

Cáncer gástrico

Dr. Heriberto Medina-Franco*

* Médico Especialista "A". Cirujano Oncólogo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

EPIDEMIOLOGÍA

De los tumores malignos del estómago, más de 95% corresponden a adenocarcinoma, el cual será el tipo histológico al que nos referiremos en la presente revisión. Desde el punto de vista clínico y epidemiológico existen dos variedades fundamentales de cáncer gástrico (CG) según la clasificación de Laurén: intestinal y difuso.¹ El CG ocupa el segundo lugar en incidencia a nivel mundial, por detrás sólo del cáncer de pulmón, con más de 800,000 casos nuevos diagnosticados cada año, 60% de los cuales se presentan en países en vías de desarrollo. La tasa de letalidad (mortalidad/incidencia) se sitúa entre 70 y 90% para la mayor parte de los países, excepto en Japón, donde debido fundamentalmente al diagnóstico temprano ésta es de alrededor de 40%. En un trabajo presentado en la DDW 2006 se documentó que esto se debe a la educación de la población y no al escrutinio en masa.

El CG es raro en pacientes menores de 40 años de edad; sin embargo, en dos estudios realizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se ha documentado que esta población representa 16% del total de CG vistos en esta Institución, lo cual es la incidencia más alta reportada en la literatura mundial en este grupo etario, y dicha proporción se ha mantenido a lo largo del tiempo.² En la mayor parte de las poblaciones existe una proporción de dos a cuatro veces más elevada en hombres; sin embargo, en sitios de bajo riesgo o en jóvenes, la proporción se sitúa cercana a 1:1.

Existen múltiples estudios epidemiológicos que han establecido diversos factores de riesgo para el desarrollo de CG. Hay evidencia sustancial que vincula al *Helicobacter pylori* como la causa principal de gastritis crónica y úlcera péptica; sin embargo, la asociación con CG, aunque altamente sugerente, en varios estudios presentados en la DDW, fundamentalmente japoneses, se documentó reducción del riesgo y regresión de lesiones precancerosas avanzadas (gastritis atrófica y metaplasia/displasia intestinal) con la erradicación de la bacteria, así como fundamento molecular para el in-

cremento del riesgo asociado con la infección por *H. pylori*.

Como en todas las neoplasias, existen factores genéticos asociados al desarrollo de CG. Por décadas se ha sabido que individuos con tipo de sangre A tienen 20% de incremento en el riesgo de CG respecto a individuos con otros tipos sanguíneos. También demuestran un exceso en el riesgo de anemia perniciosa y el riesgo parece ser mayor para CG tipo difuso. Se ha reportado etiología genética para gastritis crónica atrófica, precursora de CG. En varios estudios recientes presentados en la DDW se encontró asociación de diversos polimorfismos con el riesgo de CG. Finalmente, recientemente se ha secuenciado el gen CDH1, localizado en el cromosoma 17, como el responsable del CG hereditario (CGH). Este síndrome es responsable de aproximadamente 1% de los CG, tiene un patrón de herencia autosómico-dominante con penetrancia variable y el riesgo de por vida de desarrollar CG tipo difuso, que es el subtipo con el cual se asocia, se aproxima a 80%.³ Estudios recientes presentados en la DDW 2006 han encontrado que este síndrome se asocia también a mutaciones sin sentido y no solamente a las de terminación, como fue descrito originalmente. El gene CDH 1 codifica para E-caderina, proteína de adhesión celular que se ha asociado con mal pronóstico en pacientes con CG difuso.⁴

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y hallazgos físicos del CG se sobreponen a los de enfermedad benigna, resultando en la mayoría de los casos en un retraso en el diagnóstico. Actualmente la mayoría de los CG se diagnostican por medio de endoscopia. Estudios recientes sugieren que el uso de magnificación y autofluorescencia incrementan la exactitud diagnóstica de esta técnica.

La etapificación del tumor se realiza según el sistema TNM (tumor, ganglios y metástasis). La tomografía computada (TC) es el estudio más utilizado en CG, con una exactitud para la valoración de T entre 40 y 80%, siendo más preciso en casos avanzados. Su principal utilidad está en la detección de metástasis a distancia.

El ultrasonido endoscópico (USE) permite la evaluación de las capas del estómago y es indispensable para la planeación de resección endoscópica de la mucosa en lesiones gástricas, modalidad terapéutica con una utilización cada vez mayor que debe limitarse a lesiones tempranas. La exactitud del USE para determinar la profundidad de penetración del tumor primario (T) varía entre 60 y 90%, mientras que para identificar metástasis ganglionares perigástricas, detecta 40% de ganglios > 5 mm y 60% de ganglios > 10 mm: más de 70% de ganglios de estas dimensiones contienen metástasis.⁵ La laparoscopia permite la detección de metástasis pequeñas no diagnosticadas mediante otros estudios.

TRATAMIENTO

El único tratamiento con potencial curativo para el CG es la resección quirúrgica. La primera gastrectomía exitosa por CG fue realizada por Theodor Billroth, en 1881 (gastrectomía subtotal distal por cáncer de píloro), y para 1894 su clínica reportó 257 resecciones gástricas. Actualmente existen varias áreas de controversia en relación con el tratamiento quirúrgico del CG, fundamentalmente las siguientes:

