

20 Tumores malignos del estómago

Ignasi Elizalde, Antonio Soriano, Antoni Castells*

Servicio de Gastroenterología. Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, IDIBAPS, Hospital Clinic. Barcelona

* IDIBAPS, CIBERehd

Adenocarcinoma gástrico

El cáncer gástrico es una de las causas fundamentales de mortalidad por cáncer. Este capítulo se centrará en el adenocarcinoma gástrico (AG), un subtipo que representa más del 90% de todos los tumores de estómago. Otras neoplasias gástricas menos frecuentes son el linfoma, el tumor carcinoide y los tumores del estroma.

Epidemiología

El AG constituye el tercer tumor más frecuente y la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo¹. A pesar de ello, su incidencia y mortalidad han disminuido en los últimos cincuenta años, especialmente en los países desarrollados². Esta disminución puede explicarse por la mejora de las condiciones de vida, de la conservación de los alimentos, y por el incremento del consumo de frutas frescas, vitaminas y vegetales. El aumento de la supervivencia ha sido mayor en Japón, país donde los programas de cribado han permitido detectar hasta el 40% de los tumores en estadios precoces (en Europa suponen menos del 15%). El AG muestra una clara variación geográfica (su incidencia es mayor en Japón y otros países orientales), suele afectar a personas de edad avanzada (el 80% de los casos diagnosticados corresponde a personas mayores de 65 años), es más frecuente en hombres (casi el doble que en mujeres) y se asocia, de manera consistente, con un pobre estatus económico.

Desde 1970 se está produciendo un cambio intrigante en la distribución anatómica del AG, con una tendencia a localizarse más en el estómago proximal, alrededor del cardias, y una reducción de su incidencia en el estómago distal^{3,4}. El aumento de los cánceres de cardias y de los adenocarcinomas esofágicos distales ha llevado a su-

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- Proporcionar los conocimientos básicos para comprender la patogénesis y los factores de riesgo que predisponen al desarrollo del cáncer gástrico.
- Conocer los síntomas que deben alertar sobre la presencia de un cáncer gástrico.
- Ayudar al médico práctico al manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con este tipo de neoplasia.

REFERENCIAS CLAVE

- Rustgi AK, Crawford JM, eds. Gastrointestinal cancers. 2nd ed. Filadelfia, Saunders, 2003.
- Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN. Gastrointestinal and liver tumors. Berlín, Springer, 2004.

gerir que estos tumores podrían estar asociados al reflujo gastroesofágico.

Etiología

Los factores de riesgo para el desarrollo de AG están representados en la tabla 1. Su origen se encuentra en la compleja interacción entre la infección por *Helicobacter pylori*⁵, la dieta y la predisposición genética. Se ha calculado que los factores ambientales son responsables del 62% de los cánceres gástricos, los factores hereditarios del 28% y que ambos lo son del 10%. Está plenamente aceptado que la infección por *H. pylori* es carcinógena para los humanos, siendo responsable de alrededor del 40% de todos los cánceres gástricos (figura 1). Su prevalencia en la población general es muy elevada, aunque parece que algunas cepas, como la cagA, están

TABLA 1. Factores de riesgo para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico

- ▶ Confirmados: se recomienda efectuar vigilancia.
 - Poliposis adenomatosa familiar.
 - Adenoma gástrico.
 - Displasia.
- ▶ Confirmados.
 - Infección por *Helicobacter pylori*.
 - Gastritis crónica atrófica.
 - Metaplasia intestinal.
 - Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.
 - Gastrectomía parcial previa.
 - Familiares de primer grado con cáncer gástrico.
- ▶ Probables.
 - Síndrome de Peutz-Jeghers.
 - Tabaco.
 - Anemia perniciosa.
 - Ingesta abundante de sal.
 - Toma escasa de Aspirina®.
 - Ingesta escasa de frutas y vegetales.
 - Ingesta escasa de ácido ascórbico.
- ▶ Posibles.
 - Estatus socioeconómico bajo.
 - Enfermedad de Ménétrier.
 - Úlcera gástrica.
- ▶ Cuestionados
 - Ingesta abundante de alcohol.
 - Pólipo hiperplásico/fúndico.

