



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Oncología

Cáncer gástrico

Heriberto Medina-Franco

Cirujano Oncólogo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

El cáncer gástrico (CG) constituye la primera neoplasia maligna del tracto digestivo en México y es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo.¹ En las siguientes líneas se esbozan los principales avances sobre esta neoplasia presentados durante los congresos de la *Society of Surgical Oncology* (SSO) realizado en marzo en la ciudad de San Antonio, Estados Unidos, y de la *Digestive Disease Week* (DDW) celebrada en la ciudad de Chicago en mayo del 2011.

■ Epidemiología

Un estudio presentado en la DDW analizó tres bases de datos (SEER, HCUP y WONDER) para determinar la epidemiología del CG no cardial en Estados Unidos. Se notificaron 19 000 casos anuales y 11 561 muertes; su frecuencia es mayor en hombres (OR, 1.56) y en sujetos de raza distinta de la blanca (OR, 2.38); la mortalidad relacionada también es mayor en estos dos grupos. El grupo etario de mayor incidencia fue el mayor de 85 años ($p < 0.001$). Los autores indican como factor de riesgo la exposición a *H. pylori* (HP).² Un estudio epidemiológico en Turín, Italia, de más de 38 000 pacientes con dispepsia y evaluados para infección por HP documentó que la prevalencia de esta infección decreció de 36% a 32% entre 1997 y 2008, con un decremento paralelo en la incidencia de CG en la misma población entre 2000 y 2008 de 0.0143% a 0.0089% ($p < 0.05$). La correlación entre infección por HP y CG fue estadísticamente significativa ($p < 0.02$); los autores concluyeron que es necesario buscar y erradicar HP como medio para reducir la incidencia de CG.³ Por último,

entre los factores de riesgo novedosos identificados para CG, un estudio de cohorte en Finlandia estableció un nexo entre los bajos niveles de ghrelina (hormona producida en las glándulas oxínticas del estómago y vinculada con la regulación del apetito) con riesgo incrementado de CG, así como de la unión esofagagástrica; su papel etiológico debe establecerse por futuros estudios.⁴

■ Carcinogénesis

La mayor parte de los estudios presentados sobre CG se refirió a sus mecanismos moleculares. Entre los trabajos premiados destacan el hallazgo de inducción de expresión de IL-32 mediante la línea de señalización NF- κ B en líneas celulares de CG.⁵ Esta misma vía se investigó en ratones infectados con *H. felis*, así como en líneas celulares de CG; se documentó la existencia de una vía clásica (que protege contra infección y atrofia) y una vía de señalización alternativa que promueve la carcinogénesis.⁶ La activación de esta vía de señalización puede depender de la hipermetilación del promotor CDX1, de acuerdo con un estudio de la Universidad de Erlangen, Alemania.⁷ Se ha estudiado ampliamente el papel de la hipermetilación o hipometilación del DNA en la regulación de la expresión genética; sin embargo, es extraordinaria la complejidad de estos mecanismos, los cuales están muy lejos de ser dilucidados por completo. Lo anterior se pone en evidencia en un estudio de la *Columbia University* donde la complementación de folato (donador de grupos metileno) a ratones infectados con *H. felis* desempeña una función diferencial de acuerdo con la etapa de la complementación:

Correspondencia: Dirección de Cirugía, Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, México D.F. C.P. 14000. Tel. y Fax: 5573 9321. **Correo electrónico:** herimd@hotmail.com

se documentó reducción de la incidencia de neoplasia gástrica si se suministra un complemento en forma temprana mediante la supresión de la expresión de genes relacionados con la inflamación.⁸ Los numerosos estudios realizados sobre la carcinogénesis demuestran una extraordinaria complejidad, sin que exista hasta la fecha una aplicación concreta clínica de dichas investigaciones.

