

Cáncer gástrico – actualización en diagnóstico y tratamiento: revisión bibliográfica

Gastric cancer – update on diagnosis and treatment: literature review

Fabián Darío Arias Rodríguez¹, Roxana Vanessa Ganchozo Solís², Edgar D. Mosquera López², David Antonio Chávez Pasquel³, Andrés Ismael Tipán Legarda², Jessica Katherine Álvarez López⁴, Fausto Andrés Risueño Vásquez⁵, Vanessa Estefanía Arcos Valle⁵, Leonardo Andrés Vega Carvajal²

¹Hospital Baca Ortiz / Quito – Pichincha - Ecuador.

²Universidad Central del Ecuador / Quito – Pichincha – Ecuador.

³Hospital Alberto Correa Cornejo / Quito – Pichincha - Ecuador.

⁴Pontificia Universidad Católica del Ecuador / Quito – Pichincha - Ecuador.

⁵Universidad de las Américas / Quito – Pichincha – Ecuador.

Abstract

Gastric cancer is commonly a serious disease that, among other risk factors, can be related to *Helicobacter pylori* infection, aging, and certain eating habits. Although it mainly affects people aged 70 and older, it can also occur in younger people. The incidence of this disease has decreased thanks to better hygiene measures, adequate diets and the eradication of *Helicobacter pylori*. It is recommended that people at risk be evaluated and early detection and prevention measures taken. Gastric cancer is diagnosed with histology after endoscopic biopsy and is evaluated by computed tomography (CT), endoscopic ultrasound, PET, and laparoscopy. Surgical removal is the main treatment, followed by chemotherapy to increase survival in advanced stages. Treating advanced gastric cancer requires several rounds of chemotherapy with a combination of platinum and fluoropyrimidine, but survival is usually less than 1 year. This article briefly describes the definition, epidemiology, diagnosis, and current management of Gastric Cancer.

Keywords: Gastric Cancer, Diagnosis, Gastric cancer surgery, adjuvant treatment.

Resumen

El cáncer gástrico es comúnmente una enfermedad grave que, entre otros factores de riesgo, puede estar relacionada con la infección por *Helicobacter pylori*, el envejecimiento y ciertos hábitos alimenticios. Aunque principalmente afecta a personas de 70 años o más, también puede presentarse en personas más jóvenes. La incidencia de esta enfermedad ha disminuido gracias a mejores medidas de higiene, dietas adecuadas y la erradicación del *Helicobacter pylori*. Se recomienda que las personas en riesgo sean evaluadas y se tomen medidas de detección y prevención temprana. El cáncer gástrico se diagnostica con un análisis histológico tras una biopsia endoscópica y se evalúa mediante Tomografía Computarizada (TC), ecografía endoscópica, PET y laparoscopia. La extirpación quirúrgica es el tratamiento principal, seguido de quimioterapia para aumentar la supervivencia en etapas avanzadas. Tratar el cáncer gástrico avanzado requiere varias rondas de quimioterapia con una combinación de platino y fluoropirimidina, pero la supervivencia es generalmente inferior a 1 año. Este artículo describe brevemente la definición, epidemiología, diagnóstico, y manejo actual del Cáncer Gástrico.

Palabras claves: Cáncer Gástrico, Diagnóstico, Cirugía del cáncer gástrico, tratamiento adyuvante.

Conflictos de intereses: Los autores aclaran no tener ningún conflicto de intereses en la elaboración del presente manuscrito.

Fuentes de financiamiento: Los autores declaran no recibir ningún rédito económico para la elaboración del presente manuscrito.

Recibido:

Copyright © 2024 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2024003-06>

Correspondencia a:
 Fabián Darío Arias Rodríguez
fabianariamed@gmail.com

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
 licencia internacional
 Creative Commons



Introducción

Con cerca de un millón de nuevos casos de cáncer gástrico reportados anualmente, la Organización Mundial de la Salud lo ha clasificado como un problema de salud pública¹. Se sitúa como la cuarta causa de muerte más común relacionada con el cáncer y el quinto tipo de cáncer más prevalente a nivel mundial, especialmente entre los hombres mayores. A pesar de la disminución en la incidencia global debido a medidas preventivas, como la mejora de la higiene y la nutrición, el número de casos diagnosticados ha aumentado. Por otro lado su mortalidad ha descendido gracias a una mejor detección y tratamiento². Los síntomas más frecuentes son la dispepsia, la anorexia, la saciedad precoz, la pérdida de peso y el dolor abdominal. El diagnóstico se realiza mediante un examen endoscópico y la confirmación histológica con biopsias; el tratamiento, según la estadificación clínica, puede ser curativo o paliativo e involucra cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia y terapias combinadas, con especial relevancia de la cirugía en casos localizados o en etapa temprana.^{1,3}

