



CANCER GÁSTRICO

Dr. Carlos García C.

Introducción y epidemiología.

El cáncer gástrico ha sido por muchos años una de las principales causas de mortalidad por neoplasias en el mundo entero. A pesar que en países occidentales se ha observado una importante disminución de la incidencia de la enfermedad, aún constituye una causa relevante en cuanto al número de muertes. En Chile, el cáncer gástrico es la primera causa de muerte por tumores malignos. De las enfermedades malignas gástricas, el adenocarcinoma es lejos el más frecuente.

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más frecuente del mundo, superado solo por el cáncer al pulmón. Una de las características más destacadas es su variación geográfica. Los países con más altas tasas ajustadas de mortalidad son: Bulgaria, Colombia, Costa Rica, Chile, China, Islandia, Japón, Portugal y algunos países de la ex URSS. Por el contrario, en países como EE.UU., India, Filipinas y la mayoría de los países africanos esta neoplasia es poco relevante significativa. Dentro de nuestro país también la tasa de mortalidad es variable siendo más frecuente en Chile central que en los extremos geográficos.

La tasa de mortalidad reportada en Chile es del 20 por 100.000 habitantes, siendo como ya se mencionó la primera causa de mortalidad por tumores malignos. Esta tasa ha permanecido estable en la última década después de una disminución progresiva desde la década de 1970.

Etiopatogenia y factores relacionados

En cuanto a la etiopatogenia y factores relacionados numerosos estudios han demostrado la relación del cáncer gástrico con factores dietéticos (nitrosos, grasas animales, sal, baja ingesta de antioxidantes). Sin embargo, no ha podido ser demostrado con certeza la asociación directa, de estos factores, con el desarrollo de esta neoplasia. La importancia de identificar la relación entre factores y el cáncer radica en las medidas preventivas que se pueden tomar y así evitar la aparición de la enfermedad.

Existen dos formas o fenotipos anatómo-patológicos que son relevantes en cuanto al pronóstico y posibles causas de la enfermedad: la **forma intestinal**, en la cual las células adoptan formas de las glándulas gástricas y con estrecha asociación con factores de riesgos ambientales y dietéticos; y la **forma difusa**, que es más indiferenciada, con debut a edades más tempranas y asociado a peor pronóstico. Actualmente se piensa que el cáncer gástrico variedad intestinal tiene un desarrollo escalonado desde un epitelio normal a adenoma y carcinoma, con cada uno de los peldaños asociado una mutación genética específica. Aparentemente el desencadenante inicial es la inflamación crónica asociada a la infección



crónica por *Helicobacter pylori*. En cuanto a la variedad difusa no se conoce hasta ahora que existe una progresión histopatológica similar a la forma intestinal.

Se han asociado algunos alimentos específicos que podrían incrementar el riesgo de aparición de la enfermedad, como ingesta excesiva de alimentos ricos en sal, alimentos ahumados y conservados en vinagre, así como el bajo consumo de alimentos ricos en antioxidantes.

Un poco más controversial es la asociación que tiene este cáncer con el nivel socioeconómico. Es un hecho claro que este cáncer afecta de diferente forma según el nivel socioeconómico y educacional. Las causas de este fenómeno no están claras.

Los factores hereditarios han sido ampliamente estudiados en el cáncer gástrico. La entidad denominada Cáncer Gástrico Hereditario, se asocia a una **mutación del gen de la E-Cadherina**, la que codifica proteínas relacionadas a la adhesión y comunicación intercelular. Se presenta en individuos jóvenes, habitualmente la segunda o tercera década de la vida, con la variedad difusa o indiferenciada como el rasgo fenotípico más relevantes. Actualmente existe la posibilidad de realizar estudio genético en individuos con sospecha clínica de cáncer gástrico hereditario, con el objetivo de entregar un adecuado consejo genético a los descendientes, que incluye en casos seleccionados, la indicación de gastrectomía total profiláctica

También existen condiciones mórbidas predisponentes al desarrollo de cáncer gástrico: esófago de Barrett, gastritis atrófica, anemia perniciosa y metaplasia intestinal de la mucosa gástrica. Otros factores son los adenomas gástricos, el antecedente gastrectomía subtotal previa y la enfermedad de Menetrier .