■ Escrutinio

Está bien documentado que el mejor pronóstico del CG en pacientes orientales se debe en parte a su detección más temprana mediante estudios de escrutinio. Pocos protocolos se han realizado en Occidente. Un estudio del servicio de salud metropolitano suroriente y la Universidad Católica de Chile presentado en la DDW notificó 15 884 endoscopias en 11 978 pacientes con dispepsia del condado de Florida (66 412 habitantes); se diagnosticaron 234 casos (1.94%) de CG (4.4% en hombres y 0.9% en mujeres). Lo anterior representa 212 endoscopias por caso de CG: la sobrevida a cinco años fue de 41.5%, significativamente mejor que el 10.6% informado en la población chilena abierta. Sin embargo, el escrutinio no parece ser eficiente en términos del costo, ya que el efecto sería mayor en la población masculina que fue la menos estudiada y 40% de los casos de CG se encontraron en estadio IV.⁹ Otro estudio holandés evaluó la utilidad del escrutinio para CG en sujetos con síndrome de Lynch: 27 pacientes con CG de 51 familias con este síndrome se valoraron en relación con el hallazgo de lesiones premalignas como metaplasia y gastritis atrófica en la vecindad del tumor gástrico; dichas lesiones se documentaron en 38% y 15% de los casos, respectivamente. Por lo anterior, los autores concluyeron que la vigilancia endoscópica del tracto digestivo superior puede tener utilidad en estos sujetos mediante el diagnóstico de lesiones precursoras.¹⁰

■ Diagnóstico

La endoscopia es todavía el estándar de oro en el diagnóstico de CG. La técnica endoscópica es controversial. Un estudio multicéntrico de 10 hospitales en Japón aleatorizó a 163 pacientes a endoscopia de luz de alta resolución ($n = 87$) respecto de la cromoendoscopia con índigo carmín ($n = 76$) para el diagnóstico de metaplasia intestinal.

Dicho estudio no encontró diferencia entre ambas técnicas, con exactitud diagnóstica de 82% contra 68% en cuerpo ($p = 0.075$) y 76% contra 84% en antro ($p = 0.21$).¹¹ Otro estudio japonés estableció la utilidad del análisis de metilación aberrante del DNA en dos genes (MINT25 y Sox17) en lavado gástrico como un método para el diagnóstico temprano de recurrencia de CG incipiente posterior al tratamiento con disección endoscópica de la mucosa; dicho estudio es muy interesante pero se basa tan sólo en 12 lavados gástricos (seis antes y seis después de tratamiento en los mismos pacientes).¹² Por último, en la búsqueda de marcadores diagnósticos no endoscópicos se ha establecido la prueba del pepsinógeno (PG), la cual no tiene el poder diagnóstico suficiente. Un estudio japonés evaluó el poder diagnóstico del factor trefoil-3 (TFF-3) en suero en un estudio de casos y controles; en este estudio, la prueba de PG tuvo una sensibilidad de 67% y especificidad de 82%, mientras que la combinación de PG y TFF3 mostró sensibilidad y especificidad de 80% para predecir la presencia de CG.¹³

■ Tratamiento

El único tratamiento con potencial curativo para CG es la resección, la cual puede ser endoscópica en casos de CG incipiente o quirúrgica en la mayor parte de los pacientes. En relación con las medidas quirúrgicas, la aparición de la tecnología de mínima invasión se ha explorado casi exclusivamente en países orientales.¹⁴ Un estudio presentado en la DDW del centro médico *City of Hope* en Duarte, California, notificó los casos de 75 gastrectomías laparoscópicas (17 totales, 44 distales, seis proximales y ocho en cuña), de las cuales 60 fueron por CG entre noviembre del 2004 y diciembre del 2010. No se registraron conversiones, el tiempo quirúrgico promedio fue de 350 min, la pérdida sanguínea de 200 ml (10-1 000 ml) y la estancia hospitalaria de siete días.¹⁵ El mismo grupo presentó en la SSO un grupo más homogéneo de 38 pacientes con CG sometidos a gastrectomía distal laparoscópica, con tiempo quirúrgico de 379 min, estancia hospitalaria de seis días, con morbilidad y mortalidad de 11% y 0%, respectivamente. La sobrevida a tres años fue del 69% y se concluyó que la técnica es factible y segura.¹⁶ Resultados similares informó el grupo del Hospital Lennox Hill en Nueva York de 39 gastrectomías laparoscópicas (22 [56.4%] por