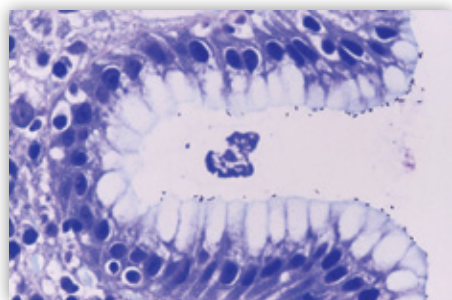


Figura 1. Microorganismos espiralados (*H. pylori*) en la superficie de la mucosa gástrica (tinción de Giemsa).

más implicadas en los procesos carcinogénicos. La proporción de población infectada en los países en vías de desarrollo es del 80-90%, aunque menos del 5% de estas personas desarrollarán un cáncer, lo que sugiere que la infección por sí misma no es suficiente. El efecto de la erradicación de *H. pylori* en la prevención del AG no se conoce, aunque ello elimina la presencia de gastritis crónica atrófica en alrededor del 50% de los pacientes.

Los individuos con un familiar de primer grado afecto de AG tienen dos-tres veces más riesgo de padecer esta neoplasia. Las alteraciones genéticas más comunes son: la presencia de mutaciones en los genes TP53, APC (en el contexto de la poliposis adenomatosa familiar) y E-caderina.

En 1965, Laurén describió dos subtipos histológicos de AG, intestinal y difuso, con diferencias epidemiológicas y pronósticas. El tipo intestinal se caracteriza por la formación de estructuras tubulares que recuerdan a glándulas intestinales, suele afectar la parte distal del estómago y es más frecuente en personas de edad avanzada. Se cree que se desarrolla a partir de la gastritis crónica atrófica, inducida por factores de riesgo ambientales y dietéticos. Esta forma de neoplasia tiende a ocurrir en regiones con una alta incidencia de cáncer gástrico y representa la forma de cáncer que está experimentando una disminución global. Por otra parte, el AG difuso no presenta ninguna estructura glandular. Es más frecuente en jóvenes y en personas del grupo sanguíneo A, no suele asociarse a lesiones precancerosas y poseen una mayor importancia los factores hereditarios. Su frecuencia es similar en cualquier parte del mundo y tienen un peor pronóstico que la forma intestinal.

Patogenia

El desarrollo del AG de tipo intestinal es un proceso secuencial (figura 2) parecido al descrito en el cáncer colorrectal. Este modelo, desarrollado en gran parte por Correa *et al*, postula que existe una secuencia temporal de cambios premalignos que conducen al desarrollo del cáncer⁶. A diferencia del cáncer de colon, en el AG no se conocen con precisión los genes implicados en las diferentes etapas. En la actualidad se desconoce si el AG de tipo difuso presenta una progresión histopatológica similar.

Clínica

El cáncer gástrico, cuando es superficial y potencialmente curable, no suele producir síntomas. Por ello, la enfermedad suele estar localmente avan-

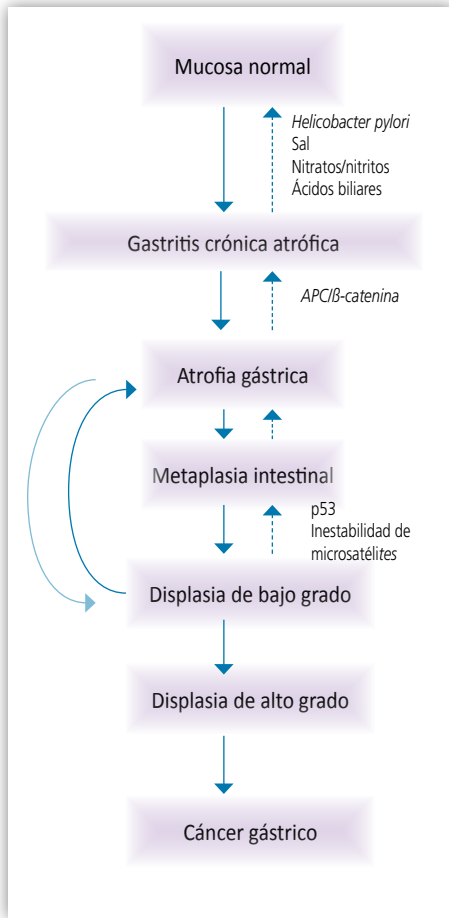


Figura 2. Secuencia de acontecimientos en la patogenia del cáncer gástrico.

