

Epidemiología y etiopatogenia del cáncer gástrico

D. Domínguez Usero, F. Ibáñez Delgado, A. Vázquez Medina, J. M. Hernández de la Torre, F. Alcántara Gijón

Unidad de Cirugía Esofagogástrica y TDS. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

De los tumores malignos que afectan al estómago, el más importante y frecuente es, con mucho, el carcinoma (90-95%). A continuación, y por orden de frecuencia, se encuentran los linfomas (4%), los carcinoides (3%) y los tumores malignos de células del estroma (GIST) (2%)¹.

Epidemiología

El carcinoma gástrico es una enfermedad extendida por todo el mundo. Sin embargo, su incidencia es muy variable, observándose tasas especialmente altas en países como Japón, China, Portugal y Rusia (70-80 casos por 10⁵ habitantes y año), en donde puede llegar a ser hasta 20 veces más frecuente que en Estados Unidos, Gran Bretaña, Canadá, Australia y Francia (5-20 casos por 10⁵ habitantes y año). En España se estima que la incidencia es de 15-24 casos por 10⁵ habitantes y año, figurando en tercera posición entre los tumores malignos del tubo digestivo, precedido por los de colon y recto².

Es más frecuente en los grupos de menor nivel socioeconómico, y la relación entre varones y mujeres es de alrededor de 2: 1¹.

En la mayor parte de las regiones, se ha observado una disminución progresiva tanto de la incidencia como de la mortalidad por cáncer gástrico durante los últimos seis decenios. En 1930, el cáncer gástrico fue la causa más frecuente de muerte por cáncer en Estados Unidos. Desde entonces, la tasa anual de mortalidad cayó desde alrededor de 38 por 100 000 a 7 por 100 000, en los varones, y de 28 a 4 por 100 000, en las mujeres³. Pese a ello, sigue formando parte de las primeras causas de muerte por cáncer, siendo el responsable de alrededor del 2,5% de todas las muertes por neoplasias malignas en Estados Unidos, mientras que en el conjunto del mundo aún supera al

cáncer de pulmón como causa primera de muerte por cáncer. Aunque las tasas de supervivencia a los 5 años han mejorado desde la introducción de la endoscopia, en los años 1960, siguen siendo malas e inferiores, en conjunto, al 20%⁴.

En el análisis epidemiológico del cáncer gástrico se deben distinguir dos grandes subtipos histológicos:

1) El tipo intestinal.

Mejor diferenciado, con morfología intestinal y formación de tumores voluminosos compuestos por estructuras glandulares. Se asemeja microscópicamente al carcinoma colorrectal.

2) El tipo difuso.

Menos diferenciado, con un patrón de crecimiento infiltrante y formados por células poco diferenciadas y no cohesivas. Sin presencia de estructuras glandulares. En ocasiones existen células en anillo de sello y de mucina¹.

La edad media de los pacientes con el tipo intestinal es de 55 años y la relación hombre:mujer 2: 1. El tipo difuso afecta a personas algo más jóvenes (edad media 48 años), con una relación hombre:mujer aproximadamente similar.

El tipo intestinal predomina en áreas geográficas con alta incidencia de carcinoma gástrico, mientras que el difuso tiende a ocurrir con prevalencia similar en todo el mundo. La disminución de la incidencia del cáncer gástrico ha ocurrido fundamentalmente en el tipo intestinal, de manera que, en la actualidad, la incidencia de ambos tipos es similar^{2, 5}.

Algunos estudios han señalado que la reducción de la incidencia del carcinoma gástrico puede reflejar ante todo una disminución de los carcinomas de estómago distal, mientras que la incidencia del carcinoma del estómago proximal y de la unión esofagogástrica parece haber aumentado².

Etiopatogenia

La etiopatogenia del adenocarcinoma gástrico es desconocida. Sin embargo se conocen una serie de factores predisponentes y lesiones precancerosas.

Se aprecia una mayor influencia de los factores de riesgo para el carcinoma gástrico tipo intestinal, sin embargo para el

Correspondencia: Dr. David Domínguez Usero. Pza. Tomás Pavón, 2, 4º der. 41007 Sevilla. CORREO E. dav_du@hotmail.com

tipo difuso, no se han definido aún con tanta claridad.

