

Algunas consideraciones actuales sobre el cáncer gástrico

Some current considerations on gastric cancer

Dra. Ledis Subirat Esquivel; Dra. Dunia Guillén Isern

Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba.

RESUMEN

Fundamento: el cáncer gástrico es una de las neoplasias que produce mayor mortalidad en la población mundial.

Desarrollo: se presenta una revisión bibliográfica sobre los factores de riesgo mejor documentados y aceptados por la comunidad científica: infección por *helicobacter pylori*, dieta, susceptibilidad genética y nivel socioeconómico. Además, se analizan las formas de enfrentar esta enfermedad, y se hace hincapié en las interrogantes y retos que plantean los nuevos conocimientos, con el objetivo de profundizar en este tema de importancia relevante para gastroenterólogos, cirujanos, patólogos y médicos en general, y especificar los aspectos más novedosos en cuanto al manejo, prestando especial atención al diagnóstico y la terapéutica endoscópica.

Conclusiones: el diagnóstico temprano mediante la realización de endoscopia es la estrategia fundamental para disminuir la mortalidad por esta enfermedad.

DeCS: NEOPLASIAS GÁSTRICAS; FACTORES DE RIESGO; ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL; ENDOSCOPIA DEL SISTEMA DIGESTIVO; HELICOBACTER PYLORI; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: gastric cancer is one of neoplasias that produce greater mortality in the worldwide population.

Development: a bibliographic review on the risk factors better documented and accepted by the scientific community: infection by *helicobacter pylori*, diet, genetic sensitivity and socioeconomic level. Besides, the ways to face this disease are analyzed, and it is emphasized in the questions and challenges that are present in the new knowledge, with the aim to go into this relevant topic in greater depth for gastroenterologists, surgeons, pathologists and doctors in general, and specifying the most original aspects as to handling, paying special attention to diagnosis and endoscopic therapeutics.

Conclusions: an early diagnosis by carrying out endoscopy is the fundamental strategy to decrease the mortality by this disease.

DeCS: STOMACH NEOPLASMS; RISK FACTORIES; ENDOSCOPY, DIGESTIVE SYSTEM; HELICOBACTER PYLORI, REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

Según estimaciones globales el cáncer gástrico es el cuarto cáncer más común, y la segunda causa más común de muerte por cáncer en el mundo, sobrepasado sólo por el rápido aumento del cáncer de pulmón desde la década de 1970.¹ El adenocarcinoma gástrico, comúnmente denominado carcinoma gástrico o cáncer gástrico, es el tumor gástrico maligno más común, constituye el 95 % de las neoplasias malignas del estómago.²

Existe gran variación mundial en la incidencia y mortalidad de la enfermedad lo cual parece mantener importantes pistas en la investigación de las causas y prevención de la enfermedad.

El cáncer gástrico es una enfermedad de mal pronóstico, pues su historia natural termina con la muerte del paciente por metástasis o por un progresivo deterioro del estado general.³

La supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico es muy baja, tanto en los países industrializados como en los que están en vías de desarrollo, debido a que la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas, cuando la probabilidad de curación es muy reducida. En Japón, las tasas generales de supervivencia son

considerablemente mayores gracias a los programas masivos de detección temprana iniciados en 1960, con un porcentaje creciente de casos detectados y tratados en sus estadios incipientes lo que permite aplicar el tratamiento oportuno lo que garantiza una sobrevivencia a los cinco años del 90 %. ⁴

Según el Anuario Estadístico de Salud del año 2007, en Cuba esta enfermedad ocupa la quinta causa de muerte por cáncer. Con una tendencia ascendente en el número de muertes por año desde la década de los 70, reportándose en el año 2007, 110 fallecimientos más con relación a los ocurridos en 1970. ⁵

Con esta revisión se propone profundizar en este tema y especificar los aspectos más novedosos en cuanto al manejo, prestando especial atención al diagnóstico y la terapéutica endoscópica.