El riesgo de desarrollar un cáncer en una mucosa esofágica alteradas, como el caso del esófago de Barrett ha sido estimada entre 2 a 57 veces el de la población normal, y con un riesgo acumulativo entre 0.2 al 2% anual. Este es lejos el factor más ampliamente discutido para el desarrollo del cáncer de la unión gastroesofágica.

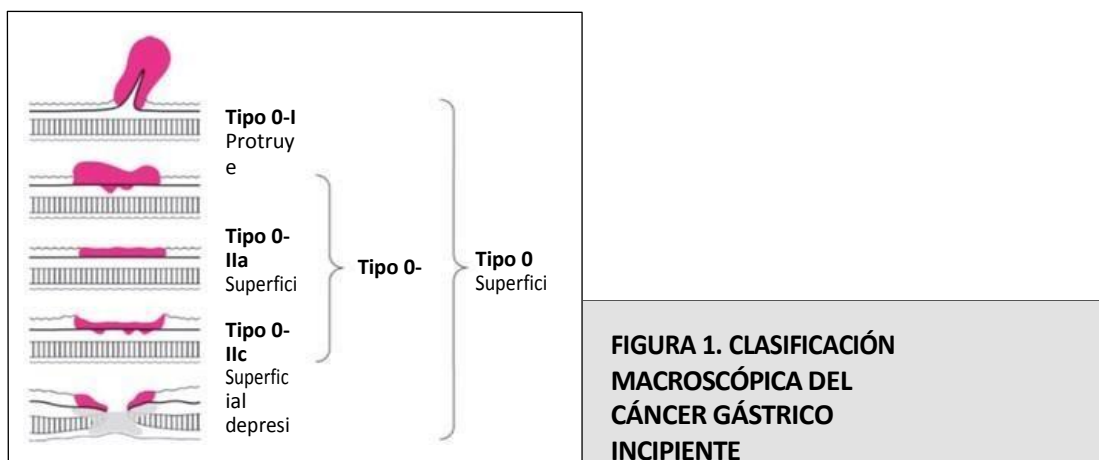
Cuadro clínico.

El cáncer gástrico tiende a manifestarse con síntomas leves e inespecíficos en sus inicios, por lo cual rara vez son causa de consulta médica. El cáncer gástrico incipiente (aquella lesión que compromete la mucosa o submucosa) es asintomático el 80% de los casos, y en el 20% restante aparecen síntomas inespecíficos similares a un síndrome ulceroso y ocasionalmente náuseas, anorexia o saciedad precoz . Síntomas más alarmantes como una hemorragia digestiva alta o pérdida de peso significativa se presenta en menos del 2% de los casos precoces. En el cáncer gástrico avanzado, la sintomatología es más amplia siendo frecuentes el dolor abdominal y la baja de peso (60% de lo casos). También suelen presentar anorexia, náuseas, vómitos, anemia, disfagia, hemorragia digestiva y saciedad precoz. La anemia de causa no aparente en un adulto, debe obligara realizar endoscopía digestiva alta y baja para descartar y/o confirmar tumores digestivos. Este tipo de sintomatología ha determinado que la



mayoría de los casos de cáncer gástrico en nuestro país el diagnóstico sea en etapas avanzadas de la enfermedad, y el cáncer gástrico incipiente sólo sea detectado en alrededor de un 10% del total. La diseminación del cáncer gástrico ocurre preferentemente al hígado y peritoneo dando síntomas específicos como masa abdominal palpable en hipocondrio derecho o hepatomegalia neoplásica y ascitis.

