

ADENOCARCINOMA GASTRICO

(GASTRIC ADENOCARCINOMA)

* Esteban Sánchez Gaitán

RESUMEN

Las personas jóvenes y blancas son más propensas a tener cáncer gástrico proximal, mientras que la población asiática, afroamericana e hispana tienen más probabilidades de tener cáncer distal.

Helicobacter pylori es el factor de riesgo predominante para el cáncer gástrico.

Los síntomas del cáncer gástrico no son específicos y pueden simular otras enfermedades gastroduodenales no neoplásicas.

La resección quirúrgica es el único tratamiento para el Ca gástrico, pero en una etapa avanzada de Ca previene la resección curativa para la mayoría de los pacientes

DESCRIPTORES

Adenocarcinoma gástrico, *helicobacter pylori*, reflujo, cáncer gástrico.

SUMMARY

Young and white people are more likely to have proximal gastric cancer, while the Asian, African American, and Hispanic population are more likely to have distal cancers.

Helicobacter pylori is the predominant risk factor for Gastric Cancer.

The symptoms of gastric cancer are not specific and can mimic other non-neoplastic gastroduodenal diseases.

Surgical resection is the only treatment for gastric Ca, but in an advanced stage of Ca prevents curative resection for most patients

KEYWORDS

Gastric adenocarcinoma, *helicobacter pylori*, reflux, gastric cancer.

*Médico General.
Universidad de Ciencias
Médicas (UCIMED). San
José - Costa Rica

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de cáncer (ca) gástrico se mantiene estable durante la última década. Se ha observado un aumento de cánceres gástricos proximales. Los adultos jóvenes y blancos tienen mayor probabilidad de presentar cáncer gástrico proximal.

No se conocen del todo las razones de la disminución en la incidencia de cáncer

gástrico en la década de 1930 (aunque algunos atribuyen la disminución de la incidencia de la introducción de la refrigeración y al consumo de frutas y hortalizas frescas).

FACTORES DE RIESGO

Carcinógenos ambientales

- alta ingesta de sal en alimentos en conserva (nitritos).

- baja ingesta de frutas y verduras frescas.
- migración de una zona de alto riesgo a uno de bajo riesgo se asocia con una menor probabilidad de desarrollar cáncer gástrico

Lesiones pre malignas

Pólipos adenomatosos

- El riesgo de desarrollar carcinoma se estima entre el 10% y el 20%, los pólipos mayores de 2 cm de diámetro tienen un mayor riesgo
- Los pólipos adenomatosos múltiples aumentan el riesgo de cáncer.
- Un pólipo adenomatoso es un marcador de riesgo para desarrollar un cáncer en otros sitios de la mucosa gástrica

Gastritis

La incidencia de cáncer gástrico y gastritis atrófica aumenta con la edad. La gastritis crónica se asocia con la metaplasia intestinal y displasia de la mucosa. Estas características histológicas se observan a menudo en la mucosa adyacente al cáncer gástrico.

Gastritis más anemia perniciosa

La anemia perniciosa está presente en el 3% de las personas mayores de 60 años. Se caracteriza por:

- Atrofia de la mucosa
- Pérdida de células parietales y principales
- Hipoclorhidria e hipergastrinemia

Las personas con anemia perniciosa con más de 5 años de evolución, tienen el doble riesgo de padecer cáncer gástrico.

La evidencia indica un mayor riesgo de Ca gástrico en pacientes con anemia perniciosa, pero el riesgo no es lo suficientemente alto como para justificar vigilancia endoscópica periódica.

Metaplasia intestinal

La presencia de glándulas intestinales dentro de la mucosa gástrica, también se asocia comúnmente con gastritis y cáncer gástrico, pero NO hay evidencia directa para la progresión de metaplasia intestinal a Ca gástrico.

Helicobacter pylori

El *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo predominante para el Ca gástrico. La seropositividad para *H. pylori* aumenta el riesgo de cáncer en aproximadamente tres veces en Estados Unidos.

La infección con *H. pylori* se asocia con un mayor riesgo de adenocarcinoma con los dos principales tipos histológicos y de los tumores del cuerpo o antro del estómago.