zada cuando el diagnóstico viene sugerido por la presencia de manifestaciones clínicas. En la tabla 2 se especifican los síntomas-guía que deben motivar la remisión del paciente al médico especialista. Es importante resaltar la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones para cicatrizar úlceras malignas, por lo que se aconseja establecer un diagnóstico antes de que estos agentes sean usados para tratar a pacientes con factores de riesgo.

En el momento del diagnóstico, el síntoma más frecuente es la pérdida de peso, que ocurre en el 62% de los pacientes, seguido del dolor abdominal (52%). Otros síntomas menos prevalentes son las náuseas, vómitos, anorexia, disfagia, melenas, saciedad precoz o síntomas de enfermedad ulcerosa. Algunos de los síntomas mencionados sugieren una localización determinada. Es el caso de la disfagia

TABLA 2. Síntomas-guía que deben motivar la remisión del paciente al especialista para descartar cáncer gástrico

- › Disfagia.
- › Dispepsia junto con uno o más de estos síntomas de alarma:
 - Pérdida de peso.
 - Anemia.
 - Anorexia.
- › Dispepsia en un paciente de edad igual o superior a 55 años con, al menos, una de las siguientes características de “alto riesgo”:
 - Comienzo de la dispepsia hace menos de un año.
 - Síntomas continuos desde el inicio.
- › Dispepsia combinada con, al menos, uno de los siguientes factores de riesgo conocido:
 - Historia familiar de cáncer gastrointestinal en más de un familiar de primer grado.
 - Esófago de Barrett.
 - Anemia perniciosa.
 - Antecedente de cirugía gástrica hace 20 años o más.
 - Displasia conocida.
 - Gastritis atrófica.
 - Metaplasia intestinal.
- › Ictericia.
- › Masa abdominal.

en los tumores que infiltran el cardias o la presencia de náuseas y vómitos “retencionistas” cuando el tumor llega a causar obstrucción parcial o total del píloro (figura 3). El examen físico es, usualmente, normal. En el momento del diagnóstico, el cáncer avanzado suele haber ocasionado metástasis, las cuales afectan con frecuencia al hígado (40%), pulmón, peritoneo y médula ósea.

Diagnóstico

La técnica diagnóstica de elección ante la sospecha de cáncer gástrico es la endoscopia digestiva alta, que permite establecer la localización exacta de la lesión y tomar biopsias para el diagnóstico histológico (figura 4). El estudio baritado con doble contraste puede sugerir la presencia de una neoplasia cuando se observa un lecho ulceroso asimétrico, una masa o una úlcera dentro de la misma, pliegues irregulares o nodularidad y la pérdida de distensibilidad gástrica (figura 5).

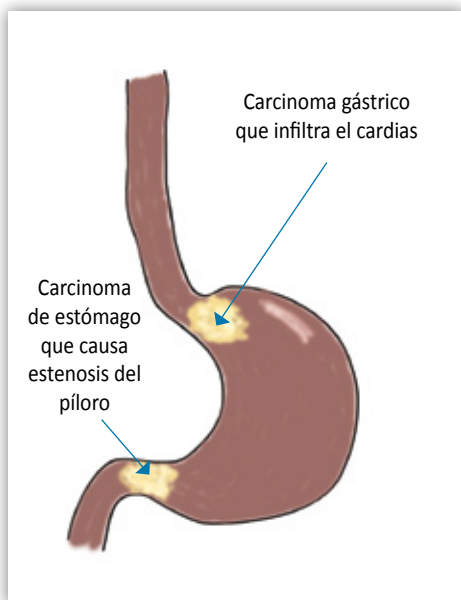


Figura 3. Algunos de los síntomas del cáncer de estómago sugieren una localización determinada. Es el caso de la disfagia en los tumores que infiltran el cardias o la presencia de náuseas y vómitos “retencionistas” cuando el tumor llega a causar obstrucción parcial o total del píloro.