El diagnóstico se realiza mediante una endoscopia digestiva alta y biopsia. La endoscopia además de visualizar la lesión, muestra su forma macroscópica, tamaño, localización y en ojos experimentados una estimación de la profundidad. Desde el punto de vista macroscópico el cáncer gástrico se clasifica en lesiones incipientes y avanzadas (Figura 1 y 2). Esta clasificación propuesta en la década del 60 por la asociación japonesa para el estudio del cáncer gástrico, persiste hasta nuestros días y se utiliza en la práctica habitual del manejo de estos pacientes. Tiene un significado pronóstico y determina en la mayoría de los casos la conducta a seguir.



**FIGURA 1. CLASIFICACIÓN
MACROSCÓPICA DEL
CÁNCER GÁSTRICO
INCIPIENTE**

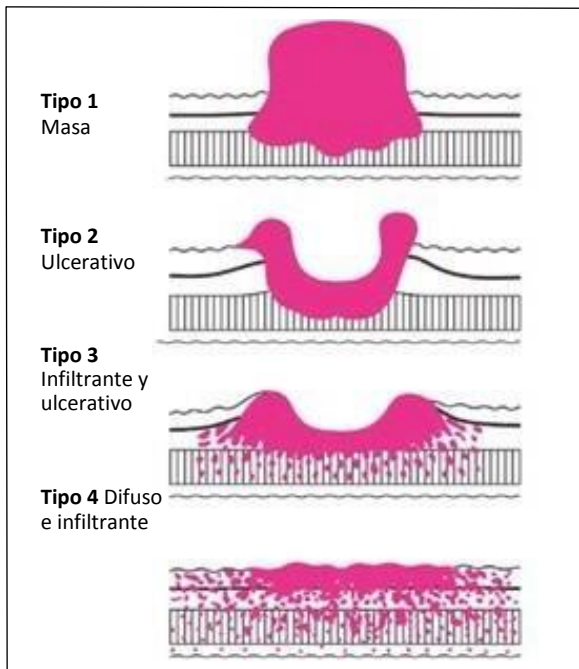


FIGURA 2. CLASIFICACIÓN MACROSCÓPICA DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO

Una vez diagnosticada la lesión, se debe proceder al estudio de diseminación. Se considera como estudio mínimo para este paso la tomografía axial computada de abdomen, pelvis y ocasionalmente de tórax, que básicamente está orientada a precisar la existencia de metástasis linfonodales, hepáticas y peritoneales, esta última con mayor rango de error. Con una adecuada preparación del estómago es posible precisar la morfología, extensión, y localización del tumor primario, logrando un acercamiento bastante preciso del factor T, utilizado en la clasificación TNM, de amplia difusión (Tabla 1). En caso de sospecha clínica de carcinomatosis es posible el empleo de la laparoscopia de estadificación, que en muchos casos evita una laparotomía innecesaria. Otras herramientas disponibles son la endosonografía, que determina la profundidad de la lesión con mayor precisión que los exámenes anteriores, con gran valor en la discriminación de lesiones mucosas de las submucosas y por ende de la terapia a realizar (endoscópica versus quirúrgica, ver más adelante). Estudios de diseminación ósea o cerebral no se consideran indispensable para realizar una cirugía resectiva en pacientes asintomáticos.

		Nº Linfon. + Profundidad	N0	N1	N2	N3a	N3b	M1
			0	1-2	3-6	7-15	>16	
M0	T1	Mucosa, submucosa	IA	IB	IIA	IIB	IIB	IV
	T2	Muscular propia	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIA	IV
	T3	Subserosa	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IV
	T4a	Serosa	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC	IV
	T4b	Estructuras vecinas	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC	IV
M1			IV	IV	IV	IV	IV	IV

TABLA 1. CLASIFICACIÓN TNM 2010 PARA CÁNCER GÁSTRICO



Tratamiento del cáncer gástrico.