Por el contrario, la infección por *H. pylori* no es un factor de riesgo para los cánceres de la unión gastroesofágica, que frecuentemente se asocian con anomalías de la mucosa del esófago de Barrett y que parecen seguir el patrón de desarrollo de la metaplasia a la displasia al carcinoma.

El supuesto mecanismo de carcinogénesis relacionado con la infección por *H. pylori* se debe a la conocida asociación entre la gastritis atrófica crónica y la inflamación, y el posterior desarrollo de adenocarcinoma gástrico. A pesar de esta conocida asociación, *H. pylori* no puede explicar únicamente la carcinogénesis gástrica.

Fenotipos de la infección de *H. pylori*:

- Cáncer gástrico
 - a) 1% de los infectados
 - b) Gastritis predominante en el cuerpo, gastritis atrófica multifocal.
 - c) Altos niveles de gastrina, hipoclorhidria / aclorhidria, y baja relación pepsinógeno I / II.
- Gastritis simple
 - a) Mayoría de los pacientes.
 - b) Sin clínica significativa
- Úlcera duodenal
 - a) 10% -15% de los s infectados
 - b) Gastritis antral predominante
 - c) Alta gastrina y secreción ácido
 - d) Proporciona protección contra el desarrollo de cáncer gástrico

La distribución geográfica de estos tres fenotipos es variable, en ciertas partes de Asia es común el fenotipo de cáncer gástrico. Actualmente en todo el mundo se estima que aproximadamente del 50% al 75% de la mortalidad por cáncer gástrico es atribuible a la infección de *H. pylori*.

Otros cofactores:

- Factores de virulencia bacteriana
- Exposiciones ambientales
- Factores genéticos del huésped

CIRUGÍA GÁSTRICA PREVIA

El cáncer del remanente gástrico es una verdadera entidad clínica. El cáncer gástrico probablemente se desarrolla más en pacientes con gastrectomía parcial previa; pacientes con anastomosis gastrojejunal (Billroth II) que con anastomosis gastroduodenal (Billroth I). El riesgo relativo se incrementa hasta 15 años

después de la resección gástrica. Después de 25 años el riesgo se triplica respecto al valor de control. Se desconocen los mecanismos celulares que contribuyen al desarrollo de neoplasias en el estómago remanente. Posibles hipótesis:

- Disminución del pH luminal
- Sobrecrecimiento bacteriano con aumento de la producción de N-nitroso carcinógenos
- Reflujo de los ácidos biliares

La vagotomía en una cirugía gástrica para enfermedad benigna, no parece aumentar el riesgo de cáncer.

Alteraciones genéticas: inestabilidad microsatélital alta (MSI-H)

- La incidencia es mucho mayor en el cáncer del remanente gástrico (43%) que en el cáncer gástrico esporádico (6%).
- La incidencia es mayor en pacientes con anastomosis Billroth II (67%) que con anastomosis Billroth I (11%).
- Los tumores de fenotipo MSI-H se asocian significativamente con una falta de expresión de hMLH1 y hMSH2 (dos importantes genes de reparación de desajuste de ADN).
- La supervivencia a 5 años está entre 7% y 33% para los cánceres de remanente gástrico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del cáncer gástrico no son específicos y pueden imitar otras enfermedades gastroduodenales no neoplásicas, especialmente la úlcera gástrica benigna.

Tabla 1. Hallazgos tempranos del cáncer gástrico.		
Dolor	Constante, no radiante, y no aliviado por la ingesta de alimentos. Puede aliviarse, al menos temporalmente, por antiácidos o fármacos antiseoretos gástricos	70%
Anorexia, náuseas y pérdida de peso	Se vuelven cada vez más comunes con la progresión de la enfermedad	50%
Disfagia		20%
Hemorragia gastrointestinal		5%
Perforación	raro	1%
Examen Físico	No existe clínica significativa	
Guayaco en heces		1/3 positivo

Cuadro 1. Hallazgos físicos del cáncer gástrico con metástasis
<ul style="list-style-type: none"> • Caquexia • Masa abdominal • Hepatomegalia • Adenopatía supraclavicular

DIAGNOSTICO Y TAMIZAJE

Endoscopia alta

La endoscopia es el mejor método de

estudio para el paciente con sospecha de Ca gástrico. En estadios tempranos, el cáncer gástrico puede aparecer como una lesión polipóide, placa, plana o como una úlcera poco profunda. Las lesiones avanzadas son típicamente ulceradas.