Los estudios analíticos en el cáncer gástrico suelen ser normales hasta que la neoplasia está muy avanzada. La aparición de anemia (42% de los pacientes) indica un sangrado crónico por la lesión. La elevación de las enzimas hepáticas (26%) puede reflejar la invasión tumoral del hígado. Lamentablemente, no existen en la actualidad marcadores tumorales séricos específicos para este tipo de tumor.

Sin embargo, aunque la monitorización de los niveles del antígeno carcinoembrionario no es útil para el diagnóstico precoz de estos pacientes, sí puede servir en su seguimiento postoperatorio.

Diagnóstico de extensión

La exhaustividad de la estadificación tumoral dependerá tanto de la situación clínica del paciente (valorada por su *performance status*) como de las posibilidades terapéuticas (figura 6). La tomografía computarizada (TC) helicoidal es útil para la detección de metástasis a distancia y para la evaluación de los ganglios linfáticos regionales (figura 7). Muchos grupos abogan por la realización de una TC torácica para la detección de metástasis pulmonares, en lugar de la radiografía de tórax. También se aconseja la realización de una TC toracoabdominal en los tumores de localización cardial.

La ultrasonografía endoscópica (USE) es superior a la TC para la estadificación local del cáncer gástrico, ya que permite distinguir las diferentes capas que conforman la pared gástrica, lo que la convierte en la mejor modalidad de imagen para determinar la profundidad de la invasión tumoral (estadio T). Además, su capacidad para la detección de los ganglios perigástricos es comparable a la de la TC. Otra ventaja de esta técnica es que permite la punción aspirativa con aguja fina, con lo que puede obtenerse la confirmación citológica de adenopatías metastásicas y completar el estudio de lesiones submucosas.

La laparoscopia permite establecer la reseccabilidad del tumor con una exactitud diagnóstica superior al 90%, lo que consigue evitar hasta el 40% de laparotomías innecesarias. El lavado de la cavidad

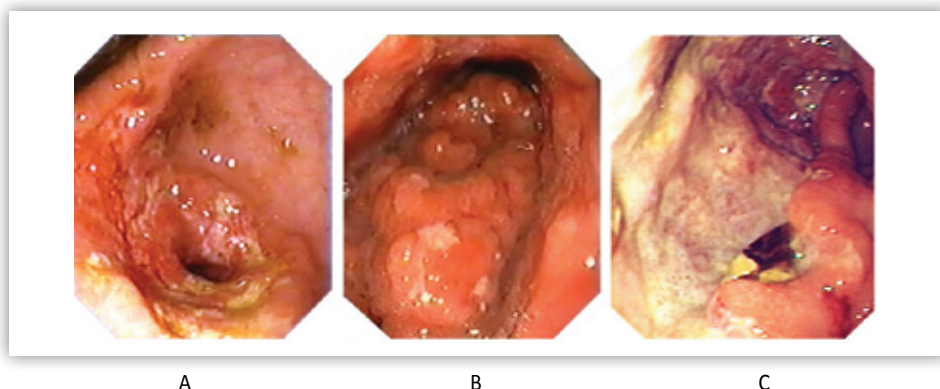


Figura 4. Diversas formas endoscópicas de cáncer gástrico. a) Neoformación infiltrante en el antro gástrico prepilórico; b) neoformación vegetante en la curvatura mayor del cuerpo gástrico; c) neoformación ulcerada que afecta prácticamente a la totalidad del antro gástrico y al píloro.