El mejor conocimiento de la biología tumoral del cáncer gástrico ha permitido que el tratamiento actual se haya definido como individualizado, multidisciplinario y multimodal (41). Individualizado significa aplicar la mejor terapia que asegure curación de la enfermedad con la menor invasión posible, destacando en este punto la irrupción de la endoscopia como arma terapéutica y la laparoscopia. Sin embargo, la cirugía radical sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

Tratamiento del cáncer gástrico incipiente.

Hasta hace una década el tratamiento del cáncer gástrico incipiente era la cirugía radical. Sin embargo, la irrupción de la **endoscopia** y la **laparoscopia** ha cambiado el enfoque de manejo. Las lesiones incipientes con compromiso solo de la capa mucosa, de pequeño tamaño y no ulceradas son factibles de resear por vía endoscópica. Evidentemente que esta técnica avanzada debe ser realizada en centros con alto entrenamiento, de manera de garantizar que los resultados obtenidos sean similares a los de la cirugía clásica.

Existen dos técnicas endoscópicas disponibles: la mucosectomía y la resección endoscópica submucosa. La mucosectomía consiste en la elevación de la lesión por medio de la inyección submucosa de una solución líquida y resección por medio de un asa de alambre que permite a su vez electrofulguración para hemostasia. La resección endoscópica submucosa es más compleja que la anterior y consiste en la disección por el plano submucoso, de una placa o estampilla, a veces bastante extensa, de mucosa y submucosa gástrica.

Por lo tanto para el cáncer gástrico incipiente, el tratamiento endoscópico está claramente indicado en los pacientes en que existe un **mínimo riesgo de metástasis linfáticas** y las que es posible resear en block la lesión gástrica. La sociedad japonesa de cáncer gástrico define criterios estándar y criterios extendidos para tratamiento endoscópico (Tabla 2). En términos generales los criterios estándar tienen indicación de mucosectomía y los criterios extendidos de disección endoscópica submucosa.

Criterios estandar	Criterios extendidos
1-Compromiso solo de la mucosa (T1a)	1-Compromiso solo de la mucosa (T1a)
2- Adenocarcinoma gástrico bien diferenciado	2- Diferenciado, no ulcerado, > de 2 cm.
3- No ulcerados	3- Diferenciado, ulcerado y < de 3 cm.

TABLA 2. CRITERIOS ESTÁNDAR Y EXTENDIDOS PARA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA EN CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE



4- Diámetro menor de 2 cm.	4- Indiferenciado, no ulcerado y < de 2 cm.
----------------------------	---

La definición de procedimiento potencialmente curativo definitivo lo otorga el estudio de anatomía patológica. La pieza extraída debe ser extendida y fijada de inmediato y posteriormente analizada por el patólogo con el fin de establecer los límites radiales y en profundidad. En la Tabla 3 se muestran los criterios de curabilidad de una resección endoscópica. Cuando no se cumplen estos criterios en general se debe recurrir a la cirugía clásica.

Como el compromiso linfático del cáncer gástrico incipiente es como máximo 20%, hay un 80% de pacientes en la cual si se sometiesen a cirugía y disección linfática clásica tendrían una cirugía innecesaria. Para evaluar el compromiso linfático en forma exacta durante la cirugía se ha ideado la técnica de linfonodo centinela, con resultados dispares y aun no definitivos, por lo tanto es considerada actualmente con una técnica en investigación, compleja y controvertida.

Resección en bloque - márgenes horizontal y vertical (-) invasión linfo-vascular (-)				
Tipo histológico	Tamaño	Ulceración	Profundidad	
Diferenciado	> 2cm.	(-)	T1a	
Diferenciado	< 3 cm.	(+)	T1a	
Indiferenciado	<2 cm.	(-)	T1a	
Diferenciado	<3 cm.		T1b	Sm1

TABLA 3. CRITERIOS DE RESECCIÓN ENDOSCÓPICA CURATIVA EN CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE

La irrupción de la laparoscopia es otro avance en la cirugía del cáncer gástrico incipiente. La gastrectomía laparoscópica más disección linfática D1+ ha demostrado en grandes series orientales, resultados similares, sino mejores en algunos aspectos a la gastrectomía mediante laparotomía. La gastrectomía laparoscópica D1+ es estándar de tratamiento para el cáncer gástrico incipiente no susceptible a terapia endoscópica.



