



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Oncología en gastroenterología

Cáncer de estómago

Heriberto Medina Franco

Cirujano Oncólogo. Dirección de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán México, D. F.

El cáncer gástrico (CG) representa la neoplasia gastrointestinal más frecuente en México de acuerdo con estadísticas del INEGI. La mayor parte de los casos se presenta en etapas avanzadas con un pronóstico pobre.¹ Se revisan a continuación los trabajos más importantes presentados durante la *Digestive Disease Week* (DDW) celebrada en Nueva Orleans en mayo de 2010 y el Congreso de la Sociedad de Cirugía Oncológica de Estados Unidos (SSO) verificado en San Luis, Missouri, en marzo del año 2010.

■ Epidemiología

Un trabajo poblacional realizado en Honduras, premiado como trabajo distinguido,² estudió a 1046 sujetos (548 casos y 498 controles) e identificó una prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* (Hp) > 80% en ambos grupos, así como un nexo independiente de riesgo de cáncer gástrico con el uso de fogón (OR, 4.2; IC 95%, 3.1-5.6), lo cual se explica por la exposición a aminas heterocíclicas. Éste es un estudio epidemiológico importante que puede explicar parcialmente la elevada incidencia de CG en América Central. Si bien la infección por Hp se ha reconocido como factor de riesgo para CG, su presencia al momento del diagnóstico de la neoplasia puede no ser tan frecuente. En un estudio de 8040 biopsias gástricas realizadas en la Ciudad de México³ se documentó infección por Hp en el 49% de ellas; sin embargo, de 529 casos con CG, en sólo 13% de ellos se documentó el microorganismo, lo cual establece que no se requiere su presencia una vez desencadenado el proceso de la carcinogénesis. En otro estudio de 2235 sujetos de la región Asia-Pacífico sometidos a endoscopia de escrutinio,⁴ se reconocieron como factores

de riesgo para la presencia de metaplasia/displasia (25% de los sujetos estudiados) la edad avanzada (OR, 1.04), dolor epigástrico (OR, 1.64), antecedentes familiares de CG (OR, 1.46), infección por Hp (OR, 2.23) y uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (OR, 2.22). Resultados inconsistentes se obtuvieron en una investigación poblacional en Taiwan⁵ en la que el consumo regular de AINE fue un factor protector independiente para el desarrollo de CG en el análisis multivariado (HR, 0.77; IC 95%, 0.64-0.92), especialmente en pacientes infectados por Hp (HR, 0.16). Por último, un estudio interesante de Austria, Noruega y Suecia notificó el síndrome metabólico como factor de riesgo para CG en mujeres ($p = 0.04$) pero no en hombres ($p = 0.69$).⁶ Respecto de los componentes individuales del síndrome, la hiperglucemia fue la más relacionada con el riesgo, mientras que la hipertrigliceridemia tiene relevancia limítrofe tanto en mujeres como en hombres. Éste es el primer estudio en reconocer una relación entre el síndrome metabólico y el CG.

■ Carcinogénesis

Una de las áreas de investigación más activas se refiere a los mecanismos moleculares que participan en el CG. Se ha propuesto que el CG tiene su origen en células madre derivadas de la médula ósea, que migran al epitelio del estómago como respuesta a la inflamación producida por el Hp.⁷ Un estudio de la Universidad Nacional de Singapur con técnicas de PCR logró identificar células madre en líneas celulares humanas de CG, lo que apoya dicha teoría.⁸ Además de la inducción de inflamación, el Hp CagA+ tiene otros mecanismos que intervienen en la carcinogénesis. Un trabajo

de la Universidad de Osaka en Japón informó que la proteína CagA puede producir directamente hipermetilación e inactivación de let-7, lo que a su vez induce activación de ERK y RAS que actúan de forma directa en la proliferación celular.⁹ La hipermetilación es un mecanismo frecuente de la inactivación genética y en un estudio presentado en la DDW se identificaron patrones diferentes de metilación entre el CG difuso y el intestinal,¹⁰ lo que sustenta la observación clínica y epidemiológica de que estos subtipos histológicos de CG son diferentes desde su origen.