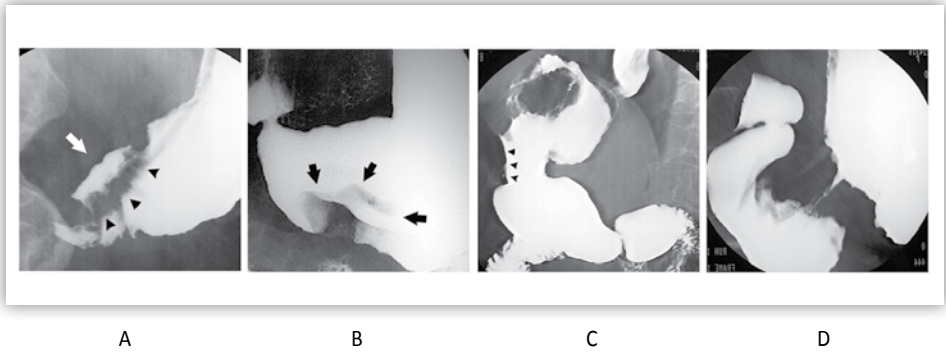


Figura 5. Imágenes radiológicas de diferentes formas de presentación del cáncer gástrico: a) Forma ulcerada. Se observa el nicho ulceroso (flecha blanca) y un defecto de repleción rodeándolo (menisco de Carman) (puntas de flecha). b) Forma polipoid localizada en la curvatura mayor gástrica. c) Forma vegetante localizada en el fundus gástrico, junto con infiltración del cuerpo gástrico (puntas de flecha). d) Forma infiltrante que origina una estenosis concéntrica del cuerpo gástrico. Cortesía del Dr. Domínguez.

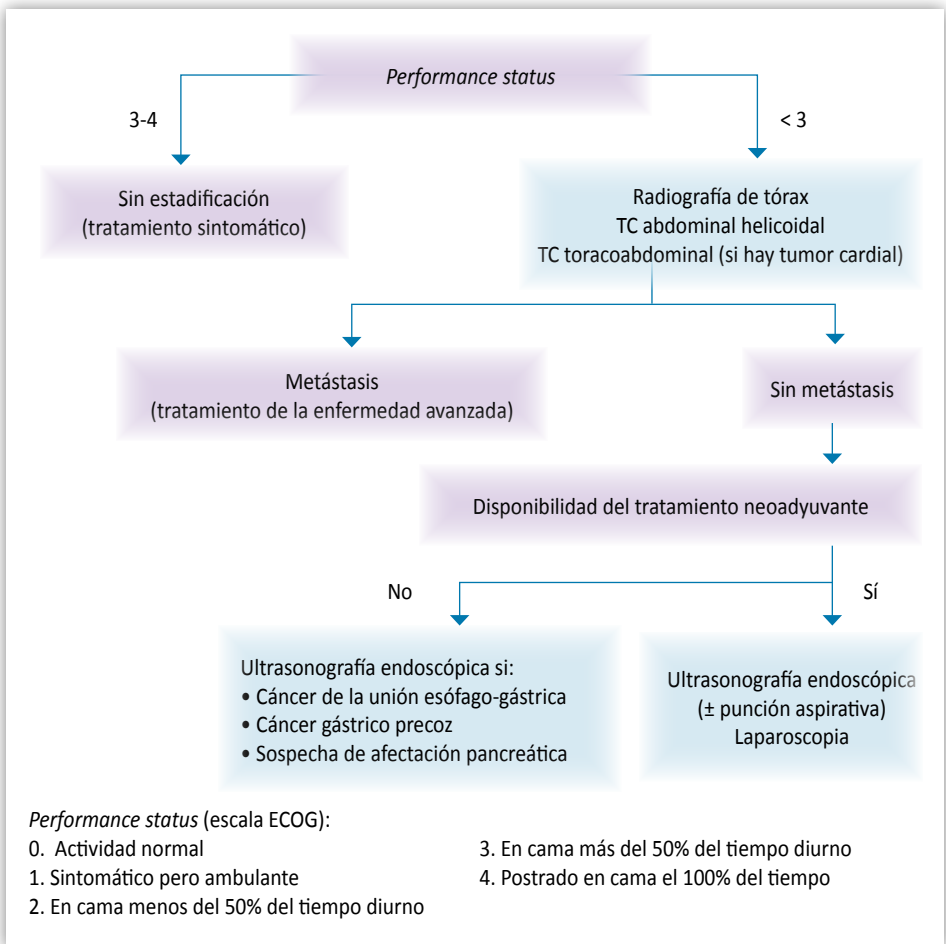


Figura 6. Algoritmo para la estadificación del cáncer gástrico.

