

# Cáncer Gástrico Temprano o Precoz: revisión de la literatura

**Autores** Villasmil Miguel\*, Anato Rafael\*, Dias Carla\*, Landaeta Jorge, Soto José\*, Martínez Yolette\*, DiGirolamo Cristina\*, Ortega Roberto\*, Gonzalez Oscar\*, León Kyra\*, Zuramay Gioconda\*, León Keyra\*.  
**Sección Endoscopia SVG\*.**

**Instituciones** Sección Endoscopia SVG\*.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2011; 65 (3): 244-247. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

## Resumen

El cáncer gástrico precoz, se diagnostica cada día con más frecuencia no solo en Japón sino en todo el mundo y, aunque su tratamiento endoscópico es relativamente sencillo, en nuestro medio hay poca experiencia sobre la resección de lesiones sospechosas. El pronóstico de cáncer gástrico temprano es muy bueno y la tasa de supervivencia a los 5 años es del 90%. Por ello, basado en el criterio del tratamiento temprano de cáncer gástrico tiene mejor pronóstico, es importante la detección temprana masiva esta enfermedad antes de que evolucione a un estado avanzado.

**Palabras Clave:** Cáncer gástrico precoz, Cáncer gástrico temprano, *Helicobacter pylori*, Endoscopia.

## Introducción

El cáncer gástrico (CG) es una entidad altamente prevalente en el mundo. En el 2002 se registraron 900.000 casos nuevos y 700.000 muertes por esta causa. A nivel mundial es el cuarto tipo de cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer, aunque en Japón es la primera causa de muerte por cáncer. Más del 90% de los CGs son adenocarcinomas y el resto tumores menos frecuentes como linfomas, tumores estromales gastrointestinales y tumores carcinoides.<sup>1</sup>

A pesar de la disminución en la incidencia del cáncer gástrico en Europa y Norteamérica en los últimos treinta años, en Latinoamérica se mantiene una alta incidencia en los países andinos como Chile, Perú, Bolivia, Ecuador, Colombia y Venezuela, y una baja incidencia en los países de la cuenca del río de La Plata: Argentina, Uruguay, Paraguay y el sur de Brasil. En Centroamé-

rica, Costa Rica es reconocida por tener la más alta incidencia: 51,5 por 100.000 habitantes en hombres y 28,7 por 100.000 habitantes en mujeres y Cuba registra la menor incidencia en el área del Caribe.<sup>2</sup>

La alta morbimortalidad de este tumor, se debe fundamentalmente al diagnóstico tardío, cuando el tumor está en estados avanzados, con lo cual la sobrevida a cinco años es menor del 10%; por tanto, las mejores estrategias para combatir esta temible entidad serían la prevención, la detección y el tratamiento temprano.<sup>1</sup>

## ETIOPATOGENIA-FACTORES DE RIESGO

Se desarrolla a través de un proceso multifactorial que puede durar hasta 20 años ó más y aparece en estómagos que tienen gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Se ha estimado que el 10% de pacientes con atrofia gástrica pueden desarrollar este tumor en un periodo de 15 años.<sup>1</sup>

La presencia de pólipos adenomatosos también han sido asociados como factor de riesgo importante (con un potencial maligno mayor de 40% cuando los pólipos miden más de 2,5 cm) razón por la cual la conducta más adecuada es la resección endoscópica.<sup>2</sup> Adicionalmente en la literatura se hace descripción de los siguientes factores de riesgo:

**Historia familiar:** El riesgo de padecer cáncer gástrico es de dos a tres veces mayor en personas con historia familiar positiva por esta enfermedad, aumenta al vivir en áreas geográficas de alta incidencia y es inversamente proporcional al estado socioeconómico.<sup>3</sup>

**Sexo:** Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres (riesgo con tendencia a igualarse en los diagnósticos efectuados

de forma precoz) y el pico de incidencia es entre los 50 y 70 años.<sup>2,3</sup>