Tratamiento del cáncer gástrico avanzado

El pilar fundamental del tratamiento del cáncer gástrico avanzado es la cirugía. El objetivo de esta es lograr una resección R0. Los puntos controversiales de la cirugía R0 en cáncer gástrico avanzado son:

1) Márgenes de resección

La gastrectomía con intención curativa debe asegurar suficientes márgenes del tumor primario que garanticen su erradicación completa. Se recomienda un margen proximal de 3 cms para lesiones tipo Borrmann I y II y de 5 centímetros para lesiones Borrmann III y IV (48).

La biopsia rápida es fundamental para la evaluación del margen proximal en cáncer gastroesofágico.

2) Linfadenectomía

Este es quizás el aspecto más controversial de la cirugía en cáncer gástrico (54, 55). Dos series prospectivas randomizadas europeas han puesto en duda la efectividad de este procedimiento en cuanto a mejora de la supervivencia. Sin embargo, en el análisis de supervivencia a 15 años de la serie holandesa (56, 57), se demostró beneficio a favor de la linfadenectomía extendida tipo D2. Existen también otros reportes tanto nacionales como orientales, que apoyan la superioridad de la linfadenectomía extendida D2, ya que es posible realizarla con cifras de morbilidad menores a las reportadas en las series europeas mencionadas.

Las distintas clasificaciones existentes evalúan de distinta manera el compromiso linfonodal. La clasificación japonesa del cáncer gástrico (1998) consideraba la localización de las metástasis linfonodales en relación al tumor primario como el método de definición de este compromiso. En cambio, la clasificación occidental TNM (1997) consideraba el número de linfonodos comprometidos independiente de la localización. Sin embargo, con la publicación de la 7ª edición de TNM y la Clasificación japonesa del 2011, se logró la unificación de criterios de definición del factor N, tomando en consideración el número de linfonodos comprometidos. También en esta última clasificación japonesa se definió que es o que se considera D2 en cáncer gástrico, de acuerdo al tipo de resección gástrica (Figuras 3 y 4).



FIGURA 3. DEFINICIÓN DE DISECCIÓN LINFÁTICA PARA GASTRECTOMÍA TOTAL EN CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO