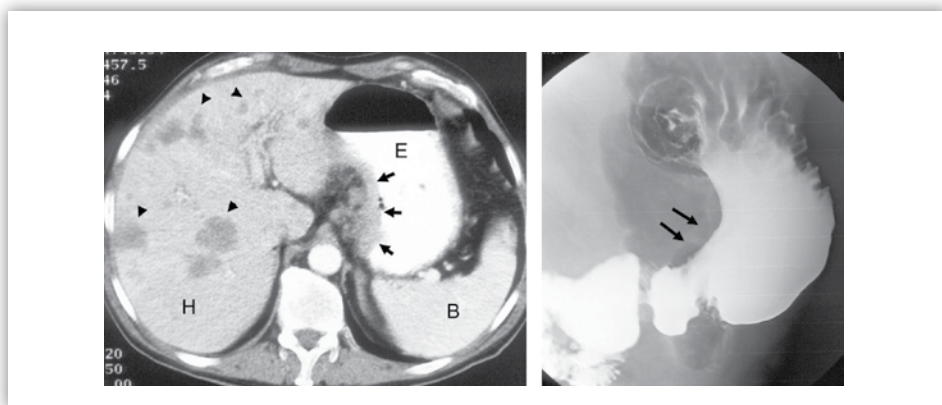


Figura 7. La tomografía computarizada helicoidal permite la detección de las metástasis hepáticas. En la imagen izquierda se observan múltiples lesiones focales hipodensas de diferentes tamaños (puntas de flecha) localizadas en el lóbulo derecho y en el izquierdo del hígado (H) compatibles con metástasis, junto con un engrosamiento de la curvatura menor (flechas) del estómago (E) que correspondía a un adenocarcinoma infiltrante. La imagen derecha corresponde al estudio radiológico gastroduodenal del mismo paciente, en el que se aprecia una rigidez de la curvatura menor del antro gástrico (flechas) en relación con la infiltración neoplásica. Cortesía del Dr. Domínguez.

peritoneal permite detectar la presencia de células tumorales en el peritoneo, lo que también posee valor pronóstico.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con AG se correlaciona con el estadio evolutivo del tumor. La supervivencia global del cáncer gástrico a los cinco años es del 19% en hombres y del 25% en mujeres, mientras que el del cáncer gástrico precoz (limitado a la mucosa o submucosa) puede ser superior al 90%. Sin tratamiento, la supervivencia media de los pacientes con metástasis hepáticas es de cuatro a seis meses, y la de aquellos con carcinomatosis peritoneal, de cuatro a seis semanas.

Tratamiento

El tratamiento depende tanto de la situación clínica del paciente (*performance status*) como del estadio, tipo histológico y localización del tumor (figura 8). La resección quirúrgica constituye el único tratamiento potencialmente curativo para el AG avanzado. Además, proporciona la paliación más efectiva de los síntomas. Por ello, debe ofrecerse el tratamiento quirúrgico a la mayoría de los pacientes. Sin embargo, si existe linitis plástica, enfermedad metastásica, invasión retroperitoneal o el paciente padece enfermedades graves, el pronóstico empeora notablemente, lo que cuestiona el beneficio de la cirugía. En EE.UU. y Europa, la tasa de resecurabilidad media es del 50%, y sólo en la mitad de estos casos puede realizarse una gastrectomía con pretensión curativa.

La extensión de la resección gástrica es controvertida. En general, el cáncer gástrico proximal debe ser tratado mediante gastrectomía total. Sin embargo, se considera apropiada la realización de una gastrectomía subtotal en un tumor precoz o T2 si su margen proximal está a más de 2 cm del cardias. En el supuesto de que el tumor sea más infiltrante, el tumor debe estar a una distancia de 5 cm del cardias para poder realizar una resección subtotal. Se recomienda realizar una gastrectomía total si la distancia al cardias es menor de 5 cm o el tumor es difuso e infiltra la submucosa. En el AG distal (antral), la gastrectomía subtotal debería ser el tratamiento de elección, ya que se asocia a una mejor capacidad nutricional y a una mayor calidad de vida. Las resecciones gástricas limitadas sólo están indicadas con fines paliativos o en personas muy ancianas.