CG).¹⁷ En conclusión, la técnica es factible pero sus ventajas muy marginales. En relación con el tratamiento neoadyuvante, un estudio del Memorial de Nueva York presentado en la SSO notificó que de 2 676 individuos sometidos a gastrectomía por CG, 714 (27%) recibieron tratamiento neoadyuvante y de éstos 60 (8%) presentaron respuesta patológica completa. De este grupo, el 23% sufrió recurrencia, 93% dentro de los dos primeros años de seguimiento y 42% en el sistema nervioso central, lo cual es un patrón raro de recurrencia en CG; la sobrevida a cinco años del total de pacientes con respuesta patológica completa fue de 56%.¹⁸ Resultados contradictorios publicaron dos trabajos presentados en la SSO en relación con la utilidad de la radioterapia (RT) adyuvante en CG: mientras que un estudio del *Fox Chase Cancer Center* de 42 pacientes señaló que la RT no incrementa la tasa de respuesta patológica completa ni la sobrevida, pero sí las complicaciones en comparación con la quimioterapia perioperatoria;¹⁹ un estudio poblacional basado en el registro SEER de 16 997 pacientes (20% recibió RT) documentó mejoría en sobrevida global (HR, 0.67) y libre de enfermedad (HR, 0.69) independientemente del tipo de linfadenectomía.²⁰ Ambos estudios tienen fortalezas y debilidades, aunque su naturaleza retrospectiva hace difícil inferir conclusiones definitivas. Por último, en cuanto al tratamiento, un estudio italiano con líneas celulares de CG implantadas en el peritoneo de ratones demostró que la quimioterapia hipertérmica es profiláctica para impedir la implantación celular y documentaron su mecanismo molecular y actividad sobre varios sitios genéticos relacionados con adhesión celular. Esta técnica tiene potencial como profiláctico de la carcinomatosis en pacientes con CG avanzado.²¹

■ Pronóstico

El principal factor pronóstico en CG es la afección ganglionar. La clasificación de la AJCC se basa en el número de ganglios afectados como marcador pronóstico, si bien en un estudio presentado por el autor en la SSO se documentó que la proporción entre ganglios afectados y disecados (*lymph node ratio*) es mejor predictor de sobrevida que el número absoluto de ganglios afectados, en particular en el grupo con disección ganglionar limitada.²² Otro determinante muy importante en el pronóstico consiste en predecir la mortalidad vinculada con la

resección quirúrgica del CG; un estudio de la Universidad de Nebraska presentado en la DDW, que utilizó la *National Inpatient Sample* y que incluyó a 14 235 pacientes sometidos a gastrectomía (mortalidad quirúrgica de 5.9%), diseñó un nomograma que predice con 75% de exactitud la probabilidad de un desenlace letal posterior a gastrectomía. Con un puntaje de 0 a 570, la mortalidad quirúrgica varió de 0.8% a 98.6%; entre las variables más importantes incluidas figuran la insuficiencia renal, coagulopatía, insuficiencia cardíaca, trastorno hidroelectrolítico, arritmias, sexo masculino y gastrectomía total.²³ Finalmente, un estudio de calidad de vida postgastrectomía presentado en la SSO encontró que ésta se deteriora en forma notoria en el posoperatorio inmediato y se recupera hasta seis meses después de la intervención.²⁴

En conclusión, la mayor parte de la investigación actual en CG se centra en la determinación de los mecanismos moleculares de la carcinogénesis, sin que esto tenga hasta el momento una traducción clínica clara. En cuanto al diagnóstico, la endoscopia de alta resolución convencional es aún el estándar de diagnóstico aunque se buscan todavía marcadores séricos para seleccionar mejor a la población en quien se realizará un estudio endoscópico. La piedra angular del tratamiento es aún la resección quirúrgica; las técnicas de mínima invasión han mostrado avances muy limitados y beneficios muy marginales, sobre todo en países occidentales. El papel de la radioterapia adyuvante es un tema controversial, dada su relación con un elevado índice de complicaciones.

