% en 3783 muestras, además de identificar una población que reprodujo el beneficio observado en SPOTLIGHT y GLOW (Stratton et al., 2025). Esto ha reforzado el papel del patólogo en la selección terapéutica y la necesidad de estandarizar los procedimientos pre analíticos, analíticos e interpretativos de la inmunohistoqúimica para evitar errores de clasificación (Angerilli et al., 2024; Stratton et al., 2025).

Aun con pruebas estandarizadas, persisten desafío derivados de la heterogenidad intratumoral y del muestreo. Una cohorte reciente mostró que la mayoría de los tumores presentaban ausencia casi total de tinción o positividad difusa, lo que sugiere heterogenidad relativamente baja, pero 20% de los casos exhibieron expresión heterogénea suficiente para mantener la preocupación por posible clasificación errónea relacionada con la muestra (Liu et al., 2025). En cáncer gástrico con diseminación peritoneal, la concordancia entre tumor primario y siembras peritoneales fue de 75 %, y la concordancia entre biopsias y piezas quirúrgicas fue de 81.3%, lo que confirma que la expresión suele mantenerse, pero no de forma perfecta (Ogawa et al., 2024).

Otro punto todavía debatido es cómo elegir entre zolbetuximab y quimioinmunoterapia en pacientes cuyos tumores expresan simultáneamente CLDN18.2 y PD-L1. La superposición entre ambos biomarcadores existe, pero es parcial; en análisis de GLOW y SPOTLIGHT, entre 13.2% y 21.9% de los pacientes evaluados presentaron positividad concomitante relevante para PD-L1 CPS, y revisiones recientes estiman que 17% a 42% de los casos CLDN18.2-positivos también tiene PD-L1 alto según el punto de corte utilizado (Shah et al. 2023; Miyajima & Kawakami, 2025; Picheta et al., 2026). La evidencia disponible coincide en que no existen comparaciones directas entre zolbetuximab y esquemas basados en inhibidores de PD-1 que permitan definir con certeza la mejor primera línea en tumores doble positivos (Bao et al., 2026; Miyajima & Kawakami, 2025; Yamamoto et al., 2026). Por ello, varios autores proponen integrar CLDN18.2 con PD-L1, MMR, EBV, perfil clínico del paciente y consideraciones de toxicidad para una toma de decisiones más individualizada (Bao et al., 2026; Yamamoto et al., 2026).

En esa misma línea, estudios retrospectivos recientes indican que la expresión de CLDN18.2 no parece identificar un subgrupo con beneficio diferencial de quimioinunoterapia basada en inhibidores de check points. En una cohorte de 189 pacientes HER2-negativos, CLDN18.2 positivo se asoció con menor frecuencia de PD-L1 alto, pero no con diferencias significativas en respuesta, supervivencia libre de progresión o supervivencia global entre quienes recibieron quimioinmunoterapia

en primera línea (Bao et al., 2026). De manera concordante, otro estudio en pacientes HER2-negativos, pMMR y PD-L1 CPS ≥1 no encontró impacto de la positividad para CLDN18.2 sobre respuesta objetiva, control de enfermedad, supervivencia libre de progresión ni supervivencia global con ICI más quimioterapia o con quimioterapia sola (Zhang et al., 2025; Yamamoto et al., 2026)

3.- ANTECEDENTES

El cancer gástrico se postula como la decima causa de morbimortalidad a nivel mundial, aun ante su distribución geográfica figura como una entidad letal alrededor del mundo figurando los indices mas altos en asia oriental y en europa oriental (15).

Las tasas de incidencia han girado en torno a la poblacion adulta menor de 50 años, dicha patologia se ha derivado por diversas vias moleculares como ser por virus de ebstein Baar, inestabilidad microsatelital, inestabilidad cromosomica y los que no cuentan con un perfil molecular definido (16).

Pese a la alta incidencia del adenocarcinoma gástrico, la detección es en etapas tardias, es decir, pacientes con enfermedad localmente avanzada o metástasis local o a distancia. Tradicionalmente se establecen regimenes a base de platino y antimetabolitos con o sin combinación de intervenciones quirugicas que mejoran sustancialmente la sobrevida, sin emabrgo al establecerse las vias moleculares y el perfil clínico de esta patología se han dilucidado dentro de las mismas puntos clave para la inhibición o proliferacion de la neoplasia (16). El primer blanco teraupeutico fue el trastuzumab prototipo farmacológico contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2) el cual interviene en un crecimiento desmesurado de las celulas neoplásicas, sin embargo esta terápia blanco se mantuvo pausada durante aproximadamente una decada. Posterior al auge de la terapia anti Her2, han surgido nuevos blancos como lo es el PDL-1 el cual postula anticuerpos anti-muerte celular programada, es decir una de las vias que las celulas tumorales toman para evadir el sistema inmune y asi contribuir a la proliferación del tumor, asi mismo conocer peculiaridades de la estructura del adenocarcinoma gastrico como ser parte de su perfil genomico mediante dMMR/MSI-H ofrece la posibilidad de predecir la suceptibilidad a la inmunoterapia. Con el advenimiento de desglosar de forma mas puntual la composicion de diferentes tumores el uso de la secuenciacion de ultima generacion (NGS) ha permitido aislar genes involucrados en la patogenesis del adernocarcinoma gastrico, sin embargo el poder adquisitivo es elevado, motivo por el cual se investigan nuevos vias que compensen las terapias ya establecidas (17); de este modo se ha logado ser mas selectivo en cuanto al ataque a las celulas tumorales con el advenimiento de diferentes receptores de membrana y la amplificación de los mismos. La claudina 18.2 (CLN18.2) es una proteina de adhesion de membrana que sufre amplificación en las celulas tumorales

(13) y de esta forma al ser cumplir con el minimo requerido puede forma parte del abanico de opciones terapeuticas con lo cual puede mejorar la sobrevida de los pacientes con adenocarcinoma gastrico avanzado.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El adenocarcinoma gástrico constituye un grupo heterogéneo de neoplasia con diferencias histológicas, moleculares y biológicas. Esta variabilidad también puede manifestarse en la expresión de biomarcadores con utilidad terapéutica, entre ellos la Claudina 18.2, una proteína de unión estrecha cuya detención mediante inmunohistoquímica permite identificar pacientes potencialmente candidatos a tratamientos dirigidos.