### Cirugía gástrica previa y el consumo de tabaco<sup>2,3</sup>

**Alimentación:** Las dietas saladas con alta proporción de cereales y baja de proteínas, el bajo consumo de frutas y vegetales frescos (que aporten ácido ascórbico, vitamina A y oligoelementos) y el consumo de ciertos alimentos como carnes ahumadas y nitradas, están implicados como factores de riesgo. Los estudios de campo realizados por Correa y colaboradores, además, encontraron que el consumo de habas, una leguminosa propia de tierras por encima de los 1.800m de altura, y el consumo de aguas con alto contenido de azufre y nitratos, son factores que se relacionan muy bien con las poblaciones con altos índices de prevalencia de la enfermedad.<sup>2</sup> Por el contrario, una dieta alta en vegetales y frutas frescas reduce el riesgo de desarrollar cáncer gástrico.<sup>3</sup>

**Grupo sanguíneo:** Siempre se ha considerado controversial la mayor incidencia de cáncer en el grupo A. La asociación entre este grupo y el CG se conoce desde hace ya más de 30 años siendo el trabajo original el de Aord que también fue estudiada por otros autores como Doll en 1960 y por Hosking en 1965. Hirayama desde hace mucho tiempo, en grandes series japonesas, no encontró diferencia significativa entre la incidencia de cáncer gástrico y los grupos sanguíneos.<sup>4</sup>

**Infección por *Helicobacter pylori*:** incrementa el riesgo de tres a seis veces y puede ser un cofactor en la patogénesis de esta enfermedad junto con el alelo 2 del gen receptor antagonista de la interleuquina-1.<sup>3</sup> Casi todos los pacientes infectados por *H. pylori* desarrollan una respuesta inflamatoria crónica que lleva a un aumento en la formación de radicales libres y citocinas que pueden ocasionar daño al ADN de la células epiteliales, dada su regeneración tan dinámica y frecuente. En un grupo de pacientes infectados y que, usualmente, tienen una producción elevada de ácido clorhídrico se desarrolla la úlcera duodenal, entidad que se ha propuesto como precursora del cáncer gástrico. Otro subgrupo de pacientes con baja producción de ácido, desarrolla gastritis crónica atrófica que, asociada a la metaplasia intestinal, especialmente la incompleta (de colon), es una condición reconocida para la presencia de cáncer gástrico. La infección y su consecuente respuesta inflamatoria conducen a proliferación epitelial y evidente alteración de la apoptosis, condición que se ha relacionado con aumento de las metástasis linfáticas y peor pronóstico. Las cepas de *H. pylori* que sean Cag A positivas (que es una toxina que induce gran respuesta inflamatoria con citocinas, cambios proinflamatorios e inflamación de la propia mucosa) se asocian con un riesgo incrementado de gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal y a una notable disminución de los niveles de ácido ascórbico en el jugo gástrico, que llevan a una susceptibilidad aumentada en la formación de compuestos N-nitrosos. Permanece en investigación si el *H. pylori* favorece la carcinogénesis mediante interacciones directas sobre el huésped o indirectamente a través de receptores epiteliales que ayudan a la proliferación celular y al polimorfismo de citocinas proinflamatorias. El efecto de erradicar el *H. pylori* sobre el riesgo del cáncer gástrico es incierto pero debe considerarse como factor de alto riesgo en las poblaciones con altas tasas de infección,

gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal.<sup>2,5</sup> Por estas razones, *H. pylori* se ha clasificado como cancerígeno clase 1, según la Organización Mundial de la Salud.<sup>2</sup>