1. Extensión de la disección ganglionar: Es uno de los puntos de mayor controversia, iniciada por la sugerencia en estudios japoneses de mejoría en la sobrevida en pacientes sometidos a disecciones extensas o D2 (incluyendo los ganglios perigástricos -N1- y aquéllos localizados sobre los principales troncos vasculares-N2-). Hasta la fecha se han realizado cuatro estudios prospectivos y aleatorizados que comparan linfadenectomía D1 vs. D2 en CG.⁶⁻⁹ En todos los estudios se encontró una mayor morbimortalidad de la disección D2 sin ningún beneficio en la sobrevida. Por lo tanto, la práctica de realizar disecciones extensas debe revalorarse. Actualmente la recomendación es llevar a cabo una disección D1+, es decir, disección que incluya > 15 ganglios para una etapificación adecuada del CG.
2. Extensión de la resección gástrica: Existe controversia sobre el manejo óptimo de CG proximal. Las opciones incluyen gastrectomía total (GT) a través de un abordaje abdominal vs. gastrectomía proximal mediante abordaje abdominal o Ivor Lewis. Las ventajas de la GT son la mayor posibilidad de obtener márgenes quirúrgicos negativos, así como una mejor remoción de los ganglios perigástricos. Por otra parte, la GT con reconstrucción esófago-yeyunal en Y

de Roux tiene menor incidencia de esofagitis por reflujo. Sin embargo, en un estudio de 391 pacientes, la extensión de la resección no afectó el pronóstico.¹⁰ Las lesiones del cuerpo gástrico constituyen 15 a 30% de CG y suelen presentarse en etapas localmente avanzadas. Aunque es controversial la decisión de realizar GT vs. gastrectomía subtotal (GST-resección de 75 a 80% del estómago), la mayoría de los cánceres en esta zona suelen invadir estructuras adyacentes y requerir GT con resección en bloque de estructuras adyacentes.

3. Resección de otros órganos: La esplenectomía rutinaria, alguna vez advocada en CG, ha demostrado incrementar en forma significativa la tasa de complicaciones perioperatorias sin ningún impacto en la sobrevida. La resección del bazo o de otros órganos adyacentes debe realizarse únicamente en el contexto de invasión directa de éstos por el tumor, siempre y cuando pueda realizarse resección completa de la neoplasia.

Debido a lo avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico, la sobrevida global del CG en el hemisferio occidental oscila entre 10 y 20% para todos los pacientes y 24 a 58% para aquéllos sometidos a resección quirúrgica. La sobrevida a cinco años de los pacientes sometidos a gastrectomía de acuerdo con el más reciente sistema de etapificación del CG según la AJCC es como sigue: estadio 0: 89%, IA: 78%, IB: 58%, II: 34%, IIIA: 20%, IIIB: 8% y IV: 7%.⁵

Como se ha mencionado, el pronóstico del CG depende fundamentalmente del estadio al momento de su presentación, con pobres resultados en general para pacientes sometidos únicamente a cirugía. Durante muchas décadas se han intentado diversos tratamientos neoadyuvantes (preoperatorios) o adyuvantes (postoperatorios) con la finalidad de mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes; sin embargo, hasta hace poco tiempo no se habían obtenido resultados satisfactorios hasta recientemente.

4. Quimioterapia adyuvante: Se han realizado múltiples estudios prospectivos sobre el valor de este abordaje, la mayoría sin resultados positivos. Un metaanálisis reciente, incluyendo 20 estudios prospectivos (tres con QT de agente único, siete con 5-FU y antraciclina y 10 con 5-FU sin antraciclina), mostró que la QT reduce el riesgo de muerte en 18% (RR 0.82, IC 95% 0.75-0.89, $p < 0.001$) con un beneficio abso-

luto en la sobrevida de 2 a 4%, dependiendo del estadio de la enfermedad.¹¹

5. Quimiorradioterapia adyuvante: En el estudio más grande y mejor diseñado hasta la fecha de tratamiento adyuvante en CG, el Intergrupo 0116 de los Estados Unidos de América, los pacientes con resección completa fueron aleatorizados a observación vs. QT con 5-FU y leucovorin combinado con RT concurrente (45Gy en 25 fracciones). Un total de 556 pacientes fueron elegibles para el estudio y la sobrevida mediana fue de 36 meses para el brazo de QT-RT vs. 26 meses para el brazo de observación (HR 1.35, p = 0.005). La S3 fue de 50 y 40%, respectivamente. Algunos investigadores han cuestionado la necesidad de RT, ya que sólo 9% de los pacientes fue sometido a linfadenectomía completa.¹²

En resumen, el CG continúa siendo una neoplasia frecuente y letal. Los esfuerzos actuales se centran en la identificación de factores de riesgo a nivel molecular, así como en la investigación de los mecanismos básicos de la carcinogénesis. El desarrollo de nuevas tecnologías permite el tratamiento endoscópico; sin embargo, se requieren estudios con seguimiento a más largo plazo. Actualmente el estándar de tratamiento sigue siendo la resección quirúrgica.

REFERENCIAS

1. Weiser MR, Conlon KC. Diagnosis and staging of gastric cancer. In: Cancer of the upper gastrointestinal tract. Posner MC, Vokes EE, Weichselbaum RR (eds.). London: BC Decker Inc.; 2002, p. 237-51.
2. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristic of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 515-19.
3. Medina-Franco H. Cáncer gástrico hereditario. Genética y manejo clínico. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68: 51-54.
4. Medina-Franco H, Gamboa-Dominguez A, Torres-Villalobos G, et al. Altered expression of E-cadherin predicts survival in young patients with poorly differentiated gastric adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 351.
5. Medina-Franco H, Ramos de la Medina A. Estadificación del cáncer digestivo. En: Gallegos F, Gutierrez MC, Wolpert E (eds.). Cáncer en el aparato digestivo. México: Masson Doyma; 2003, 73-9.
6. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival alter D1 and D2 resection for gastric cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30.
7. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
8. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 110-12.
9. Robertson CS, Chung SCS, Woods SDS, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 176-82.
10. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery* 1998; 123: 127-30.
11. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-64.
12. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.