

# Neoplasias Malignas del Estómago

El adenocarcinoma representa el 95% de las neoplasias gástricas malignas, siendo la forma más prevalente de cáncer gástrico. El linfoma y los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen la mayoría de los casos restantes. Otras neoplasias primarias menos comunes incluyen tumores neuroendocrinos, angiosarcomas y carcinomas de células escamosas. Ocasionalmente, el estómago puede ser sitio de metástasis hematógenas desde otros órganos como el melanoma o el cáncer de mama, o puede verse afectado por invasión directa de tumores de órganos adyacentes como el colon o el páncreas, así como por diseminación peritoneal desde el ovario o el apéndice.

## Tumores Malignos

- Carcinoma (95%)
- Linfoma
- GIST
- Tumor neuroendocrino

## Tumores Benignos

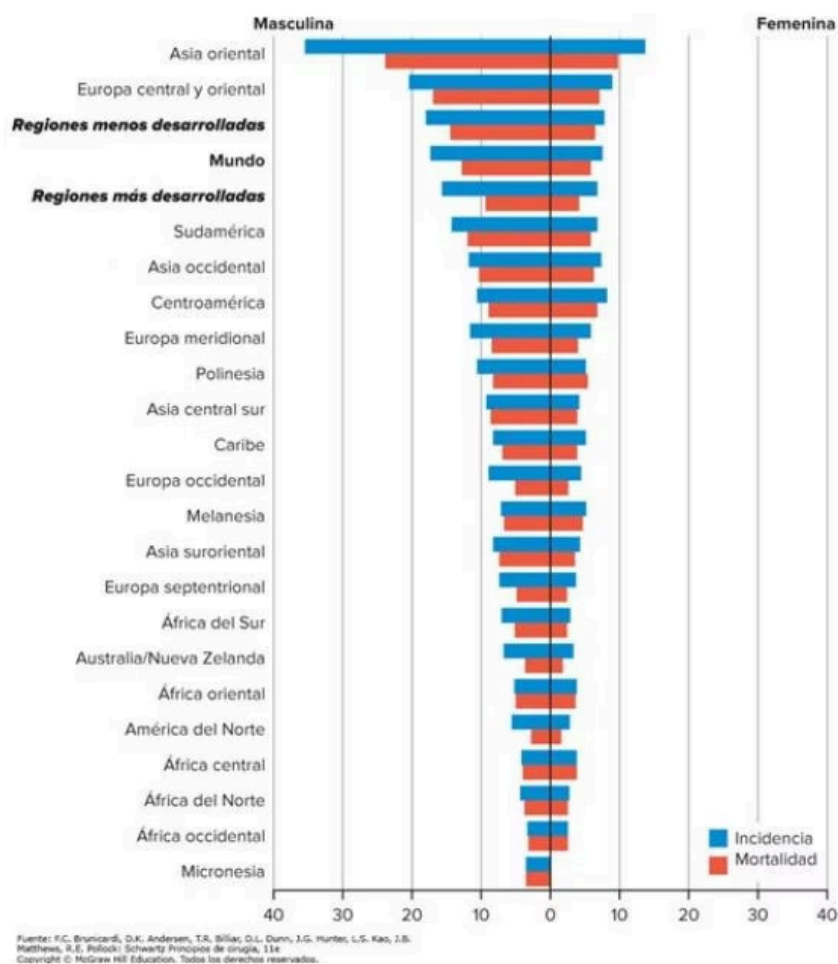
- Pólipo hiperplásico
- Pólipo adenomatoso
- Leiomioma
- Lipoma
- Schwannoma



# Epidemiología del Adenocarcinoma Gástrico

El cáncer gástrico constituye el cuarto tipo de cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Desde el siglo pasado, se ha observado una disminución notable en la incidencia del cáncer gástrico en la mayoría de los países industrializados occidentales, particularmente en la forma intestinal. Sin embargo, en Asia y Europa del Este, el cáncer gástrico continúa siendo una de las cuatro principales causas de muerte por cáncer.