Referencias

1. World Health Organization. Globocan. 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/> Consultado el 14 de mayo de 2011.
2. Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Sa 1917
3. Lucio L, Rocca R, Chiecchio A, et al. Decreasing prevalence of HP infection and incidence of gastric cancer in Northwest Italy. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Sa 1946
4. Murphy GA, Kamangar F, Dawsey SM, et al. Low serum ghrelin is associated with an increased risk of gastric adenocarcinoma. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Sa 1919.
5. Sakitani K, Hirata Y, Nakata W, et al. *Helicobacter pylori* induce interleukin-32 production by human gastric epithelial cell. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Sa 1933.
6. Burkitt MD, Viarrio A, Caamano J, Pritchard DM. Classical and alternative pathway nuclear factor- κ B signaling differentially regulate gastric epithelial responses to *Helicobacter felis* infection. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Mo 1901.
7. Rau TT, Rogler A, Konturek P, et al. Promoter methylation in gastric cancer—a functional trigger of intestinal differentiation under special consideration of CDX1 expression and NF κ B signaling. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Mo 1899.
8. Gonda TA, Takaishi S, Shibata W, et al. The effect of folate supplementation on global methylation and progression of gastric cancer in transgenic

- hypergastrinemic murine model. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. #954.
9. Calvo A, Galleguillos BJ, Baez S, et al. Results of a population-based gastric cancer screening program conducted in Chile 1996-2008. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Su 1161.
 10. Capelle L, Den Hoed CM, van Grieken NC, et al. **Gastric cancer in Lynch syndrome patients: is surveillance justified?** Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Sa 1227.
 11. Uedo N, Ando T, Kato T, et al. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia by high resolution white light videoendoscopy and chromoendoscopy with indigo carmine: a multicenter prospective randomized controlled trial. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Mo 1153.
 12. Oishi Y, Watanabe Y, Hiraishi T, et al. Usefulness of DNA methylation analysis using gastric washes as a treatment marker for early gastric cancer. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Sa 1874.
 13. Kaise M, Miwa J, Tashiro J, et al. **Serum trefoil factor 3 is a valid nonendoscopic biomarker for predicting the presence of gastric cancer.** Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Sa 1877.
 14. Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, et al. **A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer.** J Gastrointest Surg 2010; 14:958-64.
 15. Le MN, Ho J, Kachikwu EL, et al. Minimally invasive gastrectomy for gastric cancer: a single institution experience. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Su 1649.
 16. Ho J, Kachikwu EL, Nelson R, et al. Laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: institutional experience with 38 consecutive patients and oncological outcomes. Ann Surg Oncol 2011; 18 (Suppl1): P299.
 17. Kowalski R, Montes J, Damani T, Shah PC. Laparoscopic gastrectomy: a single-center experience. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Su 1651.
 18. Fields RC, Strong VE, Gonen M, et al. Patterns of recurrence and survival after complete pathologic response to neoadjuvant treatment for gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2011; 18 (Suppl1): 69.
 19. Siripurapu V, Zhu F, Watson C, et al. Use of perioperative therapy in gastric cancer; a retrospective comparison of ECF and chemoradiation. Ann Surg Oncol 2011; 18 (Suppl1): P138.
 20. Snyder RA, Castaldo ET, Bailey CE, et al. **Survival benefit of adjuvant radiation therapy for gastric cancer following gastrectomy and extended lymphadenectomy.** Ann Surg Oncol 2011; 18 (Suppl1): P180.
 21. Graziosi L, Mencarelli A, Renga B, et al. **Molecular determinants of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in a model of peritoneal gastric cancer carcinogenesis.** Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Su 1850.
 22. Medina-Franco H, Suarez-Bobadilla Y, Cabrera-Mendoza F, et al. Lymph node ratio as predictor of survival in gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2011; 18 (Suppl1): P167.
 23. Dhir M, Smith LM, Ullrich F, et al. Pre-operative nomogram to predict risk of peri-operative mortality following gastric resection for malignancy. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Su 1650.
 24. Munene G, Francis W, Garland S, et al. **The quality of life trajectory of resected gastric cancer.** Ann Surg Oncol 2011; 18 (Suppl1): P127.