Los principales factores de riesgo los clasificaremos según sean relativos al ambiente ó al huésped^{4, 2}.

Ambiente

Se cree que las influencias más importantes son las ambientales. Cuando las familias emigran desde un área de alto riesgo a otra de bajo riesgo, las generaciones siguientes adquieren el nivel de riesgo que prevalece en la nueva localización. Se sospecha que la dieta es el factor principal y que el seguimiento de ciertas prácticas culinarias se asocia a un riesgo elevado de desarrollo de carcinoma gástrico. La presencia de carcinógenos, como los compuestos N-nitroso y los benzopirenos, en los alimentos parece ser la más importante. Por tanto, la falta de frigoríficos, el consumo de alimentos conservados, ahumados, curados y salados, el uso de agua con nitratos, y la carencia de frutas y verduras frescas en la dieta son aspectos comunes a todas las zonas de alto riesgo. Por el contrario, la ingestión de vegetales verdes y frescos y de cítricos, que contienen antioxidantes, como el ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E) y β -caroteno, es inversamente proporcional a la incidencia de cáncer gástrico^{4, 6}.

No se ha demostrado que el consumo de alcohol conlleve un aumento del riesgo. El consumo de cigarrillos supone un aumento de riesgo de 1,5 a 3,0, aunque sin una relación clara con la dosis, sí con los compuestos nitrogenados del humo del tabaco.

A pesar de los temores iniciales, hasta el momento no se ha demostrado que los tratamientos con fármacos antiácidos suponga aumento alguno en el riesgo del cáncer de estómago. Tampoco se ha demostrado una relación directa con la exposición profesional, pero en una mínima parte de tumores gástricos se aprecian exposiciones al benzopireno, asbesto, cloruro de vinililo y cromo^{2, 6}.

Huésped

Los factores del huésped constituyen el segundo campo importante de la investigación. Parece que la infección por *H. pylori*, con las consiguientes gastritis crónica y metaplasia intestinal, pueden ser factores que contribuyan, pero no lo suficiente como para ser considerados factores de la carcinogénesis gástrica⁷.

La gastritis crónica puede ser de dos tipos. El tipo A, se asocia con la anemia perniciosa, afecta al cuerpo y al fondo, respetando la mucosa astral y se considera de origen autoinmune. El tipo B afecta sobre todo al antro y se considera de origen ambiental. Ambos tipos están implicados en el desarrollo de carcinoma gástrico del tipo intestinal, pero la prevalencia mucho mayor del tipo B le confiere a ésta mayor importancia cuantitativa.

El riesgo relativo de cáncer gástrico en la gastritis crónica y metaplasia intestinal es aproximadamente triple que en la población general (teniendo en cuenta que las personas infectadas por *H. pylori* componen más del 50% de la población adulta en muchos lugares). La mayoría de las personas infectadas por *H. pylori* nunca llegan a desarrollar cáncer gástrico, a pesar que la Organización Mundial de la Salud clasificó en 1994 al *Helicobacter pylori* como un carcinógeno probado. Concretamente se estima que menos del 0,5% de los pacientes

infectados por *Helicobacter pylori* presentarán un carcinoma gástrico. También parece que la gastritis crónica es el substrato sobre el que surgen los cánceres gástricos difusos^{2, 8}.

La anemia perniciosa se acompaña de una gastritis crónica atrófica grave de naturaleza autoinmune, con metaplasia intestinal y cambios displásicos. Supone un riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico 3-6 veces superior al resto de la población.

Los pólipos adenomatosos del estómago, sobre todo los mayores de 2 cm pueden, en ocasiones, dar lugar a un cáncer gástrico.

La resección gástrica por patología benigna produce en el estómago residual una gastritis atrófica que aumenta el riesgo de cáncer gástrico después de un intervalo de más de 10-20 años.

Otras lesiones como la enfermedad de Ménétrier y diferentes deficiencias inmunológicas también se asocian con una mayor incidencia de carcinoma gástrico.