En relación con la extensión de la linfadenectomía, la experiencia de autores japoneses demuestra que la extirpación del tumor primario y de los dos primeros niveles de ganglios linfáticos (ganglios perigástricos –N1–, y ganglios del tronco celiaco, de la arteria hepática común, de la arteria esplénica y del hilio esplénico –N2–) se asocia a un mejor pronóstico. Esta linfadenectomía recibe el nombre de linfadenectomía D2 en contraste con la linfadenectomía D1 (extirpación exclusiva de los ganglios perigástricos) que es la más empleada en los países occidentales. Sin embargo, los dos estudios multicéntricos y aleatorizados realizados en los países occidentales no han confirmado la superioridad de la linfadenectomía D2 en relación con la D1 en términos de supervivencia e incluso se ha observado un aumento de la mortalidad, sobre todo en

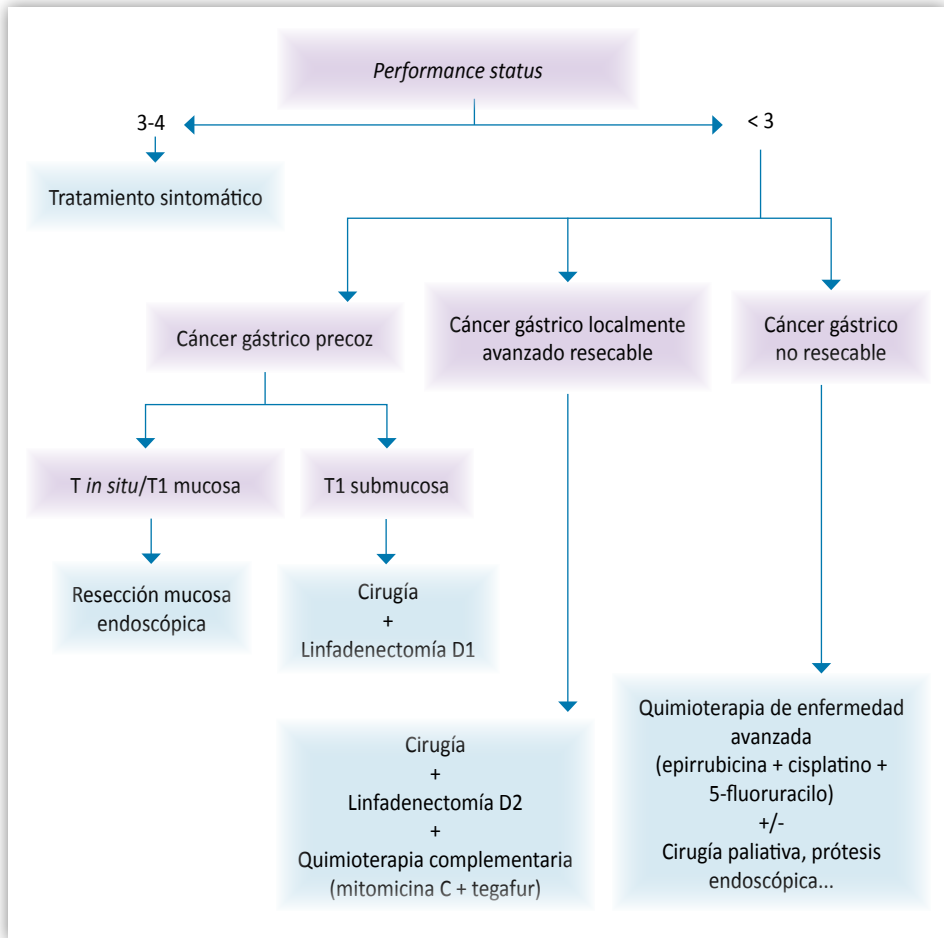


Figura 8. Actitud terapéutica en el cáncer de estómago.

pacientes en los que fue necesaria la resección esplénica y de parte de la glándula pancreática para poder extirpar todos los ganglios afectados^{7,8}. En este sentido, el beneficio de la linfadenectomía D2 parece confinado a los estadios tumorales II y IIIA, por lo que la Asociación Internacional de Cáncer Gástrico aconseja la realización de esta resección en todos los pacientes con AG potencialmente resecable sin asociar esplenectomía ni resección del páncreas distal, a excepción de que exista invasión directa de estos órganos o que haya ganglios afectados en el hilio esplénico.