En Estados Unidos durante 2017, se diagnosticaron aproximadamente 28.000 casos nuevos de cáncer de estómago (17.750 en hombres y 10.250 en mujeres), con 10.960 muertes atribuidas a esta enfermedad (6.720 en hombres y 4.240 en mujeres). La tasa de supervivencia a 5 años calculada es del 27%, en comparación con el 15% registrado en 1975, lo que representa una mejora significativa en el pronóstico.



El cáncer gástrico es predominantemente una enfermedad de personas mayores y presenta una incidencia dos veces mayor en población negra que en población blanca. En pacientes más jóvenes, los tumores suelen pertenecer a la variedad difusa, caracterizándose por ser grandes, agresivos y poco diferenciados, afectando ocasionalmente todo el estómago (linitis plástica). La incidencia es mayor en grupos de nivel socioeconómico bajo.

# Factores de Riesgo y Etiología

El cáncer gástrico presenta una mayor incidencia en pacientes con anemia perniciosa, grupo sanguíneo A o antecedentes familiares de cáncer gástrico. Los estudios migratorios han demostrado que cuando los pacientes migran desde regiones de alta incidencia a regiones de baja incidencia, el riesgo de cáncer gástrico disminuye en las generaciones posteriores nacidas en la nueva región, lo que sugiere una fuerte influencia ambiental en el desarrollo del cáncer gástrico. Los factores ambientales parecen ser particularmente importantes en la patogenia de la forma intestinal en comparación con la forma difusa.

## Factores que Aumentan el Riesgo

- Antecedente familiar
- Dieta alta en nitratos, sal y grasa
- Poliposis familiar
- Adenomas gástricos
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia
- Gastrectomía previa (>10 años)
- Consumo de tabaco

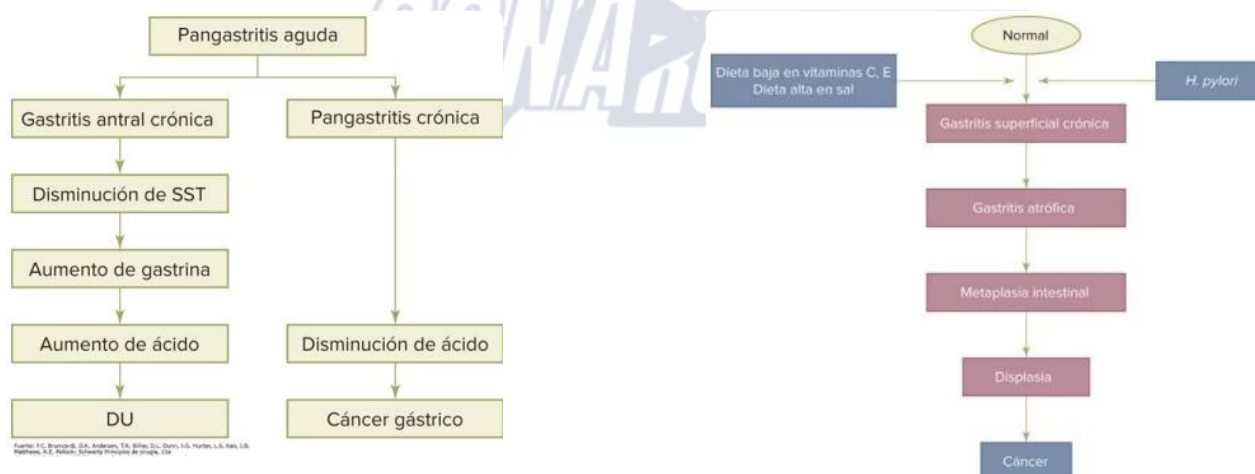
## Factores que Disminuyen el Riesgo

- Ácido acetilsalicílico
- Dieta rica en frutas y verduras frescas
- Vitamina C
- Vitamina E

# Dieta, Fármacos y *Helicobacter pylori*

En muchas regiones con alto riesgo de cáncer gástrico existe una dieta rica en conservas, sal o alimentos ahumados. Los nitratos en la dieta se consideran una posible causa de cáncer gástrico. Las bacterias gástricas, más abundantes en el estómago aclorhídrico de pacientes con gastritis atrófica, convierten el nitrato en nitrito, un carcinógeno conocido. Se ha demostrado que una dieta rica en frutas y verduras frescas, especialmente aquellas con alto contenido de vitaminas C y E, disminuye el riesgo de cáncer gástrico. La reducción del consumo de alimentos conservados ricos en nitratos y la disponibilidad generalizada de refrigeración se consideran causas de la notable disminución del cáncer gástrico en América del Norte y Europa occidental durante el último siglo.