La expresión de Claudina 18.2 no es uniforme en todos los adenocarcinomas gástricos, los estudios publicados han mostrado variaciones en la proporción de casos positivos, la intensidad de la tinción y el porcentaje de células tumorales que expresan el marcador. Asimismo, se han descrito diferencias relacionadas con las características morfológicas de los tumores; sin embargo, la asociación entre la expresión de claudina 18.2 y los distintos subtipos histológicos no se ha establecido de manera consistente.

En el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” se desconoce la frecuencia y el patrón de expresión de Claudina 18.2 en los adenocarcinomas gástricos, así como su distribución entre los diferentes subtipos histológicos. La ausencia de información limita la caracterización local del biomarcador y el conocimiento de la proporción de casos que podrían presentar una expresión clínicamente relevante.

Por lo anterior, resulta necesario evaluar la expresión inmunohistoquímica de Claudina 18.2 en los adenocarcinomas gástricos diagnosticados en la institución y determinar si existen diferencias en su expresión de acuerdo con el subtipo histológico.

5. JUSTIFICACIÓN:

Los hallazgos de este estudio contribuirán a la literatura existente sobre la expresión de la Claudina 18.2 debido a que existen blancos terapéuticos para Claudina 18.2, el crucial esclarecer la interpretación, así como posibles variaciones de la misma. Por lo tanto, es importante realizar estudios enfocados en este grupo de pacientes.

6. HIPÓTESIS:

- ALTERNA: Existen diferencias de expresión del marcador de inmunohistoquímica Claudina 18.2 según el subtipo de adenocarcinoma de estómago.

- NULA: No existen diferencias de expresión del marcador de inmunohistoquímica Claudina 18.2 según el subtipo de adenocarcinoma gástrico.

7. OBJETIVOS:

7.1 Objetivo general:

Comparar las diferencias de expresión del marcador de inmunohistoquímica Claudina 18.2 según el subtipo de adenocarcinoma de estómago.

7.2 Objetivos específicos:

- Caracterizar el patron de expresión del marcador de inmunohistoquímica Claudina 18.2 en adenocarcinoma de estómago.

- Determinar la correlación de la expresión de la Claudina 18.2 en relación con la localización anatomica tumoral.

- Determinar la correlación de la expresión de claudina 18.2 en relacion con el tipo histolologico.

- Determinar la correlacion de la expresión de Claudina 18.2 en relación al estadío clínico.

8. MATERIAL Y METODOS:

8.1 Diseño y lugar del estudio:

Observacional, transversal, comparativo y analitico.

8.2 Lugar y periodo del estudio:

Hospital Universitario “Dr José eleuterio Gonzalez” durante el periodo de enero del 2015 a diciembre del 2025.

8.3 Población de estudio:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico y material tumoral incluido en parafina disponible en el archivo institucional durante el periodo de estudio.

8.4 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con reporte previo con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico.
- Diagnóstico realizado en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de enero de 2018 a octubre de 2023.

8.5 Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con tejido disponible o que esté en mal estado para estudios de inmunohistoquímica.
- Pacientes que hayan sido sometidos a tratamiento oncologico al momento de obtener la muestra histológica.
- Pacientes que no cuenten con laminillas para la obtención de parámetros patológicos.

8.6 Criterios de eliminación:

Serán eliminadas del estudio, todas las laminillas que presenten defectos de fijación o ejecución de la tinción de inmunohistoquímica. Así como las laminillas que se dificulte la interpretación de la expresión de marcador CLDN18.2.

8.7 Reclutamiento de participantes:

Se realizó una busqueda en el sistema Pathox del servicio de Anatomia Patológica y Citopatología del Hospital Universitario “Dr Jose Eleuterio Gonzalez “ mediante el cual se recuperaron 110 casos con diagnostico de adenocarcinoma gastrico correspondientes al periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre de 2025. Posteriormente, se recuperacion los reportes histopatológicos, las laminillas y los bloques de parafina disponibles.

Se exluyeron 38 casos debido a la se ausencia de material histológico o a la insuficiencia de tejido tumoral para efectuar el estudio inmunohistoquímico. La muestra final quedo constituida por 72 pacientes, con una biopsia por paciente. De cada caso se recopilaron el estadio clinico, el subtipo histológico y la localización tumoral.

Las laminillas fueron revisadas por dos patólogos para corroborar el diagnóstico de adenocarcinoma y reclasificar los tumores de acuerdo con los criterios establecidos en la serie de clasificación de los tumores de la Organización Mundial de la Salud, sexta edición , volumen 1, 2026. Durante la revisión se selccionó, par cada paciente, el bloque de parafina con suficiente tumor viable para realizar la inmunohistoquímica de Claudina 18.2, Clon 43-14A.

El proceso de identificación, exclusión, inclusión y procesamiento de los casos se resumen en la figura 2.