■ Diagnóstico

Un trabajo de la Universidad Católica de Chile señaló que la hipermetilación del gen supresor Reprimo puede detectarse en plasma y permite el diagnóstico de cáncer gástrico con una sensibilidad y especificidad de 89% y 67%, respectivamente,¹¹ lo cual representa un esfuerzo más para limitar el diagnóstico endoscópico en poblaciones más seleccionadas mediante métodos de escrutinio menos invasivos, en los que los marcadores tumorales juegan un papel preponderante. La endoscopia es aún el estándar de oro en el diagnóstico del CG y entre los avances presentados en fecha reciente destacan dos estudios de la Universidad de Showa (Yokohama, Japón). Uno de ellos publicó la utilización de la endocitoscopia en 103 lesiones gástricas, con una exactitud de 91.5%, con la ventaja de poder valorar el epitelio aun en presencia de anticoagulación.¹² Por otra parte, sigue en desarrollo la imagen por banda estrecha y se ha descrito una clasificación endoscópica mediante esta técnica que permite predecir el subtipo histológico del CG con sensibilidad y especificidad de 79% y 96%, respectivamente.¹³

■ Tratamiento

La mayor parte de los trabajos se centró en la disección endoscópica de la submucosa para CG incipiente y se analizan en otro apartado. En México, casi todos los pacientes con CG se presentan en etapas avanzadas cuando la paliación de los síntomas tiene una función muy importante. En un estudio realizado en el medio del autor se notificó una elevada morbimortalidad y escasa eficiencia de la derivación gastroyeyunal quirúrgica para paliar los síntomas de obstrucción pilórica por

cáncer.¹⁴ Una alternativa a la derivación quirúrgica es la colocación de *stents* endoscópicos: un estudio del *MD Anderson Cancer Center* de Houston en 82 pacientes informó un éxito en la paliación de síntomas de 83%,¹⁵ mientras que otro estudio coreano comparativo entre *stents* (cubiertos o no) en 66 pacientes notificó un éxito clínico de 100% con ambos tipos.¹⁶ Si bien la carcinomatosis se ha considerado casi siempre una contraindicación para la colocación de *stents*, un estudio del Memorial de Nueva York en 192 pacientes (18% con CG) demostró que no existe diferencia en el éxito clínico de este método paliativo entre pacientes, con o sin carcinomatosis peritoneal.¹⁷ La cirugía laparoscópica ha ganado aceptación en el tratamiento del CG, sobre todo en países con elevada incidencia de esta neoplasia y en los que los cirujanos pueden desarrollar rápidamente una curva de aprendizaje. Otro estudio de la Universidad de Showa publicó 82 gastrectomías totales por vía laparoscópica sin complicaciones, a partir de un dispositivo novedoso insertado por vía oral para realizar la anastomosis en Y de Roux.¹⁸

■ Factores pronósticos

Si bien la infección por Hp se reconoce como un factor de riesgo para CG intestinal, un estudio brasileño en 68 pacientes publicó la ausencia de correlación entre Hp y sobrevida,¹⁹ lo que sugiere que una vez desencadenada la carcinogénesis el Hp no desempeña ninguna función en la progresión de la neoplasia. Un factor novedoso del pronóstico es la medición del transportador de glucosa GLUT-1, el cual se correlaciona con el pronóstico de CG en todos los subtipos independiente del estadio TNM;²⁰ este hallazgo se observó en 164 pacientes con CG de la Universidad de Colonia, en Alemania. Por último, otro estudio del Memorial en 1 241 pacientes con CG demostró que la citología positiva del lavado peritoneal (291 pacientes: 23%) tiene un significado pronóstico deletéreo que puede revertirse cuando la citología se torna negativa tras la administración de quimioterapia.²¹

■ Cáncer hereditario

Este síndrome autosómico dominante es consecuencia de una mutación germinal en el gen CDH1 que codifica a la proteína de adhesión E-caderina.²² Pese a que se ha propuesto la revisión

endoscópica periódica como método de detección, varios estudios han demostrado que la gastrectomía profiláctica es la mejor opción dado que el estudio endoscópico (incluso con cromosendoscopia) genera resultados falsos negativos. En un estudio multiinstitucional en Estados Unidos de 10 gastrectomías profilácticas se identificaron focos de carcinoma en nueve pacientes (siete *in situ* y dos invasores),²³ un resultado muy similar al obtenido en la serie del autor de gastrectomías profilácticas.²⁴ Es claro que ante la diseminación submucosa de la neoplasia, la endoscopia seriada no es suficiente para el tratamiento de este síndrome.