DESARROLLO

Factores de riesgo y etiopatogenia

Aunque una gran cantidad de factores de riesgo son asociados con el adenocarcinoma gástrico, todavía no existen causas definidas para la mayoría de los adenocarcinomas gástricos. 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 del adenocarcinoma gástrico. ²

Las variaciones geográficas en las tasas de incidencia de este tumor, las tendencias temporales decrecientes, y las variaciones del riesgo en las poblaciones que emigran, sugieren que existen factores ambientales que cumplen un papel importante en la carcinogénesis gástrica.

La infección con *Helicobacter pylori* (Hp), especialmente desde edades tempranas, la historia familiar de cáncer gástrico, el bajo nivel socioeconómico, la producción endógena de nitrosaminas, la alta ingesta de compuestos nitrosados e irritantes, y el bajo consumo de frutas y verduras, son asociados con mayor riesgo de padecer cáncer gástrico. ⁶

***Helicobacter pylori* y cáncer gástrico**

La infección por *Helicobacter pylori* (H pylori) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico. ⁷⁻¹⁰ Se reconoce que la infección con *Helicobacter pylori* es la principal causa de gastritis crónica, úlcera péptica, y el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico. La infección se adquiere, en la

mayoría de los casos, en la infancia, y es capaz de permanecer en el hospedero toda la vida. Sin embargo, sólo un grupo muy pequeño desarrolla cáncer gástrico o úlceras pépticas, ¹¹⁻¹³ mientras que un gran número de infectados (más del 70 %) son asintomáticos. Los aspectos más relevantes de la infección son: la inflamación crónica, la proliferación celular excesiva y la disminución de la secreción ácida, lo cual puede modular el proceso de carcinogénesis. ¹⁴

Respecto al rol de la erradicación de esta bacteria para la prevención primaria del cáncer gástrico, el beneficio observado es la no progresión o regresión de lesiones previas consideradas preneoplásicas, pero no una reducción global de la incidencia del cáncer. ¹⁵⁻¹⁷ No obstante, la Sociedad Japonesa de Investigación para el Cáncer Gástrico recientemente ha anunciado que la erradicación del *H. pylori* debe emprenderse en todos los sujetos infectados, y se han propuesto protocolos de tratamiento eficaces. ¹⁸

Dieta

La conclusión más consistente sobre el vínculo entre la dieta y el cáncer gástrico, ha sido que las dietas altas en vegetales frescos y frutas reducen el riesgo de cáncer gástrico. Así, la menor ingesta de ese tipo de alimentos, o los niveles séricos bajos de beta-carotenos, tocoferoles, y vitamina C, están correlacionados con la aparición del cáncer gástrico, al igual que el consumo de alimentos salados, ahumados, picantes y aquellos que contienen nitrosaminas. ¹⁹⁻²¹

Nivel socioeconómico

Se ha demostrado que la mortalidad por cáncer gástrico está estrechamente relacionada con las condiciones socioeconómicas en los primeros años de la vida. Esta conclusión es consistente con la mayor prevalencia de infección con *H. pylori*, en la niñez de poblaciones pobres. ⁴

Historia familiar

El riesgo de padecer de esta enfermedad es mayor en personas con una historia familiar positiva de cáncer gástrico. Esta disposición puede ser el resultado de factores genéticos-ambientales. Algunos individuos heredan un riesgo mayor de desarrollar un cáncer gástrico cuando miembros de su familia han presentado un cáncer gástrico, colónico, ovárico o uterino.

Se han descrito otras asociaciones que pueden presentar un mayor riesgo de cáncer gástrico como son la presencia de adenomas gástricos, grupo sanguíneo A (vs. grupo O), anemia perniciosa, gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal, enfermedad de Menetrier, pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers con hamartomas gástricos, síndrome de Menetrière y los pacientes sometidos a una gastrectomía parcial por lesiones benignas a lo menos 15 años antes. Además se ha observado un riesgo mayor en sujetos expuestos radiaciones ionizantes y en

personas con historia familiar de cáncer gástrico.²² El virus de Epstein-Barr tradicionalmente asociado a las neoplasias linfoides, también ha sido descrito en tumores epiteliales como el carcinoma nasofaríngeo y linfoepiteliomas de diferentes órganos, entre los cuales se incluye el estómago.⁷

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas dependen del estadio en que sea diagnosticada la enfermedad. Cáncer gástrico temprano es un término muy aplicable en la caracterización de la enfermedad en estadio incipiente. Se le define como un adenocarcinoma limitado solo a la mucosa y la submucosa, ya sea con compromiso de ganglios linfáticos o no. Un cáncer gástrico avanzado será definido por la invasión más allá de la submucosa.