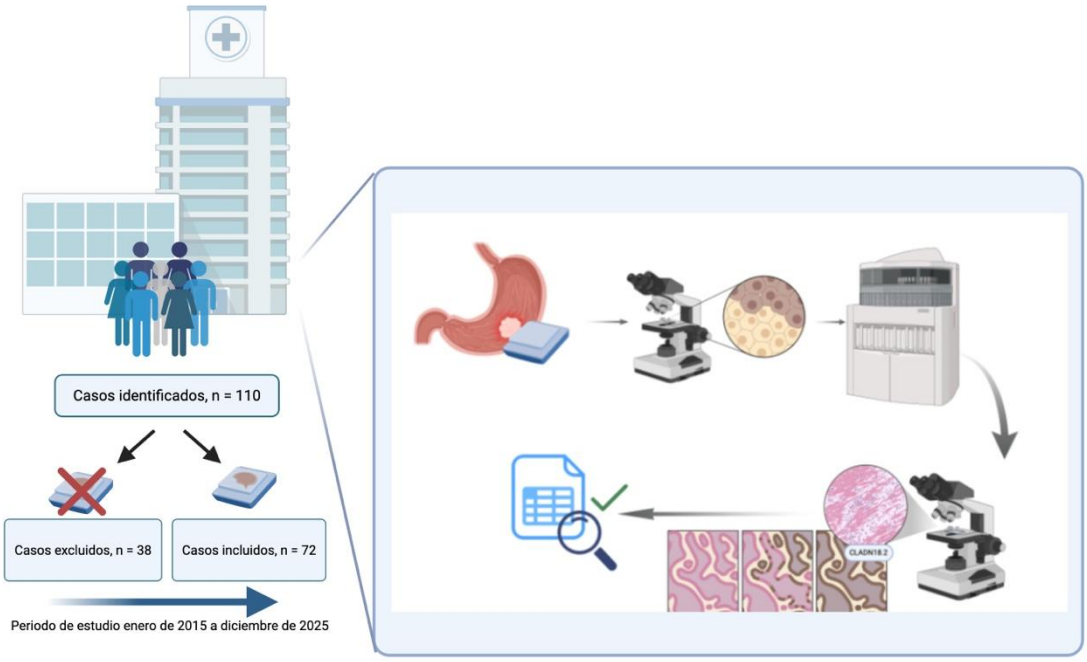


Figura 2. Diagrama de flujo de la selección y procesamiento de los casos.
Se identificaron 110 casos de adenocarcinoma gástrico correspondientes al periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre de 2025. Se excluyeron 38 casos por ausencia de material histológico o tejido tumoral insuficiente, y se incluyeron 72 casos para revision histológica, estudio inmunohistoquímico de Claudina 18.2 y analisis estadistico.

8.8 Clasificación histológica:

Los caso se reclasificaron de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud en adenocarcinoma tubular, papilar, mucinoso, poco cohesivo y mixto.

Inmunohistoquimico para claudina 18.2 y evaluación de la expresión:

De cada bloque de parafina seleccionado se obtuvieron cortes histológicos de 5 µm de espesor, los cuales se colocaron en laminillas cargadas positivamente. La inmunohistoquímica se realizó con el anticuerpo monoclonal murino VENTANA CLDN18.2 (Claudina 18.2), Clon 43-14ª, prediluido y listo para usar (Roche Diagnostics) en la plataforma automatizada BenchMark ULTRA PLUS, siguiendo las indicaciones del fabricante.

La recuperación antigénica se efectuó con ULTRA Cell Conditioning 1 (ULTRA CC1) durante 64 minutos a 100 °C. La reacción se visualizó mediante el sistema OptiView DAB IHC Detection Kit, utilizando diaminobencidina como cromógeno.
Se utilizó tejido de adenocarcinoma gástrico con expresión conocida de CLDN18 como control positivo externo. La mucosa gástrica no neoplásica presente en las muestras se consideró control positivo interno. Como control negativo se empleó una sección procesada en paralelo con el reactivo de control negativo correspondiente.

La expresión de claudina 18.2 fue evaluada mediante la estimación del porcentaje de células tumorales viables con tinción membranosa y la intensidad de la reacción inmunohistoquímica. La intensidad se clasificó como ausente (0), débil (1+), moderada (2+) o intensa (3+).

Se consideró positiva únicamente la tinción membranosa lineal, completa, basolateral o lateral. La inmunorreactividad exclusivamente citoplasmática, nuclear o con patrón granular no fue incluida en la puntuación. Los casos se consideraron positivos con relevancia terapéutica cuando al menos el 75 % de las células tumorales presentó tinción membranosa de intensidad moderada o intensa (2+/3+). La mucosa gástrica no neoplásica presente en la muestra se utilizó como control positivo interno. En los casos sin tinción tumoral ni expresión en los elementos no neoplásicos se consideró la posibilidad de un resultado falsamente negativo y la prueba fue revisada antes de su interpretación definitiva. La evaluación se realizó de manera conjunta con la laminilla correspondiente teñida con hematoxilina y eosina, especialmente en los adenocarcinomas poco cohesivos, para delimitar adecuadamente la población tumoral.

Finalmente, los resultados se clasificaron de acuerdo con la expresión de Claudina 18.2 y se analizaron con el subtipo histológico, la localización tumoral y el estadio patológico (Fassan et al., 2024).