**Aclorhidria:** Históricamente se ha relacionado el grado de acidez con el cáncer gástrico, señalándose que es 3 ó 4 veces más frecuente en personas con aclorhidria que en aquellas que tienen acidez normal. Ya en 1956 Berkson encontró en 837 pacientes con aclorhidria una incidencia 6 veces mayor de cánceres que en la población general. Debe presumirse, que las neoplasias que asientan en mucosa de tipo gástrico (mucocelulares) tienen preservada su capacidad para secretar ácido, ya que su sistema oxíntico, no está comprometido y la acción del ácido daría lugar a erosión o ulceración de carácter péptico que conservarían los focos de cáncer, sea en la mucosa o mucosa/submucosa en los márgenes de las úlceras, las que representan el componente ulceroso, lesión que inclusive puede penetrar a capas más profundas, constituyendo una típica úlcera péptica, hecho que ha dado lugar al viejo concepto controversial de la famosa malignización de la úlcera.<sup>4,6</sup>

Autores como Shiotani manifiestan que la combinación de hipocidez con alto contenido de nitritos, inducida por la infección del *Helicobacter pylori*, está asociada especialmente con cánceres de tipo intestinal y de forma elevada. En nuestra observación este tipo de cánceres con un marcado descenso del tenor de ácido se debería a un número de lesiones con matriz de adenoma.<sup>3,4</sup>

### Cáncer Gástrico Temprano

El cáncer gástrico temprano (CGT), también conocido como cáncer gástrico superficial o precoz fue definido por primera vez en 1971 por la Sociedad Japonesa de Endoscopia.<sup>2</sup> Se define como el carcinoma del estomago limitado a la mucosa o submucosa, independiente de metástasis a ganglios linfáticos u otros órganos.<sup>1,2,3,4</sup> Su incidencia es de 25% a 46% en Japón comparada con sólo 5% a 24% en los países occidentales.<sup>2</sup> El pronóstico es excelente si se logra detectar y tratar oportunamente lográndose una sobrevida superior al 90% a 5 años, la cual contrasta notablemente con la del CG avanzado.<sup>1,3</sup>

### CLASIFICACIÓN

La Sociedad Japonesa para cáncer gástrico temprano ha planteado la siguiente clasificación (**Figura 1**):

**Tipo I:** lesión exofítica o protruida (más de dos veces la medida de la mucosa gástrica normal)<sup>1,7</sup>

**Tipo II:** lesión plana o superficial (menos de dos veces la medida de la mucosa gástrica normal)<sup>1,7</sup>

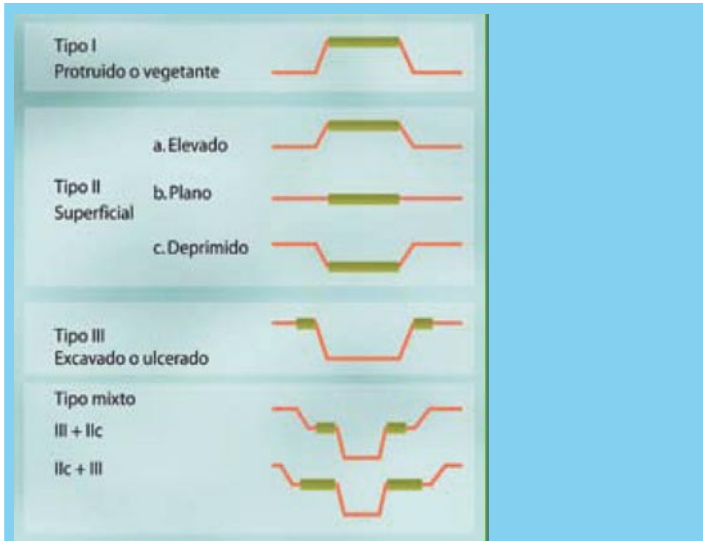
Ila: elevada

IIb: plana

IIc: deprimida

**Tipo III:** lesión ulcerada o deprimida.<sup>1</sup>

El tipo protruido (tipo I ó Ila) con un diámetro menor a 25 mm y el tipo excavado (IIc) con un diámetro menor a 20 mm, rara vez produce metástasis a nódulos linfáticos.<sup>1</sup>