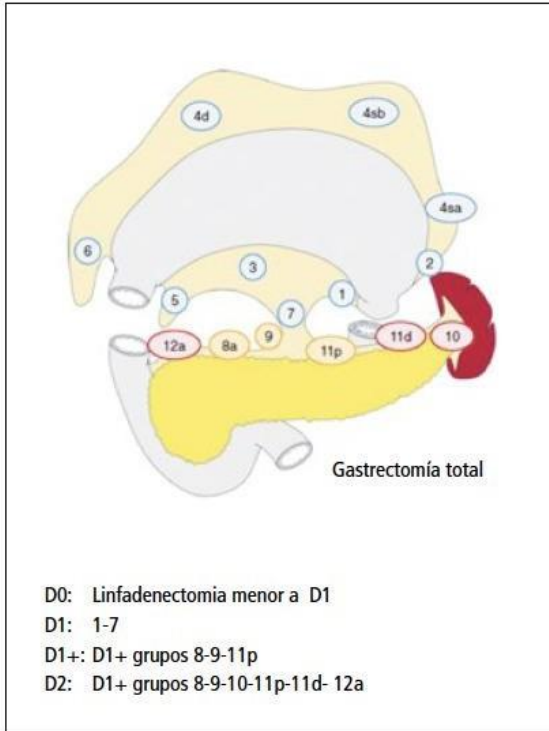
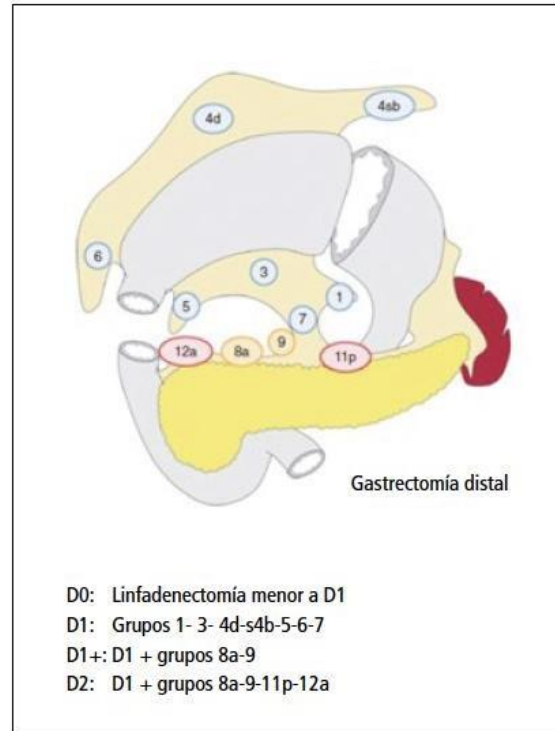


FIGURA 4. DEFINICIÓN DE DISECCIÓN LINFÁTICA PARA GASTRECTOMÍA SUBTOTAL EN CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO



3) Esplenectomía

El realizar en forma rutinaria la esplenectomía junto a la resección del tumor primario fue una controversia hasta hace algún tiempo. El objetivo de la esplenectomía es realizar un adecuado vaciamiento linfonodal del pedículo esplénico como parte de la disección tipo D2.

Sin embargo, diversos autores han mostrado cifras de supervivencia similares para los grupos con y sin esplenectomía, pero con mayor morbilidad para el grupo resectivo. La indicación actual de esplenectomía en cáncer gástrico avanzado son aquellas lesiones de tercio superior y curvatura mayor gástrica o aquellos casos con evidente compromiso linfonodal a este nivel (62).

4) Pancreatectomía

La pancreatectomía distal fue parte la cirugía estándar del cáncer gástrico avanzado hasta hace algún tiempo. El objetivo era la resección en block de los linfonodos de la arteria esplénica por el borde superior del páncreas. Esta resección implicaba de todos modos un aumento de la mortalidad y morbilidad posoperatoria. Murayama,



demostró. resultados de supervivencia similares entre grupos con pancreatectom.a distal y aquellos con disecci.linf.tica de la arteria esplénica sin pancretaectom.a, pero con disminución significativa de la morbi-mortalidad. La indicación actual de la pancreatectom.a distal es la invasión directa del órgano por el tumor primario o el compromiso linfonodal evidente de la arteria esplénica.

5) Omentectomía.

La resección del omento mayor forma parte de la cirugía estándar del cáncer gástrico avanzado. No implica riesgo de la morbi-mortalidad y asegura la resección de una barrera tumoral biológica. En lesiones incipientes es posible la preservación de la mayor parte del epiplón, resecando los vasos gastro-epiploicos y su cadena linfática.

Cirugía laparoscópica en cáncer gástrico

La aparición de la cirugía laparoscópica o mínimamente invasiva ocurrida en los últimos años ha hecho que esta constituya también una alternativa quirúrgica para el tratamiento del cáncer gástrico. Han sido publicadas grandes series de pacientes operados por esta vía, principalmente orientales y abocadas a cáncer gástrico incipiente. La gran experiencia es en gastrectomías distales con disección linfática D2. Al igual que en otras patologías oncológicas digestivas, la cirugía laparoscópica constituye solo una vía más para el abordaje de esta enfermedad, respetando los principios oncológicos específicos discutidos en los puntos de más arriba. Aún es extremadamente controversial el valor de la cirugía laparoscópica en cáncer gástrico avanzado.