Una úlcera péptica previa no supone un aumento del riesgo^{2, 5, 6}.

La displasia de la mucosa gástrica representa la vía común final a través de la cual se originan los cánceres gástricos de tipo intestinal. Se sabe que los adenomas gástricos se malignizan y éstos son lesiones que contienen mucosa displásica. Parece que el tipo difuso del cáncer surge de novo, es decir, sin evolucionar a partir de una displasia.

La incidencia familiar del cáncer gástrico es relativamente frecuente, hasta un 19% de los casos. No se han definido los mecanismos moleculares que subyacen al cáncer de estómago, aunque sí se han descrito muchas alteraciones moleculares. En el cáncer gástrico de tipo intestinal, el patrón global de pérdidas alélicas es parecido al del cáncer de colon, con una serie acumulativa de alteraciones de los genes⁹.

También se encuentran anomalías en varios sistemas de receptores de factores del crecimiento, como c-met, K-sam y erb, con notables diferencias entre ambos tipos histológicos. Al contrario que en los cánceres de colon y de páncreas, en el de estómago es raro encontrar mutaciones del oncogén ras. Las diferencias en las mutaciones significan que existen vías patogénicas peculiares, aunque aún desconocidas, para el desarrollo de los tipos intestinal y difuso de cáncer gástrico¹⁰.

El adenocarcinoma gástrico es un componente del síndrome de Lynch II, uno de los síndromes de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis. Algunos pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF) desarrollan adenomas gástricos y adenocarcinomas gástricos².

Factores asociados a mayor incidencia de carcinoma gástrico

Ambientales

1. Dieta
 - Nitritos derivados de los nitratos (agua, conservas alimenticias)
 - Alimentos ahumados y salados, vegetales, encurtidos
 - Escasez de frutas y vegetales frescos
2. Bajo nivel socioeconómico
3. Tabaquismo

Factores de huésped

1. Gastritis crónica
 - Hipoclorhidia: favorece la colonización por *Helicobacter pylori*
 - La metaplasia intestinal es una lesión precursora
2. Infección por *H. pylori*
 - Presente en la mayoría de los carcinomas de tipo intestinal
3. Gastrectomía parcial
 - Favorece el reflujo del jugo bilioso y alcalino intestinal
4. Adenomas gástricos
 - 40% tienen cáncer en el momento del diagnóstico
 - 30% tienen cáncer adyacente en el momento del diagnóstico
5. Esófago de Barrett
 - Mayor riesgo de tumores de la unión gastroesofágica

Genéticos

1. Ligero aumento del riesgo en las personas del grupo sanguíneo A
2. Antecedentes familiares de cáncer gástrico
3. Síndrome de cáncer hereditario de colon sin poliposis. Sd. Lynch II.

Bibliografía

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. 6ª ed. 2000. Capítulo 18. Aparato gastrointestinal, 833-834
2. Parrilla P, Martínez L, Ortiz A. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Esofagogástrica. 1ª Ed. 2001. Capítulo 34. Cáncer gástrico: Epidemiología y factores de riesgo, 438-442
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1998 Jan-Feb; 48(1): 6-29
4. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. Semin Oncol. 1996 Jun; 23(3): 281-291
5. Bruckner HW, Morris JC, Mansfield P. Neoplasms of the stomach. En: Bast RC, Kufe DV, Pollosck RE, Weichselbaum RR, Holland JK, Frei E. (Eds.). Cancer Medicine 5ª Ed. BC Decher Inc, Hamilton, 2000: 1355-1390
6. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med 1995 Nov 23; 333(21): 1427-1428.
7. Zullo A, Hassan C. How harmful is the presence of intestinal metaplasia in the stomach? Gastroenterology. 2009 Apr; 136(4): 1461-1462
8. El-Omar EM, Oien K, Murray LS. Increased prevalence of pre-cancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. Pylori*. Gastroenterology 2000; 118: 22-30
9. Tahara E. Molecular biology of gastric cancer. World J Surg. 1995 Jul-Aug; 19(4): 484-488
10. Chan AO, Luc JM, Hui WM et al. Molecular biology of gastric carcinoma: from laboratory to bedside. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 1150-1160.