**Figura 1** Clasificación de la Sociedad Japonesa de Gastroenterología para Cáncer Gástrico Temprano<sup>2</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente el cáncer gástrico temprano no presenta síntomas ni hallazgos al examen físico. Síntomas inespecíficos semejantes a los de enfermedades gastrointestinales benignas, tales como dolor epigástrico, náuseas, vómitos, pérdida de peso y anorexia, están asociados a cáncer gástrico avanzado,<sup>3,6</sup> pero se pueden encontrar en aproximadamente un 20% de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico temprano.<sup>2</sup>

Morlock y Hartman manifestaban textualmente: "Los síntomas del carcinoma gástrico no siempre son típicos o definidos, como ha afirmado con razón MacCarty, el carcinoma precoz del estómago no presenta signos o síntomas de un libro de texto, y cuanto antes se aprecie esta verdad, más pronto se tratará el problema de un modo inteligente y con éxito, pues el cáncer gástrico comienza como una lesión pequeña curable e incumbe al clínico la responsabilidad de reconocer dicha lesión como lo que realmente es". Se debe tener en cuenta que la gastritis, especialmente en sus formas severas, acompaña a las lesiones malignas, considerándosele como un precursor o más bien como una condición importante para el desarrollo de la enfermedad.<sup>4</sup>

Las úlceras gástricas constituyen un reto para el clínico, porque suscitan el delicado problema de establecer una decisión exacta sobre si son benignas o malignas, haciendo más difícil el diagnóstico, pues dichas lesiones pueden responder fácilmente al peligroso "tratamiento de prueba" con respuesta favorable al comienzo, cuando se ha tratado el denominado componente ulceroso, demostrándose más tarde que fueron lesiones malignas desde su inicio o "úlceras cancerificadas".<sup>4,6</sup>

## Diagnóstico

Aunque el diagnóstico en los pacientes con enfermedad temprana es muy difícil, se debe elaborar una excelente historia clínica

que incluya la ocupación del paciente, su procedencia, los hábitos alimentarios, los antecedentes de enfermedades digestivas y la historia personal y familiar de cáncer. En algunos países como Japón y Chile, donde los estudios de tamizaje están establecidos, es posible detectar la enfermedad en estadios más tempranos con el consecuente mejor pronóstico.<sup>2</sup>

El diagnóstico de este tipo de cáncer fundamentalmente se ha hecho sobre la base del estudio endoscópico con comprobación anatomopatológica siguiendo los criterios japoneses. En Japón se señala que el carcinoma gástrico es diagnosticado sobre criterios de alteraciones nucleares y estructurales glandulares, aún cuando la invasión está ausente, interpretación contraria al punto de vista occidental. Este hecho, puede contribuir junto con otros, a la alta incidencia y al mejor pronóstico de cáncer en el Japón.<sup>4,6</sup> En Japón más del 60% de los cánceres gástricos son detectados en estadios tempranos, sin embargo en países occidentales, éstos constituyen del 10 al 20% de los cánceres gástricos.<sup>6</sup> A pesar de que la endoscopia es el mejor método para el diagnóstico del cáncer gástrico, tiene una alta variabilidad entre observadores.<sup>2</sup>

La medición de marcadores tumorales, como Ca19-9, Ca72-4 o el antígeno carcinoembrionario, tienen valor limitado para ayudar con el diagnóstico, de igual forma los marcadores desarrollados a partir de estudios biológicos moleculares en la carcinogénesis del cáncer gástrico (p.ej la E-Caderina), no presentan una adecuada sensibilidad y especificidad que permitan un diagnóstico temprano.<sup>2</sup>

Con el desarrollo de técnicas innovadoras tales como el análisis de proteomas (término descrito por Wilkins y Williams en 1995 que se refiere al perfil proteico de una célula, un organelo celular, un tejido, un órgano, los fluidos corporales, el plasma o el suero) que persigue la determinación cuantitativa de la expresión proteica y sus cambios en situaciones de enfermedad o de algún tratamiento farmacológico, hacen ver con un enorme potencial a esta prueba como pilar para un diagnóstico no invasivo del cáncer gástrico, principalmente en poblaciones de alto riesgo.<sup>2,8</sup>