Características de una úlcera maligna:

- Borde irregular (infiltración de las células cancerosas).
- Base necrótica y peluda.
- La úlcera puede surgir de una masa subyacente.

La biopsia hace la diferenciación definitiva entre una úlcera maligna y benigna. La precisión del diagnóstico supera el 95% si se obtienen múltiples muestras de biopsia. Los falsos-negativos representan el 10% de los pacientes.

La endoscopia alta se ha incluido en los programas de tamizaje para poblaciones de alto riesgo. En Japón se tamiza a partir de los 60 años de edad y se ha evidenciado una reducción de la mortalidad en dos tercios en los pacientes con complicaciones. La identificación de cánceres precoces (tumores cuyo crecimiento se limita a la mucosa y la submucosa independientemente de la presencia o ausencia de enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos perigástricos) aumentó de forma constante. Actualmente, más del 60% de las malignidades gástricas detectadas por el tamizaje son los cánceres precoces, y la detección temprana ha mejorado la supervivencia.

Será interesante observar si el programa de tamizaje japonés sigue siendo rentable, por el descenso de la infección crónica por *H. pylori* en personas menores de 30 años

(25% vs 60% en comparación con sus padres).

A pesar del éxito del programa de tamizaje, la detección masiva para el adenocarcinoma gástrico no se ha implementado en Estados Unidos o Canadá.

Radiografías de contraste con bario

- Método estándar para el diagnóstico de neoplasia gástrica en el pasado.
- Los exámenes con medio de contraste tienen una precisión diagnóstica de 80%.
- Las técnicas de doble contraste (aire y bario) aumentan el diagnóstico hasta 90%.
- Hallazgos típicos:
 - a) Ulceración
 - b) Presencia de masa gástrica
 - c) Pérdida de la continuidad de la mucosa
 - d) Distorsión de la silueta gástrica

Tomografía computarizada (TC)

- Método diagnóstico primario y evalúa la diseminación extragástrica de la enfermedad.
- TC con medio de contraste intraluminal e intravenoso puede evidenciar infiltración del tumor en la pared gástrica, ulceración gástrica y metástasis hepáticas.
- La técnica es menos confiable para evaluar la infiltración tumoral a órganos adyacentes o metástasis linfáticas.

Ultrasonido endoscópico

- Diagnóstico local y evaluación preoperatoria para estadificación.

- Capacidad de diferenciar lesiones subepiteliales versus cáncer gástrico.
- Guía la biopsia de tumores submucosos dentro de la pared del estómago.
- Capacidad para evaluar la profundidad y la infiltración tumoral en la pared gástrica y estructuras adyacentes.
- Buena correlación entre la evaluación intraoperatoria y los hallazgos histológicos.
- Identificación confiable de la infiltración tumoral en los ganglios linfáticos perigástricos.
- Evaluación de la enfermedad es precisa para el estadio local (estado TN), 57% -83% invasión tumoral y 50%-78 % para la afectación de ganglios.
- Limitación
 - a) La profundidad limita la evaluación de tejidos, no puede detectar metástasis hepáticas.
- Se utiliza como método complementario a los estudios de imagen transversal y sólo está indicado como un método de estadificación del tumor localmente resecable (sin metástasis evidente a distancia en la imagen transversal).

IMAGENES METABOLICAS

Tomografía de emisión positiva (PET) con 18F - fluorodeoxiglucosa

- Menos precisa que el TC y EUS para estadificación local-regional
- Más sensible para detectar metástasis a distancia.
- Usos:

- a) Tumores localmente avanzados con alto potencial metastásico.
- b) Terapia neoadyuvante

PATOLOGIA

El adenocarcinoma gástrico se divide en dos subtipos histológicos: intestinales y difusos. Cada subtipo presenta patología, clínica, y diseminación metastásica característica.