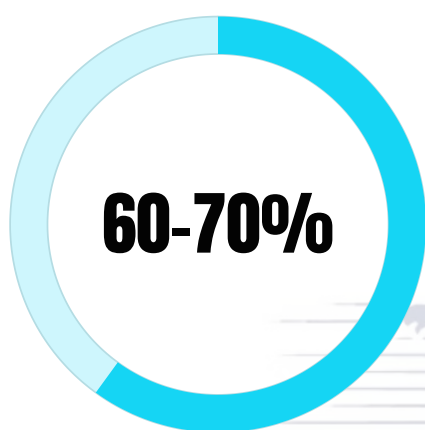
El riesgo de cáncer gástrico en pacientes con infección crónica por *H. pylori* aumenta casi el triple. Los pacientes con antecedentes de úlceras gástricas tienen más probabilidades de desarrollar cáncer gástrico (relación de incidencia 1,8), mientras que los pacientes con antecedentes de úlceras duodenales tienen un riesgo menor (relación de incidencia 0,6). Esto puede deberse a que algunos pacientes desarrollan enfermedad antral predominante que predispone a la úlcera duodenal y protege contra el cáncer gástrico, mientras que otros desarrollan gastritis con predominio en el cuerpo, provocando hipoclorhidria y predisponiendo a la úlcera gástrica y cáncer.



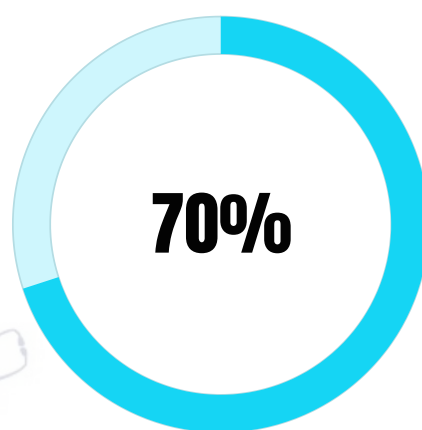
Recientemente se ha demostrado que las células madre derivadas de la médula ósea desempeñan un papel clave en la patogénesis del adenocarcinoma gástrico en pacientes con infección crónica por *H. pylori*. Sin embargo, debe reconocerse que el adenocarcinoma gástrico es una enfermedad multifactorial. No todos los pacientes con cáncer gástrico tienen *H. pylori*, y existen áreas geográficas con alta prevalencia de infección crónica por *H. pylori* y baja prevalencia de cáncer gástrico (el "enigma africano").

# Factores Genéticos y Condiciones Premalignas

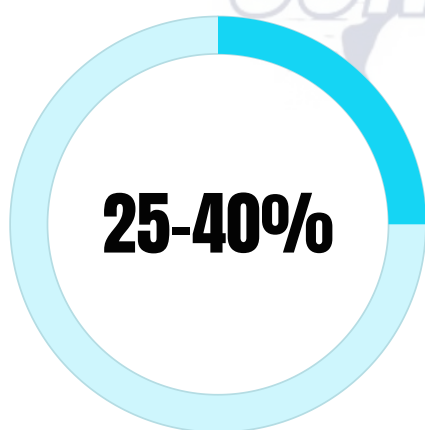
Se ha descrito una variedad de anomalías genéticas en el cáncer gástrico. La mayoría de los cánceres gástricos son aneuploides. Las anomalías genéticas más frecuentes en el cáncer gástrico esporádico afectan a los genes *p53* y *COX-2*. Más de dos tercios de los cánceres gástricos eliminan o detienen el importante gen supresor de tumores *p53*. Aproximadamente la misma proporción tiene sobreexpresión de *COX-2*. Los tumores gástricos que sobreexpresan *COX-2* son más agresivos. Una mutación de la línea germinal en el gen *CDH1* que codifica la E-cadherina se relaciona con el cáncer gástrico difuso hereditario, y la gastrectomía total profiláctica debe considerarse en pacientes con estas mutaciones.