Se ha utilizado la radiología como un estudio diagnóstico en los programas de tamizaje pregonados por Japón y seguidos con algún éxito por Chile, con las diversas técnicas de llenado, doble contraste y compresión, útiles en la detección temprana del cáncer gástrico. Actualmente, su uso no es rutinario ni de primera elección.<sup>2,4,6,8</sup>

La ecoendoscopia, técnica que combina la endoscopia y la ecografía, es de gran aceptación en la actualidad para el estudio del cáncer gástrico y en la diferenciación del estadio clínico, después de que existe la confirmación histopatológica, mostrando superioridad frente a la tomografía axial computarizada. Es fundamental para establecer con gran certeza si el compromiso sólo llega hasta la submucosa, si existe compromiso de órganos vecinos o la existencia de adenopatías metastásicas a distancia.<sup>2</sup>

## MANEJO

En el manejo del CGT la endoscopia terapéutica juega un importante papel y es el tratamiento de elección cuando el tumor cumple los criterios para su abordaje endoscópico, siendo la mo-

alidad terapéutica estándar en Japón, la cual está siendo cada día más utilizada por fuera de este país. Este tratamiento endoscópico es comparable en muchos aspectos al tratamiento quirúrgico convencional, con las ventajas de ser mucho menos invasivo y más económico. Dentro de las modalidades endoscópicas, se dispone de la resección endoscópica de la mucosa (mucosectomía o REM), la disección submucosal endoscópica (DSE) y de técnicas ablativas como láser, plasma de argón o sonda caliente. La extensa experiencia japonesa con el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico temprano ha demostrado infrecuentes complicaciones sistémicas, muy escasas complicaciones operatorias y postoperatorias y una buena calidad de vida después de su aplicación, y se ha constituido en el método de elección para aquellos casos que cumplen las indicaciones ya señaladas. Debido a la extremadamente baja incidencia de compromiso linfático en los pacientes con la enfermedad confinada a la mucosa (1-3%),<sup>4</sup> el tratamiento local con endoscopia implica que la mayoría de estos pueden ser curados con esta modalidad con resultados similares al tratamiento quirúrgico convencional. Por el contrario, los pacientes en los cuales se compromete la submucosa, se acompañan de metástasis en 10 a 30%, por lo que este tratamiento no resulta suficiente para la curación.<sup>1,6</sup>

Hace más de una década, Nakamura señaló que la mucosectomía endoscópica no debía aplicarse en carcinomas deprimidos indiferenciados localizados en la mucosa gástrica propia de la zona de pliegues en cuerpo y fondo gástrico, aun en las formas más pequeñas, por la alta frecuencia de infiltración submucosa y desarrollo de linitis plástica.<sup>1</sup>

Recientemente, es muy popular la disección submucosal endoscópica (DSE), técnica que tiene mucha difusión, principalmente en el este asiático, para el tratamiento del cáncer gástrico temprano, la cual ha permitido ampliar el espectro de lesiones para manejo endoscópico ya que a través de ella se pueden extirpar no solo lesiones mayores a 20 mm y aun más profundas (tipo IIc y tipo III) en "una sola pieza", sino que además, ha logrado reducir la tasa de recurrencia local postratamiento endoscópico.<sup>1</sup>

También existen informes sobre el empleo de esta técnica en el manejo de otros tipos de lesiones malignas y benignas. Sin embargo, esta técnica requiere de gastroenterólogos con experiencia y destreza y con entrenamiento en la técnica, así como la utilización de determinados equipos endoscópicos como el IT (insulation-tipped) Knife.<sup>1,3,6</sup>