8.9 Variables estudiadas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala/categorías
Porcentaje de expresión de Claudina 18.2	Proporción de células tumorales que presentan expresión inmunohistoquímica de Claudina 18.2.	Porcentaje de células tumorales viables con tinción membranosa, estimado mediante evaluación microscópica.	Cuantitativa continua	0–100 %
Intensidad de expresión	Magnitud de la tinción membranosa observada en las células tumorales.	Intensidad de la tinción membranosa clasificada mediante microscopia óptica.	Cualitativa ordinal	0: ausente; 1+: débil; 2+: moderada; 3+: fuerte
Positividad para Claudina 18.2	Clasificación del tumor según el cumplimiento del punto de corte establecido para expresión de Claudina 18.2.	Se consideró positivo cuando ≥75 % de las células tumorales presentó tinción membranosa de intensidad moderada o fuerte (2+ o 3+). Los demás casos se clasificaron como negativos.	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/negativo
Subtipo histológico	Patrón morfológico del adenocarcinoma gástrico según la clasificación de la OMS.	Subtipo asignado después de la revisión histológica por dos patólogos conforme a la sexta edición de la clasificación de tumores de la OMS.	Cualitativa nominal politómica	Tubular, papilar, mucinoso, poco cohesivo y mixto
Localización tumoral	Región anatómica del estómago en la que se identificó el tumor.	Localización consignada para cada caso en la información disponible.	Cualitativa nominal politómica	Fondo, cuerpo y antro
Estadio clínico	Extensión anatómica de la enfermedad determinada mediante la evaluación clínica.	Estadio clínico consignado en la información disponible para cada paciente.	Cualitativa ordinal	I, II, III y IV

8.10 Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizará con el software SPSS® versión 25, en el cual se realizarán medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, moda y desviación estandar) para la variables cuantitativas; frecuencias y porcentajes para las categoricas. Las asociacines entre variables categoricas se evaluaron mediante la prueba exacta de fisher o la prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton, según el numero de categorias conparadas. Para comparar el porcentaje de celulas

tumorales positivas entre los subtipos histológicos y las localizaciones tumorales se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, mientras que la comparación entre los estadios patológicos III y IV se reliazó mediante la prueba U de Mann-whitney. Se consideró estadisticamente significativo un valor de $P < 0.05$ cuando correspondió, las estimaciones se presentaron con intervalos de confianza del 95%.

8.11 Consideraciones eticas:

El estudio se realizará conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki en su última versión, así como referencia a las Guías de Buenas Prácticas Clínicas. Además, el protocolo será sometido a revisión por el Comité de ética y de investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Una vez que el tejido ingresa al departamento se asigna un número de identificación interno por lo que no es necesario conocer la identidad de los sujetos del estudio. Todas las muestras recibidas en el departamento son manejadas exclusivamente por el personal interno, con lo cual se asegura que ningún dato personal del paciente sea mencionado en el estudio actual o cualquiera que derive de él.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, los términos de este protocolo se consideran de “Investigación sin riesgo” para el paciente, ya que es un estudio que empleará técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos.

La Norma Oficial Mexicana (NOM-012-SSA3-2012) establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Debido a que no se realizará intervención alguna con las variables de los pacientes, no será necesario acudir con cada uno de los pacientes y extenderles un consentimiento informado.

De acuerdo con la Declaración de Helsinki en materia de confidencialidad, en este protocolo se tomarán toda clase de precauciones para resguardar la privacidad de los pacientes relacionada con las muestras de tejido que son utilizadas en la elaboración de esta investigación y la confidencialidad de su información personal, respetando siempre lo principios de Autonomía, Justicia, Benevolencia y no maleficencia.

9. RESULTADOS:

9.1 Caracterisiticas clinico patologicas de los 72 casos de adenocarcinoma gástrico.

Característica	n (%)
Sexo	
Masculino	52 (72,2 %)
Femenino	20 (27,8 %)
Edad	
Mediana (rango), años	58 (42–94)
Localización	
Antro	39 (54,2 %)
Cuerpo	24 (33,3 %)
Cardias	8 (11,1 %)
Fondo	1 (1,4 %)
Tipo histológico	
Tubular	36 (50,0 %)
Poco cohesivo	27 (37,5 %)
Mucinoso	9 (12,5 %)
Estadio patológico	
III	30 (41,7 %)
IV	42 (58,3 %)
Expresión de claudina 18.2	
≥75 %	41 (56,9 %)
<75 %	31 (43,1 %)

La cohorte incluyó 72 pacientes con adenocarcinoma gástrico, con predominio del sexo masculino (72,2%) y una mediana de edad de 58 años. El antro fue la localización mas frecuente (54.2%) y el subtipo tubular el mas prevalente (50,0%). Todos los casos correespondieron a estadios avanzados (III y IV). La expresión de Claudina 18.2 fue alta, alcanzando el umbral de optimidad terapeutica (≥75%) en el 56,9% de los casos.

9.2 Expresión global de Claudina 18.2

Variable	Categoría	n	% / medida descriptiva
Expresión	Positiva	65	90,28 %
	Negativa	7	9,72 %
Intensidad	0	7	9,72 %
	1+	16	22,22 %
	2+	16	22,22 %
	3+	33	45,83 %
Células positivas	Media ± desviación estándar	72	60,44 ± 32,31 %
	Mediana (RIC)	72	75 (40–85,5) %
Optimalidad	≥75 %	41	56,94 %
	<75 %	31	43,06 %

La expresión global de Claudina 18.2 fue positiva en el 90.28% de los casos. La intensidad3 + fue la mas frecuente (45,83%), y la mediana de celulas positivas fue del 75% (RIC: 40-85.5%). Mas de la mitad de los casos (56,94%) cumplieron con el criterio de optimidad terapeutica tal como se demuestra en la Figura 3.

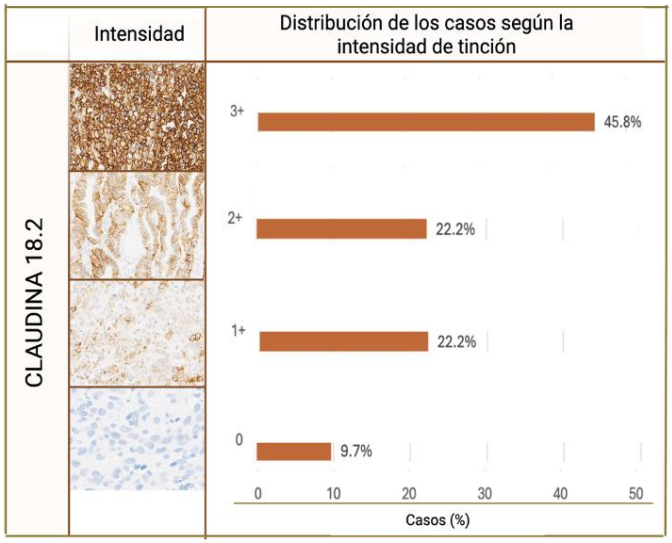


Figura 3. Distribución de los casos según la intensidad de tinción para Claudina 18.2.