En los pacientes con cáncer gástrico incipiente hasta el 80 % pueden estar asintomáticos. En el resto, los síntomas son inespecíficos, y a menudo se adjudican a enfermedad ulcerosa péptica u otras enfermedades gastrointestinales, estos refieren síntomas de tipo dispéptico (dolor epigástrico leve recurrente, pirosis, con o sin distensión abdominal, náuseas o vómitos), siendo indistinguibles de sujetos con afecciones benigna. Por su parte, la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico avanzado presentan síntomas de alarma (el 90 %) como dolor abdominal recurrente, anemia, pérdida de peso, vómitos, anorexia, y de acuerdo a la situación del tumor, disfagia o síndrome pilórico. En términos generales, el antecedente con mayor asociación, junto al grupo de edad (>40 años), es el dolor epigástrico, que aumenta o disminuye con las comidas, que se mantiene por más de 15 días y que no responde a las medidas terapéuticas simples habituales, no farmacológicas, como el régimen de alimentación. Los signos y síntomas son el resultado de la invasión por parte del adenocarcinoma gástrico más allá de la muscular de la mucosa, ya sea por extensión regional o por metástasis a distancia.

El hígado y los pulmones están comprometidos en aproximadamente el 40 % de los casos, y el peritoneo y los huesos en alrededor del 10 %. Las metástasis en otros sitios son menos comunes. Pacientes ocasionales con adenocarcinoma gástrico pueden presentarse también con condiciones paraneoplásicas: síndrome de Trousseau (trombosis), acantosis nigricans, nefropatía membranosa, anemia hemolítica microangiopática, signo de Láser-Trélat (queratosis seborreica), Dermatomiositis.²

Diagnóstico endoscópico

La panendoscopia oral constituye la técnica de elección para el diagnóstico de los tumores gástricos (sensibilidad y especificidad del 99 %). La técnica es altamente sensible cuando es realizada por especialistas con experiencia y permite:

1. Determinar la clasificación morfológica.

2. Tomar muestras para biopsias.
3. Realizar citología por cepillado.
4. El uso de métodos tintoriales (Cromoendoscopia).
5. La realización de la ecografía endoscópica.

Clasificación morfológica del cáncer gástrico

Cáncer incipiente o cáncer gástrico precoz:

(Clasificación japonesa)

Tipo I Polipoide o elevado (de 5mm)

Tipo II Superficial

a sobreelevado o levemente elevado (menos de 5mm)

b aplanado o plano

c Deprimido

Tipo III Excavado o Ulcerado

En tipos mixtos se colocara primero el que tiene mayor diámetro

Cáncer avanzado: clasificación de borman

Tipo I Poliposo o polipoide

Tipo II Ulcerado

Tipo III Ulcerado-infiltrante

Tipo IV Infiltrativo difuso o Linitis plástica ²³

El diagnóstico de confirmación se basa en criterios histológicos o citológicos, por lo que la toma de biopsias y citología resulta indispensable. Si bien este procedimiento permite identificar fácilmente lesiones vegetantes, infiltrativas o úlceras, la detección endoscópica de tumores localizados en la mucosa y submucosa (carcinoma precoz gástrico) puede resultar difícil y requiere un alto índice de sospecha. Estas lesiones, que pueden manifestarse como cambios sutiles en la coloración o por pequeñas sobreelevaciones o depresiones de la mucosa pueden ser realizadas mediante la técnica de cromoendoscopia, que consiste en la aplicación de tinciones vitales para delimitar o evidenciar la existencia de áreas de metaplasia o carcinoma gástrico. Se utilizan distintos colorantes como: solución de índico carmín, azul de metileno, Lugol, azul de Evans, rojo Congo, etc. ⁸