La esofagoyunostomía en Y de Roux es la anastomosis de elección para la reconstrucción tras la gastrectomía total, tanto por prevenir el reflujo del contenido intestinal al esófago como por su sencillez técnica.

La mortalidad asociada a la gastrectomía total (inferior al 10% en centros especializados) es del doble que la de la gastrectomía subtotal/parcial (inferior al 5%). Dada la influencia de la experiencia del grupo en relación con la mortalidad operatoria, es importante que los pacientes con AG sean derivados a centros especializados en su tratamiento, donde puedan ser atendidos por equipos multidisciplinares.

A pesar de realizar una cirugía radical (R0), el 35-50% de los pacientes desarrollan recidiva de la enfermedad neoplásica. El patrón de recidiva tras una cirugía correcta es, sobre todo, peritoneal (34-46%) o a distancia (26-31%) y, en menor medida, locorregional (19-32%). Por ello, el tratamiento complementario más utilizado es la quimioterapia adyuvante. Aunque los resultados de un metaanálisis sugieren una discreta ventaja en términos de supervivencia para los pacientes tratados con

quimioterapia postoperatoria, en la actualidad no existe suficiente evidencia para indicarla como tratamiento estándar en los pacientes con AG⁹. De manera similar, la quimioterapia intraperitoneal, la quimioterapia preoperatoria o la quimiorradioterapia precisan de más estudios que evalúen su verdadera eficacia.

La importancia del tratamiento paliativo es fácil de comprender si tenemos en cuenta la gran proporción de pacientes que son diagnosticados en fases avanzadas de su enfermedad.

En estos casos pueden emplearse diversas combinaciones que incluyen fluoropirimidinas y cisplatino aunque recientemente se ha demostrado que cuando existe sobreexpresión tumoral de HER2 la adición de trastuzumab mejora significativamente la supervivencia¹⁰. Los métodos endoscópicos como la dilatación cardial, la colocación de prótesis y la fotoablación con láser constituyen otras alternativas de tratamiento. El seguimiento de los pacientes con AG tratado es controvertido ya que no existe consenso en relación a qué exploraciones debe incluir ni cuál debe ser la duración e intensidad del mismo. En la actualidad no hay evidencia de que el seguimiento intensivo promueva una detección más precoz de la recurrencia tumoral.

Resumen

El AG sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte por cáncer en el mundo. No obstante, se ha observado un descenso significativo de su prevalencia en el mundo occidental. Es probable que ello guarde relación con la mejora de las condiciones de vida, las técnicas de conservación de los alimentos y el aumento en el consumo de frutas frescas, vitaminas y minerales. La infección por *Helicobacter* juega un papel etiológico incuestionable, pero de escasa relevancia en relación con la tasa de población colonizada por esta bacteria. El clínico debe estar atento a los pacientes con dispepsia y síntomas de alarma. Aun con todo, en la mayoría de las ocasiones, la presencia de síntomas se asocia a un estadio localmente avanzado del tumor. La endoscopia suele ser el procedimiento diagnóstico más utilizado. Aunque la TC toracoabdominal es útil para detectar la presencia de adenopatías, la ecoendoscopia se ha convertido en el mejor procedimiento para delimitar la profundidad del tumor en las capas del estómago y valorar la presencia de adenopatías perigástricas. Sólo el tratamiento quirúrgico implica posibilidades curativas, si bien el 35-50% de los casos presentarán recidiva neoplásica. La supervivencia global oscila entre el 19-25% a los cinco años del diagnóstico.

Bibliografía

1. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7ª ed. Saunders. Filadelfia, 2002; 829-855.
2. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet* 2003;362:305-15.
3. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; British Society of Gastroenterology; British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002;50:v1-23.
4. Kelsen DP. Gastric Cancer. En: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Tepper JE, eds. Gastrointestinal Oncology: principles and practice. Filadelfia, Lippincott Williams, 2002: 309-422.
5. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347:1175-86.
6. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process -the first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735.
7. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999; 79:1522-30.
8. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako Van de Velde CJ. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 340:908-14.
9. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, Cascinu S, Barni S, Labianca R, Torri V. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11:837-43.
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Aug 28;376(9742):687-97.