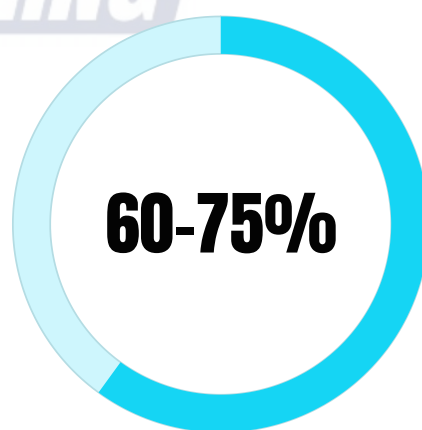
**Eliminación/detención p53**



**Sobreexpresión COX-2**



**Inestabilidad de microsatélites**

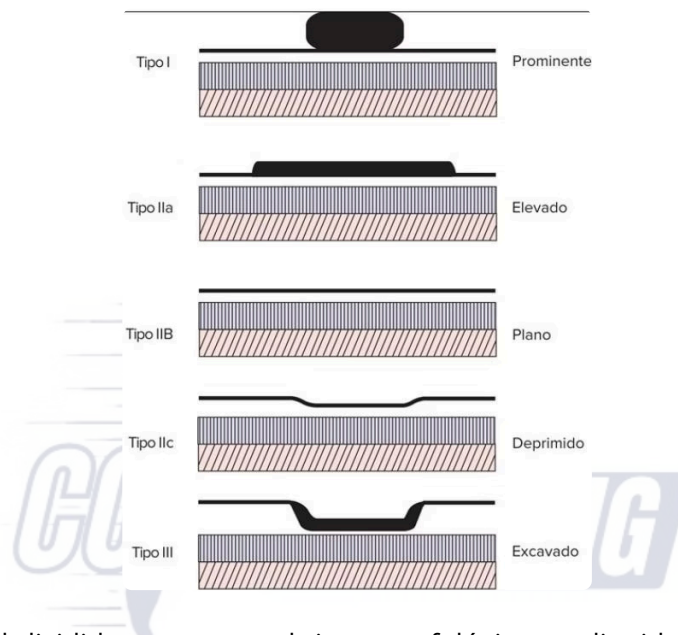


**Aneuploidía del ADN**

La gastritis atrófica crónica es, con mucho, el precursor más frecuente del cáncer gástrico, particularmente el subtipo intestinal. El predominio de la gastritis atrófica es mayor en grupos de edad avanzada, pero también es frecuente en personas más jóvenes en áreas con alta incidencia de cáncer gástrico. En muchos pacientes, *H. pylori* es crítica en la patogénesis de la gastritis atrófica. El carcinoma gástrico a menudo se presenta en un área de metaplasia intestinal, y el riesgo de cáncer gástrico es proporcional a la extensión de la metaplasia intestinal de la mucosa gástrica.

# Patología y Clasificación del Cáncer Gástrico

La displasia gástrica se acepta generalmente como el precursor universal del adenocarcinoma gástrico. El cáncer gástrico temprano se define como un adenocarcinoma limitado a la mucosa (T1a) y submucosa (T1b) del estómago. Casi el 10% de los pacientes clínicamente estadificados con cáncer gástrico temprano tendrá metástasis en los ganglios linfáticos. La tasa de curación general con extirpación gástrica adecuada y linfadenectomía es del 95%. En algunos centros japoneses, el 50% de los cánceres gástricos tratados se encuentran en una etapa temprana, en comparación con menos del 20% de los adenocarcinomas gástricos extirpados en Estados Unidos.