Se muestran microfotografias representativas de tinción negativa (0) y de intensidaddebil (1+), moderada y fuerte (3+), asi como su distribución porcentual en los 72 casos evaluados.

9.3 Expresión según tipo histológico OMS

Tipo histológico	Total	Positivos n (%)	Intensidad 0/1+/2+/3+	Células positivas, mediana (RIC)	≥75 % n (%)
Tubular	36	34 (94,44 %)	2/11/8/15	70 (47,5–80) %	18 (50,00 %)
Poco cohesivo	27	24 (88,89 %)	3/2/5/17	80 (75–90) %	22 (81,48 %)
Mucinoso	9	7 (77,78 %)	2/3/3/1	15 (10–30) %	1 (11,11 %)
Valor de *p*		**0,264**	**0,027**	**<0,001**	**<0,001**

El subtipo poco cohesivo mostró la mayor proporción de casos con optimidad (81,48%) y la mediana de celulas positivas mas alta (80%). El subtipo mucinoso presentó la expresión más baja, con una mediana de solo 15% y un unico caso optimamente terapeutico, (Figura 3).

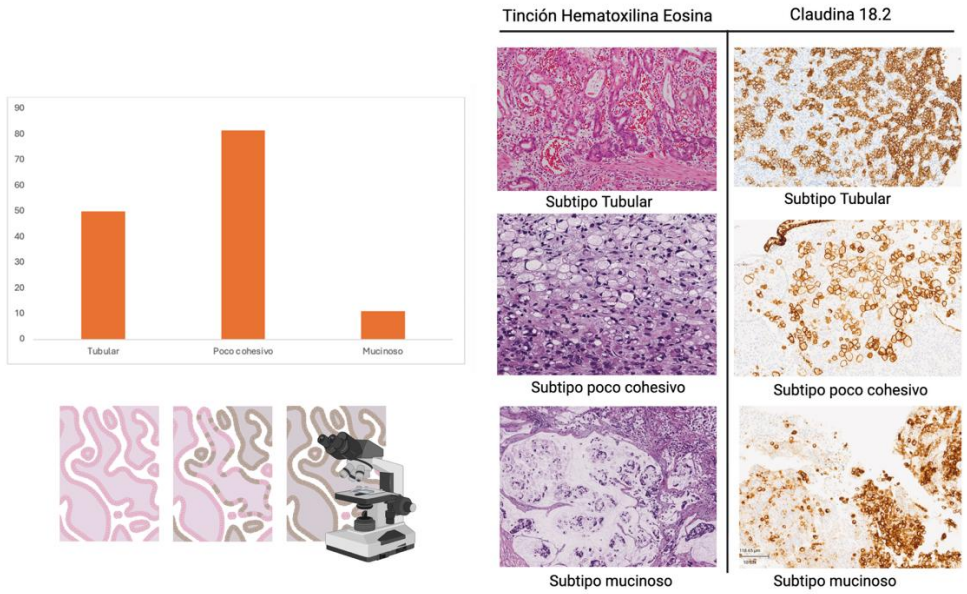


Figura 3. Proporción de casos con expresión terapeutica relevante de Claudina 18.2 según el subtipo histológico.

Se consideró terapeuticamente relevante la expresión membranosa de intensidad moderada o intensidad en ≥ 75% de las celulas tumorales. Se observaron diferencias estadisticamente significativas entre los subtipos histológicos (p <0,001).

9.4 Expresión según localización tumoral

Localización	Total	Positivos n (%)	Intensidad 0/1+/2+/3+	Células positivas, mediana (RIC)	≥75 % n (%)
Antro	39	35 (89,74 %)	4/8/8/19	78 (22,5–86) %	23 (58,97 %)
Cuerpo	24	22 (91,67 %)	2/6/5/11	77,5 (40–90) %	14 (58,33 %)
Cardias	8	7 (87,50 %)	1/2/2/3	62,5 (50–75,25) %	3 (37,50 %)
Fondo	1	1 (100 %)	0/0/1/0	75 %	1 (100 %)
Valor de *p*		1,000	0,950	0,626	0,629

La expresión fue homogenea entre las localizaciones tumorales. El antro y el cuerpo mostraron los porcentajes de positividad mas altos (89,74% y 91,67%), mientras que el cardias presentó una positividad ligeramente menor (87,50%) y la mediana de celulas positivas mas baja (62,5%).

- Ninguna comparación alcanzó significancia estadística (p > 0,05 en todos los casos).
- La optimidad terapeutica fue similar entre antro (58,97%) y cuerpo (58,33%).
- El cardias mostro la menor proporción de casos optimos (37,50%)

La localización del tumor no influye significativamente en la expresion de Claudina 18.2.

9.5 Expresión según estadio patológico

Estadio	Total	Positivos n (%)	Intensidad 0/1+/2+/3+	Células positivas, mediana (RIC)	≥75 % n (%)
III	30	28 (93,33 %)	2/7/8/13	75 (50–83,75) %	17 (56,67 %)
IV	42	37 (88,10 %)	5/9/8/20	75,5 (31,25–86,5) %	24 (57,14 %)
Valor de *p*		0,692	0,985	0,918	1,000

La expresión fue similar entre los estadios III y IV, Ambos grupos mostraron altas tasas de positividad (93,33% y 88,10%) y medianas de celulas positivas casa identicas (75% y 75,5%). La proporción de casos con optimidad terapéutica fue practicamente la misma (56,67% vs 57,14%), sin diferencias significativas (p=1.000), No se observaron diferencias estadisticamente significativas entre los estadios III y IV.