Otra técnica que resulta de gran utilidad para determinar la extensión del tumor y la afectación ganglionar es la ecografía endoscópica (ecoendoscopia) (sensibilidad del 90 %). Este proceder constituye la técnica más precisa en la estadificación en los estadios precoces, donde es importante distinguir entre afectación mucosa y submucosa, fundamental cuando se intente un tratamiento conservador mediante resección endoscópica. ^{24, 25}

La detección endoscópica de una condición maligna gástrica en un estadio temprano significa un mejor pronóstico para los pacientes debido a la posibilidad de

ser tratados con las actuales terapéuticas, lo que garantiza una supervivencia entre el 90-95 %. Sin embargo, la supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico avanzado es del 10% a los cinco años.²⁶

Manejo endoscópico del cáncer gástrico precoz

En la actualidad existe una tendencia a reconocer el empleo de determinados métodos endoscópicos como tratamiento válido con fines curativos en neoplasias malignas del tracto digestivo superior, cuando son diagnosticados en estadios precoces.

Esto ha sido posible por varias razones:

1. Mejoría en el aspecto técnico de la visión lograda con los nuevos videoendoscopios, que permite el estudio minucioso de pequeñas lesiones.
2. Posibilidad de hacer un mejor estadiaje de dichos tumores basado en el aporte de la ultrasonografía endoscópica.
3. Al hecho constatado de que la mayoría de estas lesiones asientan en pacientes con edades avanzadas o patología concomitante, en la que la cirugía supone un grave e intolerable riesgo y fundamentalmente a las nuevas técnicas que han hecho posible el abordaje endoscópico de dicho tratamiento.

Las técnicas utilizadas para el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico son:

1. Técnicas basadas en destrucción de tejido: Se ha utilizado la fotodestrucción con láser, usando Láser Nd-YAG, o un procedimiento no térmico, usando un agente fotosensibilizante derivado de la hematoporfirina (Terapia fotodinámica); asimismo se han descrito técnicas con la inyección de Etanol u otros agentes citotóxicos (Plemomycin).
2. Técnicas con resección de tejido: Denominada "Mucosectomía endoscópica" o strip biopsy, desde su descripción por Tada et al en 1987, con múltiples variantes comunicadas posteriormente.

La resección mucosa endoscópica (mucosectomía) consiste en elevar la lesión a través de una inyección submucosa de solución salina con adrenalina, con lo cual se logra enlazar y cortar, con asa de polipectomía, rodeada de mucosa sana. Tiene además la ventaja que la lesión extirpada puede ser examinada histológicamente en su totalidad, revelando su extensión e infiltración en profundidad, pudiendo determinarse de forma segura si la resección ha sido o no completa. La mayoría de los autores están de acuerdo en tratar por este método sólo a pacientes con adenocarcinoma bien diferenciado, menores de 2cm, no ulcerado y con afectación exclusiva de la mucosa. Esta técnica ofrece la posibilidad de curación en el 95 % de los casos.^{27, 28} Las lesiones incipientes con compromiso hasta la submucosa, dado que tienen un 10-15 % de compromiso ganglionar no deben ser tratadas por esta técnica.²⁹

En 1995, Ono y Hosokawa desarrollaron otras técnicas para el tratamiento de estas lesiones, dentro de estas la disección endoscópica submucosa (DES). Con esta técnica, teóricamente, las lesiones de cualquier tamaño pueden ser resecadas como un solo fragmento, y pueden evaluarse por patólogos con respecto a las características microscópicas del cáncer superficial. El procedimiento puede tomar un tiempo muy largo, con un riesgo alto de complicaciones, como el sangrado masivo y la perforación, por lo que en la actualidad es discutido si debe ser realizado por endoscopistas.³⁰