El cáncer gástrico se ha subdividido en cuatro subtipos morfológicos: polipoide, fungiforme, ulcerativo y escirroso. Los dos primeros se caracterizan por una masa en gran parte intraluminal. En los dos últimos subtipos, la mayor parte de la masa tumoral se limita a la pared del estómago. Los tumores escirrosos se infiltran en todo el grosor del estómago y cubren una superficie muy grande, casi siempre afectan a todo el estómago y tienen un pronóstico particularmente desfavorable.

La clasificación de Lauren divide los cánceres gástricos en tipos intestinal (53%), difuso (33%) y no clasificado (14%). El tipo intestinal se relaciona con gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal grave y displasia, y tiende a ser menos agresivo que el tipo difuso. El tipo difuso de cáncer gástrico es más probable que sea poco diferenciado y se relaciona con pacientes más jóvenes y tumores proximales.

01

## Tipo Intestinal

53% de casos, menos agresivo, relacionado con gastritis atrófica

02

## Tipo Difuso

33% de casos, más agresivo, pacientes más jóvenes

03

## No Clasificado

14% de casos, características mixtas o indeterminadas

# Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

La mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en Estados Unidos tiene la enfermedad en etapa III o IV en el momento del diagnóstico. Los síntomas más comunes son pérdida de peso y disminución de la ingesta de alimentos debido a la anorexia y la saciedad temprana. El dolor abdominal, aunque generalmente no es grave y con frecuencia se ignora, también es común. Otros síntomas incluyen náuseas, vómitos y distensión abdominal. La hemorragia gastrointestinal aguda es algo inusual (5%), pero la pérdida crónica de sangre oculta es frecuente y se manifiesta como anemia por deficiencia de hierro y heces positivas para sangre oculta. La disfagia es frecuente si el tumor afecta al cardias del estómago.



## Pérdida de Peso

Síntoma más común, asociado con anorexia y saciedad temprana



## Dolor Abdominal

Generalmente no grave, frecuentemente ignorado por los pacientes



## Náuseas y Vómitos

Síntomas comunes de obstrucción o disfunción gástrica



## Anemia

Pérdida crónica de sangre oculta, deficiencia de hierro

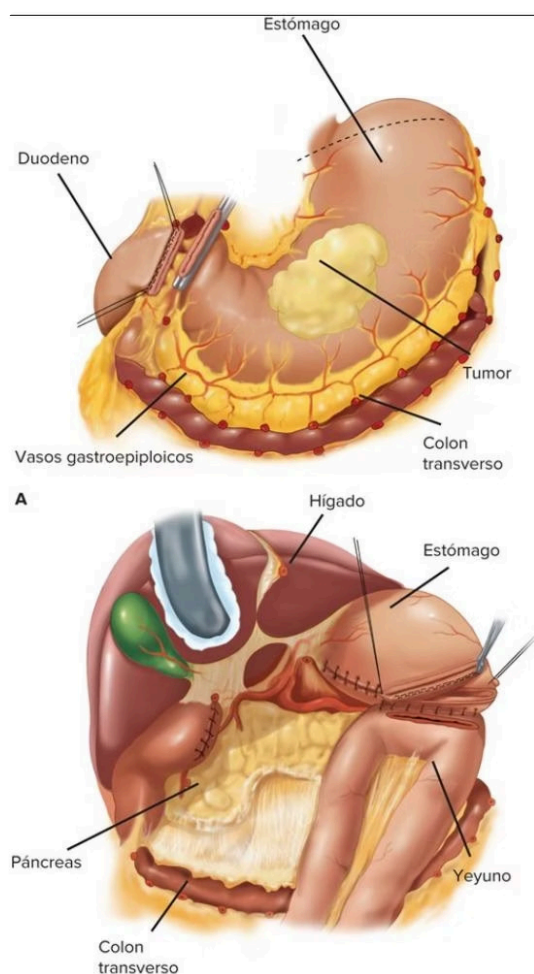
Todos los pacientes mayores de 55 años que tienen dispepsia de inicio reciente, así como todos los pacientes con dispepsia y síntomas de alarma (pérdida de peso, vómitos recurrentes, disfagia, evidencia de hemorragia gastrointestinal o anemia) o con antecedentes familiares de cáncer gástrico deben realizarse una endoscopia superior y una biopsia inmediatas si se observa una lesión mucosa. La endoscopia se ha convertido en el estándar de oro para el diagnóstico de malignidad gástrica, con una sensibilidad de hasta el 75%.