DISCUSIÓN:

En esta serio de 72 adenocarcinomas gástricos avanzados del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, la Claudina 18.2 mostró tinción membranosa en el 90.28% de los casos con cualquier grado de intensidad, y el 56.94% alcanzó el umbral de positividad clínicamente relevante (≥75% de células tumorales con tinción membranosa de intensidad moderada a fuerte). Esta última es la definición utilizada para seleccionar paciente candidatos a zolbetuximab con el ensayo. VENTANTA CLDN18 (43-14A), y por tanto es la cifra con implicación terapéutica directa (Stratton et al. 2025).

La prevalencia observada en nuestra cohorte es superior a la reportada en las series internaciones de referencia. El análisis conjunto de los estudios fase III SPOT LIGHT y GLOW, la mayor fuente de datos disponible sobre prevalencia global, documentó positividad en 38.4% de los tumores evaluados con el mismo umbral y el mismo clon (Fassan et al., 2025; Yamamoto, Nakayama, & Shitara, 2026). Series retrospectivas, independientes han reportado cifras intermedias, entre 24% en una cohorte japonesa y 30% -44% en otras cohortes contemporáneas evaluadas con criterios comparables. (Kaur et al., 2025; Türeci et al., 2017; Shitara. ,2024). Nuestro 56.94% se sitúa por encima de ese rango.

Varias explicaciones son plausibles y deben considerarse en conjunto. La primera es el tamaño muestral: con 72 casos, el intervalo de confianza del 95%, para esta proporción es amplia, de modo que el límite inferior se aproxima a las cifras publicadas y la diferencia podría ser en parte producto del azar. L asegunda es la composición histológica de la serie: el 37.5% de nuestros casos correspondió a adenocarcinoma poco cohesivo de CLDN18.2 es consistentemente más alta; en cohortes internaciones la positividad fue mayor en tumores difusos o con células en anillo de sello (Choi et al, 2024; Kaur et al., 2025; Patriarca et al., 2025; Yamamoto, Nakayama, & Shitara, 2024).

Otras cohortes también han descrito el enriquecimiento de CLDN 18.2 en tumores con compromiso peritoneal (Choi et al., 2024; Yamamoto, Nakayama, & Shitatra, 2024, 2026) La tercera es la variabilidad geográfica y étnica: la prevalencia reportada difiere entre poblaciones y regiones, con variaciones entre cohortes asiáticas, indias y análisis global (Kaur et al., 2025; Shitara. ,2024) Finalmente, no pueden descartarse un componente de variabilidad pre analítica e interpretativa, dado que la avaluación fue visual y semicuantitativa y la literatura ha mostrado amplias oscilaciones metodológicas (Fassan et al., 2025; Patriarca et al., 2025)

Expresión por histología

La asociación con subtipo histológico fue el hallazgo más robusto del estudio. El adenocarcinoma poco cohesivo mostró la mediana de células positivas más alta y la mayor proporción de casos con positivad terapéutica, mientras que el adenocarcinoma mucinoso presentó la exploración más baja y el subtipo tubular usando una posición intermedia.

El comportamiento del subtipo poco cohesivo concuerda con lo descrito en la literatura. La mayor expresión de CLDN18.2 en tumores de patrón difuso – y en particular en carcinoma con células en anillo de sello- ha sido documentada en revisión y series retrospectivas (Choi et al., 2024; Kaur et al., 2025, Fassan et al, 20252018; Patriarca et al., 2025; Yamamoto, Nakayama & Shitara, 2026). Cohortes metastásicas, también han encontrado asociación con afectación peritoneal (Choi et al., 2024). En revisiones terapéuticas recientes, CLDN18.2 se considera una diana particularmente relevante en subgrupos difusos o escirrosos, que suelen tener opciones limitadas (Yamamoto, Nakayama, & Shitara, 2024, 2026)

La interpretación biológica también es plausible. CLDN18.2 es una proteína de unión estrecha de forma fisiológica en la mucosa gástrica normal y frecuentemente retenida en el adenocarcinoma gástrico (Bunga & Dananilova, 2024; Fassan et al., 2025; Moran et al., 2023, Patriarca et al., 2025; Shitara. ,2024). Zolbetuximab ejerce su efecto mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y citoxicidad dependiente de complemento (Moran et al., 2023; Sasaki et al., 2025, Yamamoto, Nakayama, & Shitara, 2024).

Conviene señalar, sin embargo, que la asociación con el tipo histológico no es universal en la literatura. Revisiones sistemáticas concluyen en la relación entre CLDN18.2 y las características clinicopatológicas, incluida la histología no es consistente entre estudio (Fassan et al., 2025).

El hallazgo de expresión marcadamente baja en el subtipo mucinoso, debe interpretarse con cautela, por el reducido número de casos, por la dirección del resultado es compatible con la variabilidad entre subgrupos histológicos descritos en la literatura (Patriarca et al., 2025). Por ello, este resultado debe considerarse generador de hipótesis más que base para restringir el estudio inmunohistoquímico por subtipo.

Localización y Estadio.

No se observaron diferencias significativas en la expresión de CLDN18.2 entre las distintas localizaciones tumorales ni entre los estadios III y IV. La proporción de casos con positividad terapéutica fue prácticamente idéntica entre ambos estadios, al igual que las medianas de células positivas.