En caso de lesiones limitadas a la mucosa Tipo OI, OIIa menores a 2 cm y OIIc menores de 1 cm, se puede realizar una mucosectomía endoscópica.<sup>3</sup> Actualmente, se plantea la controversia de si es mejor utilizar una DSE o una mucosectomía en lesiones menores de 20 mm ya que existen grupos que realizan una DSE de manera sistemática en todos los pacientes, cuando se podía haber realizado una simple mucosectomía que es mucho menos compleja y con menor riesgo para el paciente. En un reciente estudio, se abordó directamente esta controversia y se compararon los dos métodos en 177 pacientes que cumplían los requisitos para mucosectomía y fueron aleatorizados a DSE o mucosectomía; los objetivos fueron comparar la tasa de resección en bloque, resección completa, recurrencia y complicaciones. El estudio concluyó que en lesiones pequeñas (<15 mm) los dos métodos eran comparables y los autores recomendaron que en estos casos

debe realizarse una mucosectomía y no una DSE como algunos grupos desean plantear.<sup>1,6</sup>

## PRONOSTICO

El pronóstico esta en relación a los siguientes factores según Gotoda dependiendo de:

- Sexo
- Localización del tumor
- Tipo microscópico
- Tamaño
- Tipo histológico
- Hallazgo de ulceración
- Compromiso ganglionar
- Grado de penetración
- Compromiso linfático-vascular

Para Yokota la presencia de nódulos linfáticos es el mejor factor para señalar el pronóstico del cáncer. Aihara considera que los carcinomas en células con anillo tiene un menor grado de metástasis y un mejor pronóstico.<sup>3</sup>

Gotoda en 5,265 pacientes portadores de CGT del National Cancer Center Hospital de Tokio, del Cancer Institute de Tokio, del Oncology National Cancer Center Hospital y del National Cancer Center Research de Tokio, señala que las metástasis ganglionares fueron menores en los hombres (2.3%), en las lesiones situadas en el antro (2.3%), en las formas elevadas en el 0.5%, en las formas diferenciadas en el 0.4%, y en las formas sin ulceración en el 0.5%.<sup>3,4</sup>

Craanen en Holanda señala que los CGT en el 9.7% tuvieron metástasis y ninguno de los situados en mucosa presentó esta condición. Payet señala que el porcentaje fue encontrado por ello en el 14.3% y solamente el 2.2% cuando comprometieron la mucosa y el 24.6% cuando el compromiso fue hasta la submucosa.<sup>4</sup>

La sobrevida del CGT en el Japón alcanza cifras impresionante, que van del 95 al 100% en los situados en mucosa y de 90 a 95% en los situados en mucosa, mucosa/ submucosa. En el área occidental estas cifras son considerablemente menores.<sup>4</sup>

## Referencias Bibliográficas

1. Gómez Martín, Otero William, Arbeláez Víctor. Tratamiento endoscópico de cáncer gástrico temprano en Colombia con seguimiento a cinco años. 2009 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología, pp 347-52.
2. González Vega, Oscar. Cáncer gástrico: hacia el diagnóstico temprano. Sociedad de Gastroenterología- Colombia, 2007, pp 69-78
3. Rodríguez, Carballo. Cáncer gástrico temprano. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica, LXIV (581) 2007, 219-221.
4. Espejo Romero Hernán, Navarrete Siancas Jesús. Cáncer Gástrico Temprano, Estudio de 371 lesiones en 340 pacientes en el Hospital E. Rebagliati. Lima-Perú, Rev. Gastroenterol. Perú 2005;25:48-75.
5. Tan Yih K. y Fielding John W.L. Early diagnosis of early gastric cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:821-829.
6. Yamamoto Hironori y Kita Hiroto. Endoscopic therapy of early gastric cancer, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2005;Vol. 19, No. 6, pp. 909-926.
7. Japanese Gastric Cancer Association, Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition, Gastric Cancer 1998;1:10-24.
8. Z. Corte, M.M. Casado, J.M. Aug y col. Marcadores tumorales en neoplasias gástricas, JANO, España, Enero 2010 www.jano.es