Referencias

- Ramos de la Medina A, Salgado-Nesme N, Torres-Villalobos G, Medina-Franco H. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer in a young patient population. *J Gastrointest Surg* 2004;8:240-244.
- Higuero Sevilla JP, Dominguez R, Martin CF, et al. Positive gastric cancer association with Wood stove (fogon) use in Central America, independent of *H. pylori* infection. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. W1025.
- Montalvo-Jave EE, Cardenas O, Sobrino-Cosio SR, et al. Relation between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in a single institution. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1672.
- Ng EK, Wu DC, Uedo N, et al. Risk factors predicting presence of intestinal metaplasia and displasia in stomach: findings of a multicenter gastroscopy screening study in the Asia Pacific region. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1970.
- Lin JT, Wu CY, Wu MS, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of NSAIDs in *Helicobacter pylori*-infected subjects. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. M1191.
- Lindkvist B, Borge T, Stocks T, et al. **Metabolic factors and the risk for gastric adenocarcinoma.** A prospective Analysis of 570,000 men and women within the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1965.
- Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone-marrow-derived cells. *Science* 2004;306:1455-7.
- Chan SL, Teng E, Chong HS, et al. Isolation and propagation of putative gastric cancer stem cells from a gastric cancer biopsy. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. W1887.
- Hayashi Y, Tsujii M, Iijima H, et al. Involvement of DNA methyltransferase expression in *H. pylori* cagA induces hypermethylation of Let-7 and upregulation of RAS in gastric epithelial cells. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1666.
- Kim HS, Yang M, Won CS, et al. **Different molecular features of methylation profile between intestinal and diffuse sporadic gastric carcinogenesis.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. M1907.
- Corvalan AH, Ferreccio C, Villaruel C, et al. Reprimo: a novel non-invasive biomarker for gastric cancer detection. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1928.
- Minami H, Inoue H, Yokohama A, et al. Can optical biopsy replace pathology? In vivo endocytoscopic evaluation of gastric cancer. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1604.
- Yokohama A, Inoue H, Minami H, et al. NBI magnifying endoscopic classification for early gastric cancer; particularly focusing on micro-vascular pattern and surface glandular structure. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1618.
- Medina-Franco H, Abarca-Perez L, España-Gomez N, Salgado-Nesme N, Ortiz-Lopez LJ, Garcia-Alvarez MN. **Morbidity-associated factors after gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction.** *Am Surg* 2007;73:871-5.
- Osowo AT, Pearce S, Varia AK, et al. Self expandable metal stents for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a large cancer center experience. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. M1172.
- Kim JH, Choi JW, Choi SJ, et al. **Palliative treatment of unresectable malignant gastroduodenal obstructions with self-expandable metal stents (SEMS): prospective comparison of double-layered (ComVi) and covered metal stents.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. M1595.
- Mendelsohn R, Gerdes H, Markowitz AJ, et al. Effect of carcinomatosis on the clinical success of enteral stents in palliation of malignant gastric outlet obstruction. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. M1551.
- Satodate H, Inoue H, Kudo S. Laparoscopic total gastrectomy (LATG) and Roux-en-Y reconstruction using oro-gastric anvil, over 80 cases experiences. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. M1551.
- Santos RS, Lourenço JE, Herbella FA, DelGrande JC. *Helicobacter pylori* has no influence in distal gastric cancer survival. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. M1551.
- Alakus H, Berth F, Bollschweiler E, et al. GLUT-1 expression in gastric cancer: a new independent prognostic marker. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1941.
- Mezhir JJ, Coit DC, Jacks LM, et al. Impact of positive cytology on outcome in 291 patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(S1):S10.
- Medina-Franco H. Cáncer gástrico hereditario. Genética y manejo clínico. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68:51-54.
- Pandalai PK, Patel D, Chung DC, et al. **Prophylactic total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer: surgical and pathological results.** *Ann Surg Oncol* 2010;17(S1):S70.
- Medina-Franco H, Barreto-Zuñiga R, Garcia-Alvarez MN. Preemptive total gastrectomy for hereditary gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2007;11:314-7.