CONCLUSIONES

El diagnóstico del cáncer gástrico en etapas avanzadas de la enfermedad implica una peor sobrevida para los pacientes. Lograr detectar de forma temprana su existencia es de gran significado para disminuir la mortalidad. La observación detallada y minuciosa durante el proceder endoscópico en busca de lesiones incipientes, así como la toma de muestras para estudios histológicos es la clave fundamental de una exploración satisfactoria que permita diagnosticar el cáncer gástrico en estadios iniciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Kato Y,Nakamura S,Kuniyoshi A,Konishi T,Takeshita K,Sano T.Meeting report:The 75th Congress of the Japanese Gastric Cancer Association.Gastric Cancer 2004;7:5.
- 2.Luk DG. Tumores gástricos. En: Sleisenger & Fordtran, editors. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. 6ta ed. T 1. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000.p.785-8.
- 3.Inambar N.Gastric Cancer.Surg Oncol Clin North Am 2003;2(3):333-45.
- 4.Llorens P.Gastric Cancer in Chile.Gastrointestinal Endoscopy 2000;49(4):408-11.
- 5.Hamajima N,Naito M,Kondo T,Goto Y.Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer.Cancer Sci 2006;97(11):1129-38.
- 6.Namekata T,Miki K,Kimmey M.Chronic atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection among Japanese Americans in Seattle.Am J Epidemiol 2000;151:820-30.
- 7.Sierra R.Cáncer gástrico, epidemiología y prevención.Acta med costarric San José 2002;44(2):12-5.

8. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido N, et al. Helicobacter pylori Infection and the Development of Gastric cancer. *New Engl J Med* 2001;345:784-9.
9. Maeda S, Ogura K, Yoshida H, Kanai F, Ikenoue T, Kato N, et al. Major virulence factors, VacA and CagA, are commonly positive in Helicobacter pylori isolates in Japan. *Gut* 1998;42:338-43.
10. Webb PM, Grubtree JE, Forman D. Gastric Cancer, Cytotoxin-Associated Gene A-Positive Helicobacter pylori, and Serum Pepsinogens: an International Study. *Gastroenterology* 1999;116:269-76.
11. Rogers BA, Taylor SN, Whary TM, Stefanich DE. Helicobacter pylori but not High Salt Induces Gastric Intraepithelial Neoplasia in B6129 Mice. *Cancer Res* 2005;65(23):34-41.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Guidelines for the Management of Helicobacter pylori infection-Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report. *Business Briefing. European Gastroenterology Review* 2005;12(3):1-4.
13. Palli D, Russo A, Ottini L, Masala G, Saieva C, Amorosi A, et al. Red meat, family history, and increased risk of gastric cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 2001;61(14):5415-9.
14. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(2):187-94.
15. Zhou L, Sung JJ, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after H. pylori eradication. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(1):11-4.
16. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(23):1881-8.
17. Susuki H, Iwasaki E, Hibi T. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12:7.
18. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007;10:8.
19. De Stefani E, Correa P, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco LA, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Gastric Cancer* [serial on the Internet]. 2004 [cited 2010 mayo 10]; 7:[about 9 p.]. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.springerlink.com/whalecom0/content/rx13kt8q0w3cq14u/fulltext.pdf>

20. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. *Gastric Cancer* 2008;11:9.
21. Piñol JF, Paniagua EM. Cáncer gástrico: factores de riesgo. *Rev cubana Oncol* 1998;14(3):171-9.
22. Hernández GH. Cáncer Gástrico. Manual Endoscopia Digestiva Superior Diagnóstica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
23. Díaz-Canel FO. Ecoendoscopia en las afecciones digestivas. La Habana: Editorial Científico-técnica; 2007.
24. Habermann C, Weiss F, Riecken R. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: Comparison of Helical CT and Endoscopic US. *Radiology* 2004;1:230-465.
25. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English Edition-Response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. *Gastric Cancer* 2007;4:1-8.
26. Iborra J, González ML. Lesiones Tumorales del Esófago y del Estómago. En: Abreu L, editor. *Endoscopia diagnóstica y terapéutica*. Mexico: Ediciones Eurobook; 2006.p.161-3.
27. Nobuaki K, Yoshihide O, Haruhiro I, Yoshihiko M, Michio K, Wataru Y. Meeting report of the 76th Congress of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2004;7:10.
28. Takuji G. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:10.
29. Kitano S. Can an intramucosal undifferentiated-type gastric cancer become a candidate for endoscopic submucosal resection?. *Gastric Cancer* 2009;12:2.
30. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 2007;10:3.

Recibido: 22 de octubre de 2010

Aprobado: 2 de diciembre de 2010

Dra. Ledis Subirat Esquivel. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Profesor Instructor. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba. E-mail: lediss@finlay.cmw.sld.cu