Tabla 2. Diferencias entre el adenocarcinoma gástrico intestinal y difuso	
Intestinal	Difuso
Células malignas tienden a formar glándulas	No hay formación de glándulas y tiende a infiltrarse en los tejidos como una lámina de células adheridas flojamente
Se asocia con atrofia gástrica de la mucosa, gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal y displasia	
Poblaciones de alto riesgo (Japón)	Poblaciones de bajo riesgo (Estados Unidos)
Hombres y pacientes mayores.	Mujeres y pacientes jóvenes
Metástasis por la sangre	Metástasis intraperitoneales Invasión linfática es común Peor pronóstico

Grado histológico

El grado histológico se correlaciona con la supervivencia después de la operación:

- 11% de los pacientes con grado IV sobreviven 5 años.

- 66% de los pacientes con grado I sobreviven 5 años.

Los carcinomas anaplásicos reciben calificaciones más altas del grado histológico.

Anomalías cromosómicas y genéticas

Presentes en adenocarcinomas gástricos esporádicos.

- Aneuploides
 - a. Tumores altamente infiltrativos y de peor pronóstico
- Protooncogenes HER-2 / neu y K-ras.
 - a. Detectado de forma consistente en los adenocarcinomas gástricos
- Gen supresor tumoral MKK4
 - a. La falta de expresión se relaciona con una pobre supervivencia.

Sobre expresión de factores de crecimiento

- Factor de crecimiento epidérmico
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas
- Factor de crecimiento transformante beta

TRATAMIENTO CURATIVO

La resección quirúrgica es el único tratamiento para Ca gástrico, pero en un estadio avanzado del Ca impide la resección curativa para la mayoría de los pacientes.

Objetivos quirúrgicos

- (a) Maximizar las posibilidades de curación de los pacientes con tumor localizado.

(b) Brindar tratamiento paliativo eficaz y seguro a pacientes con neoplasia maligna avanzada.

El abordaje quirúrgico del adenocarcinoma gástrico evaluó los siguientes seis puntos:

1. Capacidad de las pruebas preoperatorias para detectar enfermedad metastásica
2. Extensión de la resección gástrica necesaria para las lesiones potencialmente curables
3. Extensión de la linfadenectomía perigástrica
4. Adecuada resección de los márgenes proximales y distal
5. Papel de la esplenectomía
6. Participación de órganos adyacentes.

Laparoscopia diagnóstica (estadificación)

Las superficies del hígado, peritoneal y el omento son sitios comunes de metástasis de Ca gástrico pero son difíciles de evaluar preoperatoriamente con la TC.

La laparoscopia diagnóstica ha sido superior al TC preoperatoria o a la ecografía percutánea en la detección de metástasis peritoneal, hepática o linfática. La laparoscopia diagnóstica también se puede combinar con ultrasonido laparoscópico para aumentar el rendimiento diagnóstico.

La ecografía endoscópica preoperatoria y la ecografía laparoscópica son técnicas complementarias. Cuando se combinan, el 100% de sensibilidad en la detección de cánceres inoperables.

La esperanza de vida media de pacientes con lesiones incurables es de 3 a 9 meses.

En el 10-25% de los pacientes, la laparoscopia detectará enfermedad distante que excluye la resección curativa.

Beneficios de la laparoscopia diagnóstica para individuos con una esperanza de vida corta:

- Hospitalización más corta
- Reducción del trauma operatorio

Análisis citológico peritoneal durante la laparoscopia:

- Citología peritoneal positiva: indicador de recurrencia temprana y mala supervivencia
- La incidencia de una citología peritoneal positiva con ausencia de enfermedad grave es baja (6-15%).

Laparotomía

El número de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico disminuyó de 25 casos por 100.000 adultos en 1988 a 20 casos por 100.000 adultos en 2000. La disminución de la tasa de hospitalización también disminuyó la tasa de resección gástrica en 29%, pasó de 5.6 casos por 100.000 adultos en 1988 a 4.0 casos por 100.000 adultos en 2000. La proporción global de pacientes hospitalizados con cáncer gástrico sometidos a resección gástrica se mantuvo constante en 22%.