Adyuvancia y neoadyuvancia en cáncer gástrico

La cirugía extendida tipo D2 en cáncer gástrico localmente avanzado logra cifras de supervivencia inferiores al 50% a 5 años, por lo que el valor de la adyuvancia es un tema de actualidad y con grandes perspectivas a futuro. Existe especial interés sobre los promisorios resultados de la quimioterapia neoadyuvante y la quimio-radioterapia adyuvante. El año 2006 se publicaron los resultados del estudio MAGIC, que comparó dos grupos de pacientes con estadios II y III sometidos a quimioterapia peri operatoria (quimioterapia-cirugía-quimioterapia) versus cirugía exclusiva. En el grupo con quimioterapia se observó una disminución del estadio y tamaño tumoral y más importante aún, una mejora significativa en el tiempo libre de enfermedad y supervivencia a 5 años. La conclusión final es que este es el primer estudio prospectivo y randomizado que demostró beneficios de la quimioterapia peri operatoria en cáncer gástrico avanzado.

Estos resultados han sido confirmados en distintas series con esquemas similares, aunque no iguales, de quimioterapia. La quimioterapia adyuvante (indicada posterior a cirugía) ha sido investigada desde hace bastante tiempo para tratar de disminuir las recurrencias y mejorar la supervivencia en cáncer gástrico avanzado. Los resultados