La estadificación preoperatoria del cáncer gástrico se realiza mejor mediante tomografía computarizada abdominal/pélvica con contraste intravenoso y oral. La mejor manera de estadificar localmente el tumor es a través de la ecografía endoscópica (EUS), la cual proporciona información precisa (80%) sobre la profundidad de la penetración del tumor en la pared gástrica. La tomografía por emisión de positrones (PET) de todo el cuerpo es más útil en la valoración de metástasis distantes y debe considerarse antes de una cirugía mayor.

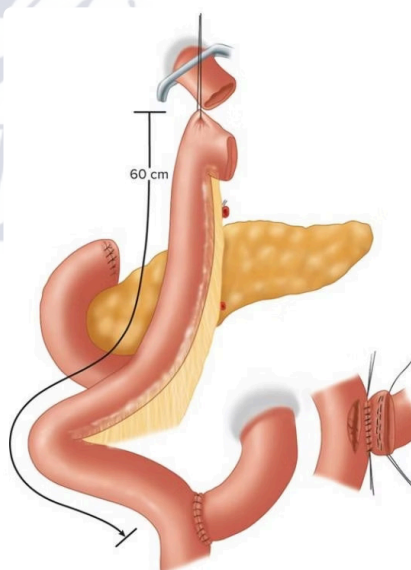


# Tratamiento Quirúrgico del Cáncer Gástrico

La extirpación quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer gástrico, y la mayoría de los pacientes con enfermedad locorregional que clínicamente requiera extirpación debe someterse a una gastrectomía. Los objetivos del tratamiento quirúrgico curativo son la resección de todo el tumor (resección R0) y la linfadenectomía adecuada para proporcionar una estadificación precisa y un control locorregional. En general, el cirujano se esfuerza por obtener un margen totalmente negativo de al menos 5 cm. Se requieren más de 15 ganglios linfáticos extirpados para una estadificación adecuada, un marcador relevante de la calidad de la atención.



La operación estándar para el cáncer gástrico es la gastrectomía subtotal radical. A menos que se requiera para la extirpación R0, la gastrectomía total no confiere beneficios de supervivencia adicionales y puede tener consecuencias nutricionales o de calidad de vida adversas y una mayor morbilidad y mortalidad perioperatorias. La extirpación gástrica subtotal casi siempre implica la ligadura de las arterias gástricas izquierda y derecha y las gastroepiploicas, así como la eliminación en bloque de los 2/3 distales del estómago, incluido el píloro y 2 cm de duodeno, los epiplones mayor y menor y todo el tejido linfático asociado.