La resección gástrica para el cáncer tiene una tasa relativamente alta de complicaciones postoperatorias y mortalidad operatoria significativa.

De 1988 a 2000, la mortalidad hospitalaria no cambió significativamente, con una tasa de mortalidad general de 7,4% para el grupo nacional. Los centros de bajo volumen tenían una tasa de mortalidad del

8,3%, los hospitales de volumen medio tenían una tasa de mortalidad del 7,1% y los centros de alto volumen tenían una tasa de mortalidad del 6,5%.

Las tasas de complicación no fueron uniformes y variaron en relación con la experiencia hospitalaria con la cirugía gástrica.

Desde principios de los años ochenta, se han realizado operaciones radicales para el tratamiento del cáncer gástrico, incluyendo gastrectomía total, gastrectomía subtotal extendida con resección en bloque de los ganglios linfáticos celíacos y esplénicos, esplenectomía y pancreatocetomía distal. Con el tiempo, se ha hecho evidente que las operaciones radicales, en general, aumentan la morbilidad operativa sin mejorar la supervivencia.

*Estadísticas de Estados Unidos

TRATAMIENTO PALIATIVO

El tratamiento paliativo es de primera línea cuando se emplea cuando la enfermedad esta diseminada en un estudio preoperatorio. Las medidas paliativas no suelen requerir cirugía.

Obstrucción y el sangrado: fulguración endoscópica con láser en pacientes seleccionados.

Disfagia y la hemorragia en lesiones proximales: el 80% de los pacientes pueden ser controlados con el uso de fulguración endoscópica con láser

La resección paliativa no mejora la supervivencia del cáncer gástrico metastásico. Sin embargo, la resección puede proporcionar un alivio de los síntomas, en particular la disfagia.

- Gastrectomía total con la reconstrucción esofagojejunal de Roux-en-Y
- 1. Obstructivas proximal
- Bypass sin resección
- 1. Obstrucción distal de los cánceres gástricos
- 2. Proporciona un alivio la mitad de los pacientes y una supervivencia media es inferior a 6 meses

Terapia Neo adyuvante y Adyuvante

Quimiorradiación como terapia neoadyuvante o adyuvante.

Dos estudios han redefinido la práctica clínica para pacientes con cáncer gástrico resecable localmente avanzado que toleren la terapia multimodal.

1. 5-fluorouracilo (5FU), leukovorin y radiación externa después de la gastrectomía
- Mejora la supervivencia de la cirugía sola para el Ca gástrico localmente avanzado.
- Después de un período medio de 5 años de seguimiento :
 - a) Supervivencia libre de enfermedad mejoro.

Tabla3. Tiempo mediano de recaída	
Tratamiento multimodal	30 meses
Cirugía sola	19 meses

- b) Supervivencia global mejoro

Tabla4. Supervivencia global del Ca gástrico.	
Quimiorradiación	36 meses
Cirugía sola	27 meses

2. MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy)
- Quimioterapia perioperatoria (pre y postoperatoria) versus cirugía sola para cáncer gástrico resecable.
 - Beneficio significativo de la supervivencia

Tabla 5. Tasa de supervivencia a cinco años del estudio MAGIC.

Quimioterapia perioperatoria	36 %
Cirugía sola	23 %

Los dos estudios se evidencian que la supervivencia mejora con el tratamiento multimodal para el tratamiento de cáncer gástrico resecable localmente avanzado.

BIBLIOGRAFIA

- Brunicardi, F. C. (2010). Schwartz's Principles of Surgery. Distrito Federal: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V, pag 926- 935.
- Lopez, J. M. (2016). Texbook AMIR1. Madrid: Marban. pag 274-275.
- Mulholland, M. W. (2011). Greenfield's surgery : scientific principles and practice. Philadelphia: Wolters Kluwer, pag 722-736.

Recepción: 28 Noviembre de 2016

Aprobación: 10 Diciembre de 2016