La ausencia de asociación con estadio coincide con varias cohortes contemporáneas y revisadas sistemáticamente, en las que CLDN18.2 no se identificó de forma consistente como marcador ligado a la progresión anatómica o al pronóstico por estadio (Choi et al., 2024; Fassan et al., 2025; Patriarca et al., 2025). La relación con la localización anatómica es más heterogénea. Los análisis globales y revisiones de implementaciones clínica, muestran que la detección de CLDN18.2 puede realizarse de forma operativa con el ensayo VENTANA CLDN18 (43-14ª), y que en su papel es sobre todo el biomarcador de selección terapéutica (Gorwitz &DeRemer, 2025; Kaur et al., 2025; Moran et al., 2023). S in embargo, estudios de heterogeneidad han mostrado diferencias entre sitios metastásicos, con mayor positivad en peritoneo y menor en hígado (Choi et al., 2024).

La implantación práctica es que CLDN 18.2 parece comportarse principalmente como biomarcador predictivo de legibilidad terapéutica más que como marcador anatómico o de progresión tumoral (Gorwitz & dErEMER, 2025); Sasaki et al., 2025; Yamammoto, Nakayama, & Shitara, 2026). L a estabilidad relativa observada entre muestras, aunque imperfecta, favorece su uso operativo sobre el material disponible, aun reconociendo heterogeneidad intratumoral e intrapeciente (Choi et al, 2024).

Pronóstico y Biomarcadores Asociados.

La evidencia sobre el valor pronóstico de CLDN18.2 sigue siendo heterogénea. Las revisiones sistemáticas concluyen que la mayoría de los estudios no lo identifican como factor pronóstico estadísticamente significativo, y que los pocos resultados positivos son discordantes en dirección (Fassan et al., 2025; Patriarca et al., 2025). En series contemporáneas, la supervivencia fue similar entre tumores positivos y negativos o mostró solo tendencias no significativas. (Choi et al., 2024; Kaur et al., 2025).

Aun así, algunos estudios han descrito señales de asociaciones biológicas diferenciales en subgrupos con concretos, por lo que la señal pronostica sigue siendo incierta y dependiente del contexto analítico y biológico (Fassan et al., 2025). Tampoco existe consenso completo sobre la superposición con otros

biomarcadores. La literatura muestra solapamiento limitado con HER2 y asociaciones variables con PD-L1 o EBV entre cohortes, lo que refuerza que CLDN18.2 amplia el universo de biomarcadores accionables, por no sustituye a HER2, PDL1 o MMR (Gorwitz &DeRemer, 2025; Kaur et al, 2025; Fassan et al., 2025; Patriarca et al., 2025; Yamamoto, Nakayama y Shitara, 2026).

CONCLUSIONES:

La expresión de Claudina 18.2 vario1 según el subtipo histológico. El adenocarcinoma poco cohesivo presentó la mayor proporción de casos que alcazaron el umbral de expresión utilizado para seleccionar candidatos a zolbetixumab, mientras que el subtipo mucinoso mostró la expresion mas baja. El 56.94 de los casos alcanzó dicho umbral. No se encontraron diferencias estadisticamente significativas según la localizacio1n tumoral ni entro los estadios patológicos III y IV.

REFERENCIAS BILIOGRAFICAS:

Bunga, O. D., & Danilova, N. V. (2024). Claudin-18.2 and gastric cancer: from physiology to carcinogenesis. *Russian Journal of Archive of Pathology*, *86*(6), 92. https://doi.org/10.17116/patol20248606192

Cao, W., Xing, H., Li, Y., Tian, W., Song, Y., Jiang, Z., & Yu, J. (2022). Claudin18.2 is a novel molecular biomarker for tumor-targeted immunotherapy. *Biomarker Research*, *10*(1), 38. https://doi.org/10.1186/s40364-022-00385-1

Choi, E., Shin, J., Ryu, M. H., Kim, H. D., & Park, Y. S. (2024). Heterogeneity of claudin 18.2 expression in metastatic gastric cancer. *Scientific Reports*, *14*(1), 17648. https://doi.org/10.1038/s41598-024-68411-w

Fassan, M., Chau, I., Dasghaib, H., Hill, J., Pophale, R., & Shitara, K. (2025). The prognostic role of Claudin 18.2 in advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic literature review. *ESMO Gastrointestinal Oncology*, *9*, 100210. https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2025.100210

Fock, K. M. (2014). Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *40*(3), 250-260. https://doi.org/10.1111/apt.12814

González, C. A., Sala, N., & Rokkas, T. (2013). Gastric Cancer: Epidemiologic Aspects. *Helicobacter*, *18*(s1), 34-38. https://doi.org/10.1111/hel.12082

Kameishi, S., Hirano, H., Hirose, T., Okita, N. T., Shoji, H., Takashima, A., & Kato, K. (2026). Safety and efficacy of zolbetuximab plus chemotherapy for CLDN18.2-positive gastric cancer: A single-center retrospective study. *Journal of Clinical Oncology*, *44*(2 suppl), 308-308. https://doi.org/10.1200/jco.2026.44.2_suppl.308

Kubota, Y., & Shitara, K. (2024). Zolbetuximab for Claudin18.2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *16*, 17588359231217967. https://doi.org/10.1177/17588359231217967

Kwak, Y., Kim, T. Y., Nam, S. K., Hwang, H. J., Han, D., Oh, H. J., Kong, S. H., Park, D. J., Oh, D. Y., Lee, H. J., Im, S. A., Yang, H. K., & Lee, H. S. (2024). Clinicopathologic and molecular characterization of stages II-IV gastric cancer with Claudin 18.2 expression. *The Oncologist*, *30*(2), oyae238. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae238

Liu, B. L., Cleary, J. M., Shi, J., Hornick, J. L., & Zhao, L. (2025). Claudin 18.2 and Other Therapeutic Biomarkers in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*, *49*(12), 1233-1244. https://doi.org/10.1097/pas.0000000000002464