1

## Linfadenectomía D1

Extirpación de nódulos perigástricos, operación más frecuente en Estados Unidos

2

## Linfadenectomía D2

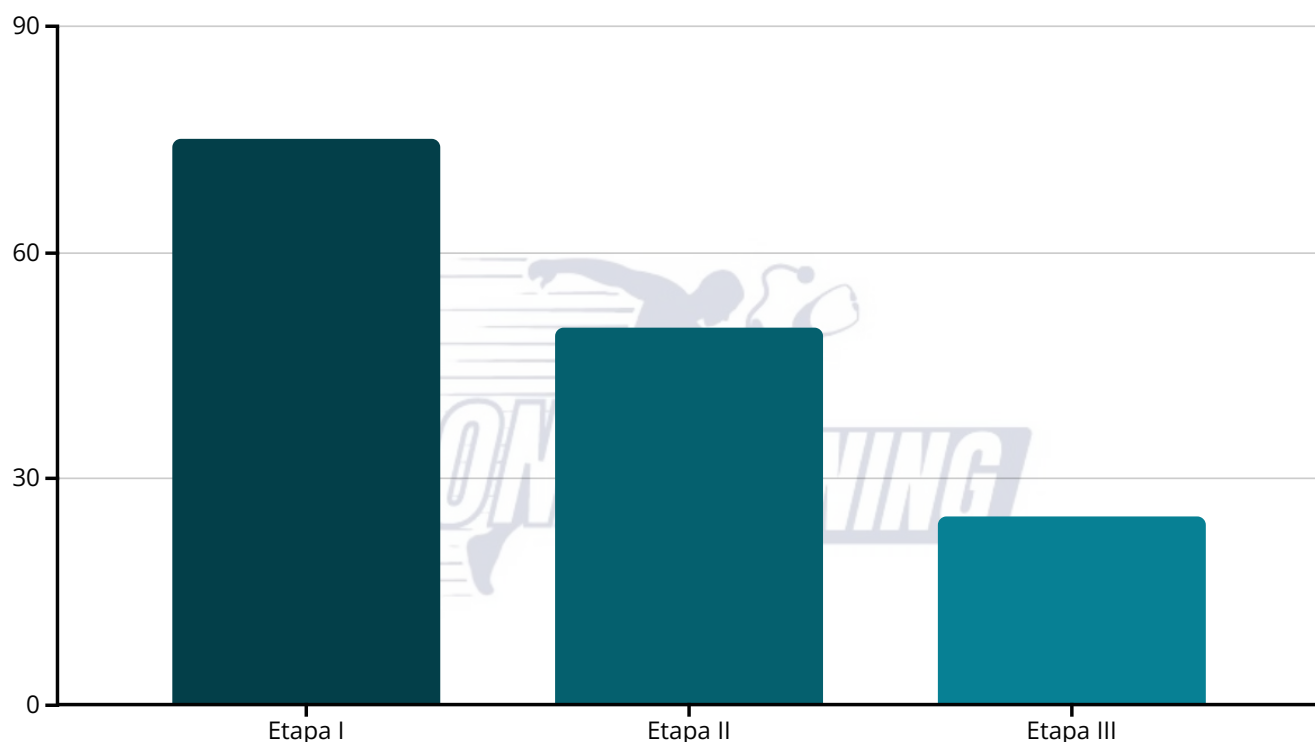
Extirpación más extensa, incluye nódulos D1 y D2, estándar en Asia

La linfadenectomía D2 incluye el peritoneo superior que recubre el mesocolon y los nodos que se encuentran a lo largo de las arterias hepáticas y esplénicas comunes, y el eje celiaco. La esplenectomía y la pancreatectomía distal no se realizan de forma sistemática porque se ha demostrado que estas intervenciones aumentan la morbilidad y la mortalidad operatorias. El seguimiento a largo plazo del estudio de linfadenectomía holandés demostró una ventaja de supervivencia específica en la enfermedad con disección D2.



# Tratamiento Multimodal y Pronóstico

Las tasas de supervivencia actuarial a 5 años para las etapas I, II y III de adenocarcinoma gástrico extirpado en Estados Unidos son aproximadamente de 75%, 50% y 25%, respectivamente. Debido a que la mayoría de los pacientes quirúrgicos tiene enfermedad en etapa II o superior, el tratamiento adyuvante se indica en la mayoría de los pacientes que se someten a una extirpación inicial. Un método adyuvante que se prefiere en Estados Unidos incorpora la quimioterapia y la radiación en base a los resultados del ensayo Intergroup. Este estudio prospectivo aleatorio de tratamiento complementario con quimioterapia (5-fluorouracilo y leucovorina) y radiación (4.500 cGy) demostró un beneficio de supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de estómago en etapas II y III que tuvieron una extirpación.