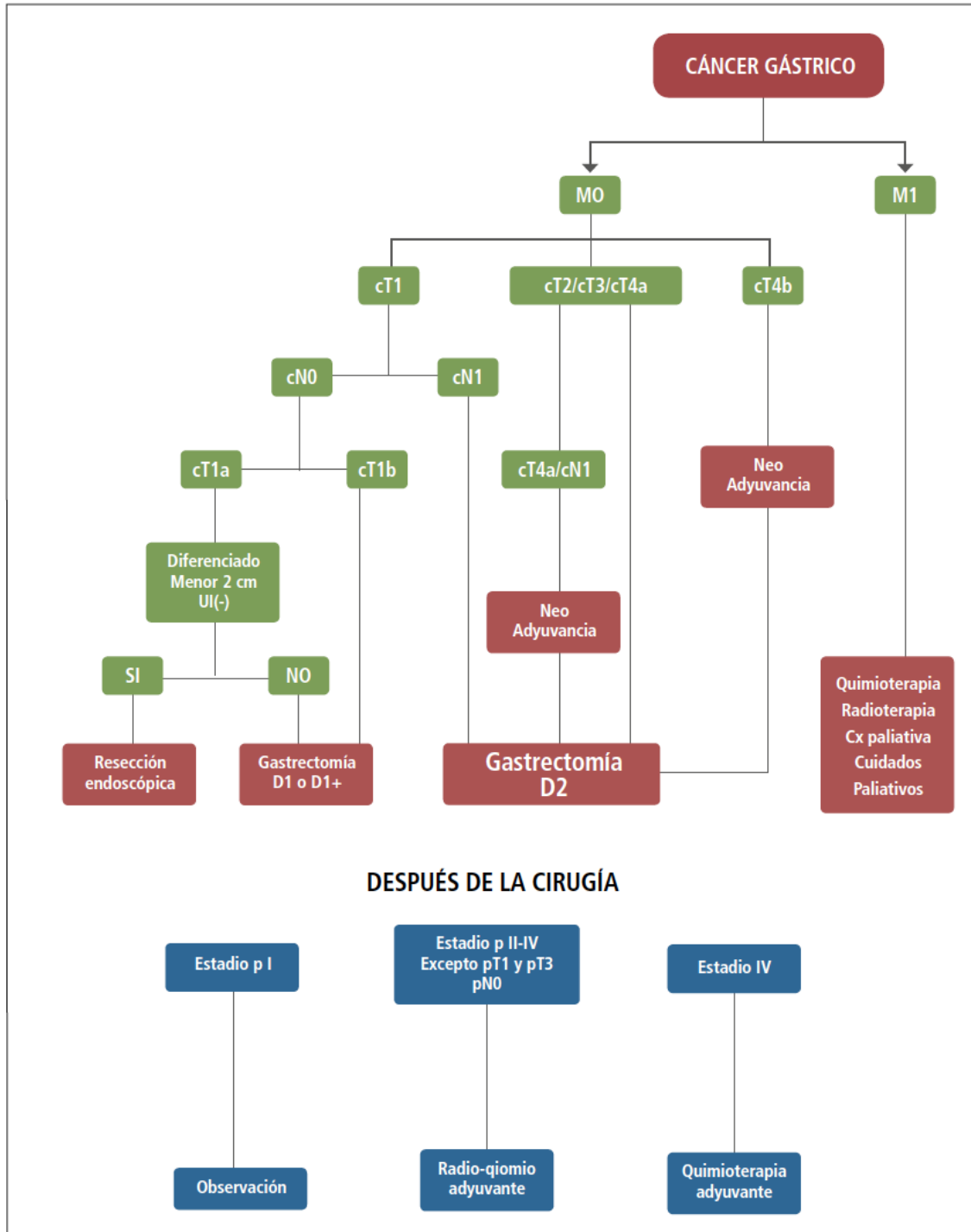
iniciales fueron desalentadores. Sin embargo, el año 2007 se publicaron los resultados de un estudio cooperativo y randomizado japonés que comparó la supervivencia a 5 años entre pacientes que recibieron quimioterapia postoperatoria en base a S1 (fluoropiridimina oral) versus cirugía exclusiva. El grupo que recibió S1 presentó una supervivencia a 3 años superior en 10% con el grupo de cirugía exclusiva. Con estos resultados, en oriente, la adyuvancia estándar para el cáncer gástrico es la quimioterapia en base a S1. Los resultados publicados por McDonald empleando quimio y radioterapia pos-operatoria en cáncer gástrico avanzado también son interesantes y alentadores, aunque controversiales. El tratamiento adyuvante consiste en cinco ciclos post-operatorios de 5-fluoruracilo y Leucovorina más 45 Gy de radioterapia externa. Esta serie mostró una supervivencia a tres años significativamente mayor para pacientes sometidos a quimio-radioterapia post operatoria. Las críticas fundamentales a este trabajo se refieren a la calidad de la cirugía, ya que en el 90% de los casos fue una resección gástrica D1 o menos. Además, se critica la tolerancia limitada del tratamiento ya que solo el 64% del grupo total completó el tratamiento planeado. Todos estos elementos han hecho que la quimio y radioterapia posoperatoria no sean aceptadas ampliamente en Japón y en Europa. Existe además publicada una serie coreana con quimio radioterapia posoperatoria más cirugía D2, con resultados favorable a la adyuvancia, sin embargo, este es un estudio no aleatorio.

Paliación en cáncer gástrico

En Chile, existe un porcentaje significativo de pacientes que se presentan con tumores localmente avanzados o diseminados al momento del diagnóstico, y que el objetivo del tratamiento es la paliación de síntomas. La paliación cáncer gástrico está. Indicada para obstrucción, en tumores proximales y distales o el sangrado manifestado por hemorragia digestiva. Las alternativas disponibles van desde la paliación endoscópica, la cirugía derivativa y la resección gástrica paliativa. La elección de alguna de estas alternativas depende del contexto clínico y del buen criterio del equipo tratante. El esquema general de manejo del cáncer gástrico se muestra en la Figura 5.



FIGURA 5. ESQUEMA GENERAL DE MANEJO DEL CÁNCER GÁSTRICO





Servicio de Cirugía
Cirugía digestiva alta
Hospital Clínico San Borja-Arriarán

Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Dr. Carlos García C.