Mathias-Machado, M. C., de Jesus, V. H. F., Jácome, A., Donadio, M. D., Aruquipa, M. P. S., Fogacci, J., Cunha, R. G., da Silva, L. M., & Peixoto, R. D. A. (2024). Claudin 18.2 as a New Biomarker in Gastric Cancer—What Should We Know?. *Cancers*, *16*(3), 679. https://doi.org/10.3390/cancers16030679

McHugh, K. E., Pai, R. K., Grant, R. C., Gallinger, S., Davison, J., Ma, C., & Pai, R. K. (2025). Claudin 18.2 Expression in 1404 Digestive Tract Adenocarcinomas Including 1175 Colorectal Carcinomas: Distinct Colorectal Carcinoma Subtypes Are Claudin 18.2 Positive. *Modern Pathology*, *38*(5), 100712. https://doi.org/10.1016/j.modpat.2025.100712

Picheta, N., Piekarz, J., Pobideł, J., Szklener, K., & Skórzewska, M. (2026). Zolbetuximab in the treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a systematic review. *Frontiers in Immunology*, *17*, 1870010. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1870010

Shitara, K. (2023). PSY03-3 Claudin 18.2-targeted therapy for gastric and GEJ adenocarcinoma. *Annals of Oncology*, *34*, S1355. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.031

Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y.-J., Enzinger, P., Ilson, D., Shah, M., Van Cutsem, E., Xu, R., Aprile, G., Xu, J., Chao, J., Pazo-Cid, R., Kang, Y.-K., Yang, J.-N., Moran, D., Bhattacharya, P. P., Arozullah, A., Park, J., Oh, M., & Ajani, J. (2023). Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet, 401*(10389), 1655–1668. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00620-7

Tureci, Ö., Itoh, K., Yamaguchi, R., Mukhina, S., Sahin, U., & Rohde, C. (2017). High Prevalence of Claudin 18.2 Expression in Japanese Patients with Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(15 suppl), e15584-e15584. https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.e15584

Yamaguchi, K., Shoji, H., Yasui, H., Oki, E., Sakai, D., Hamaguchi, T., Tsuji, A., Oshima, T., Tsuda, M., Minashi, K., Yang, J., Guerrero, A., Ueno, Y., Matsangou, M.,

Gourgioti, G., Nakanishi, Y., Furuki, S., Kuwamoto, K., Yamada, S., & Shitara, K. (2026). Zolbetuximab plus chemotherapy in Japanese patients with claudin 18.2–positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a combined subgroup analysis of the phase 3 SPOTLIGHT and GLOW trials. *Gastric Cancer*, *29*(4), 777-787. https://doi.org/10.1007/s10120-026-01738-7

Yamamoto, K., Nakayama, I., & Shitara, K. (2026). Targeting claudin 18.2 in gastric cancer: a review of emerging biologic agents. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *26*(1), 65-80. https://doi.org/10.1080/14712598.2026.2617271

Zhang, F., Nakayama, I., Sakamoto, N., Okemoto, D., Jubashi, A., Matsubara, Y., Miyashita, Y., Sato, S., Ushiyama, S., Kobayashi, A., Okazaki, U., Yamamoto, K., Mishima, S., Kotani, D., Kawazoe, A., Hashimoto, T., Nakamura, Y., Kuboki, Y., Bando, H., & Shitara, K. (2025). Impact of claudin 18.2 expression on treatment outcomes of first-line immunochemotherapy in patients with HER2-negative, proficient MMR, PD-L1 CPS ⩾1 metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *17*, 17588359251369042. https://doi.org/10.1177/17588359251369042

Zheng, B., Fu, M., Lou, F., He, Y., Zhao, L., Huang, X., Xie, X., Tan, W., Chen, Q., Zhang, W., Hong, Y., Rong, K., Lu, Y., Zhan, P., Tu, J., Shi, H., Hu, T., & Xiao, L. (2026). Claudin18.2 promote gastric cancer proliferation by activating MCM2/5. *Scientific Reports*, *16*(1), 10263. https://doi.org/10.1038/s41598-026-39540-1

Gorwitz, G. L., & DeRemer, D. L. (2025). Zolbetuximab-clzb: Targeting claudin 18.2 in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma. The Annals of Pharmacotherapy, 59(12), 1119–1127. https://doi.org/10.1177/10600280251342801

Kaur, J., Wagh, G., Patil, R., Kaushal, R. K., Yadav, S., Ramaswamy, A., Bhargava, P. G., Khandare, M., & Ostwal, V. (2025). Prevalence of claudin 18.2 (CLD18.2) in gastric cancers and clinical correlation [Resumen de congreso]. Journal of Clinical Oncology, 43(16_suppl), e16025. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e16025

Lop Gros, J., Santiago Díaz, P., Larrubia Loring, M., Patriarca, M. E., Lloveras, B., & Iglesias, M. (2025). Claudin 18.2 immunohistochemistry expression in gastric cancer: A systematic review. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology, 33(2), 61–69. https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000001248

Shitara, K., Xu, R.-H., Ajani, J. A., Moran, D., Guerrero, A., Li, R., Pavese, J., Matsangou, M., Bhattacharya, P., Ueno, Y., Wang, X., & Shah, M. A. (2024). Global

prevalence of claudin 18 isoform 2 in tumors of patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Gastric Cancer, 27(5), 1058–1068. https://doi.org/10.1007/s10120-024-01518-1

Stratton, S. P., Pang, L., Pugh, J., Kouzova, M., Baldwin, D., McDonald, J., Lawrence-Glaze, R., Moran, S., Guerrero, A., & Moran, D. (2025). Analytical and clinical performance of the VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx assay in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma tissue samples in SPOTLIGHT and GLOW. Modern Pathology, 38(12), 100844. https://doi.org/10.1016/j.modpat.2025.100844