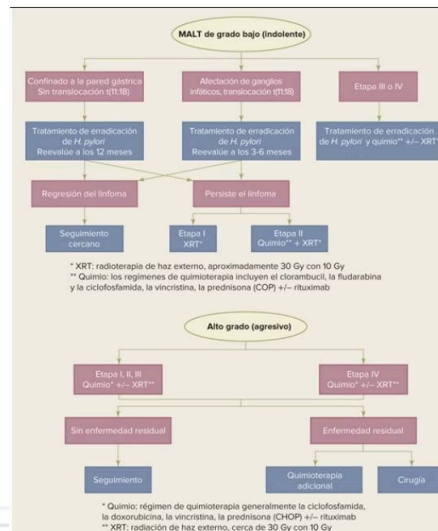


La quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en una alternativa viable a la quimiorradioterapia adyuvante en Europa y Estados Unidos. Las ventajas teóricas de este método incluyen la finalización más consistente del tratamiento multimodal, el descenso de etapas, el tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica y la capacidad de valorar la respuesta en el tumor *in situ*. El estudio MAGIC, una prueba controlada aleatoria que compara la epirrubicina perioperatoria, el cisplatino y el 5-fluorouracilo con la cirugía independiente, demostró una ventaja de supervivencia y apoya este método en pacientes con, al menos, enfermedad en etapa II.

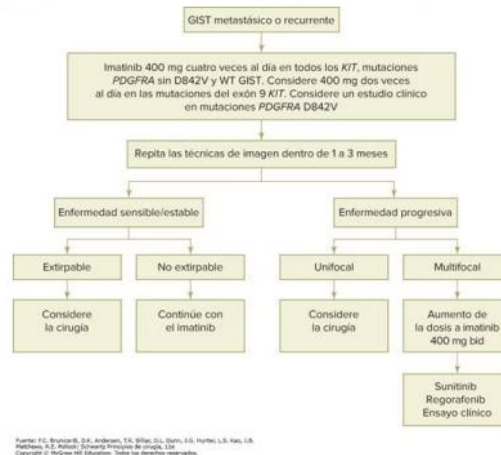
Recientemente, el trastuzumab, un anticuerpo molecular humanizado reactivo contra el dominio extracelular del HER2, aumentó la eficacia de la quimioterapia citotóxica en pacientes con sobreexpresión del HER2 que tenían cáncer gástrico avanzado. La determinación del estado de amplificación del gen HER2 puede tener un significado pronóstico. Es probable que los agentes moleculares dirigidos tengan un papel creciente en el tratamiento del cáncer gástrico.

# Linfoma Gástrico y Tumores del Estroma Gastrointestinal

Los linfomas gástricos representan aproximadamente el 4% de las neoplasias gástricas. Más de la mitad de los pacientes con linfoma no Hodgkin tienen afectación del tracto gastrointestinal, siendo el estómago el sitio más frecuente de linfoma gastrointestinal primario. Más del 95% son del tipo no Hodgkin, la mayoría de tipo células B, que se cree surgen en el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). El linfoma MALT de baja malignidad es probable se deba a un episodio de gastritis crónica relacionada con *H. pylori*. Cuando la *H. pylori* se erradica y la gastritis mejora, el linfoma MALT de bajo grado a menudo desaparece. Por tanto, el linfoma MALT de bajo grado no es una lesión quirúrgica.



Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) surgen de las células intersticiales de Cajal y se distinguen de los leiomiomas y los leiomiomasarcomas. Dos tercios de todos los GIST se presentan en el estómago y tienen un pronóstico más favorable que los GIST que se producen en otros lugares. El riesgo de recurrencia tumoral o el comportamiento de la metástasis se ha estratificado en cuatro grupos según el tamaño del tumor y el recuento mitótico: riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto.



## Diagnóstico

Endoscopia y biopsia, estadificación con TC

## Terapia Adyuvante

Imatinib para casos de alto riesgo, 3 años o más

1

2

3

4

## Tratamiento Quirúrgico

Extirpación local con márgenes claros

## Seguimiento

Vigilancia continua, manejo de enfermedad metastásica

Las mutaciones en el tumor del estroma c-kit y PDGFRA están presentes en la mayoría de los GIST. Esto se ha aprovechado mediante el uso de imatinib (Gleevec), un inhibidor de la tirosina cinasa. Varios estudios clínicos en un escenario de enfermedad metastásica demostraron mejoras notables en la supervivencia media de 9 meses a más de 5 años. La eficacia del imatinib como tratamiento adyuvante para el GIST de alto riesgo se ha demostrado en estudios clínicos aleatorios. El imatinib se recomienda hoy en día para grupos de alto riesgo como tratamiento adyuvante, durante un lapso de 3 años o más.