Materiales y Métodos

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se han utilizado diferentes fuentes bibliográficas primarias y secundarias obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Scopus® y Google Scholar®, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: “gastric cancer”, “GC pathology”, “epidemiology”, “risk factors”, “gastric cancer diagnose” y “treatment”. Como filtros adicionales se utilizaron en el tipo de artículo: “metaanalysis”, “randomized controlled trial”, “clinical trial”, “review”, “systematic review” y se filtró por los trabajos publicados en los últimos 5 años. La búsqueda arrojó 7.211 resultados y se los discriminó de acuerdo a la pertinencia y relevancia del título de los artículos. Luego de este proceso, se descartaron 7.148 trabajos y 63 artículos continuaron en el proceso de análisis. Los investigadores a continuación evaluaron el resumen. Finalmente, se descartaron 30 trabajos y 33 fueron seleccionados para la realización de este artículo de revisión. El análisis final se realizó en formato de conclusión de acuerdo con los subtemas: epidemiología y factores de riesgo, manifestaciones clínicas, diagnóstico, y tratamiento de Cáncer Gástrico.

Discusión

Definición y clasificación

El cáncer gástrico es el crecimiento desordenado y atípico de células de la pared gástrica capaz de invadir órganos vecinos y dar metástasis a distancia.³

La clasificación de Lauren de CG se estableció en 1965 y sigue siendo la más utilizada. Según esta clasificación,

existen dos subtipos histológicos de CG: intestinal y difuso, con un tercero indeterminado. El carcinoma en célula de anillo de sello se asigna al subtipo difuso. Estudios han demostrado que el subtipo intestinal es el más común, seguido por el difuso y el indeterminado. El carcinoma intestinal se caracteriza por glándulas visibles, mientras que el subtipo difuso abarca células poco cohesivas que se infiltran de forma difusa en la pared gástrica. El subtipo intestinal se asocia con metaplasia intestinal de la mucosa gástrica y la infección por *H. pylori*, mientras que el subtipo difuso tiene una mayor incidencia en mujeres y pacientes más jóvenes, y se origina en la mucosa gástrica normal.^{3,4}

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 2010 se considera la más detallada de todos los sistemas de clasificación. La clasificación de la OMS, además de los adenocarcinomas de estómago, también describe otros tipos de tumores gástricos con menor frecuencia. El tipo de adenocarcinoma gástrico incluye múltiples subgrupos, como el carcinoma tubular, mucinoso, papilar y mixto, que son similares al tipo indeterminado según el sistema de clasificación de Lauren. El tipo de carcinoma poco cohesivo contiene el carcinoma de células en anillo de sello. El resto de los adenocarcinomas gástricos clasificados se describen como poco frecuentes, principalmente por su baja importancia clínica.⁵

Fisiopatología

La fisiopatología del cáncer gástrico es una secuencia compleja de procesos interrelacionados, con alteraciones genéticas en las células gástricas que suelen ser iniciadas por factores como inflamación persistente por infección de *H. pylori*, exposición química o predisposiciones genéticas^{5,6}. La acumulación de mutaciones en genes de división celular y de reparación, como HER2 y TP53, conduce a lesiones displásicas precancerosas debido a la proliferación celular descontrolada y la inhibición de la muerte celular programada.⁷

A medida que avanza la enfermedad, las células malignas pueden adquirir la capacidad de invadir vasos sanguíneos y tejidos cercanos, facilitando así su metástasis a los ganglios linfáticos adyacentes y, en última instancia, a órganos distantes. Además, los tumores gástricos promueven la angiogénesis o el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. Este procedimiento garantiza un suministro ininterrumpido de nutrientes vitales y oxígeno, ambos indispensables para la proliferación y viabilidad de las células malignas. Además, las células cancerosas tienen la capacidad de desarrollar mecanismos de defensa que impiden que sean identificadas y atacadas por el sistema inmunológico. Esto les permite propagarse y resistir mientras evaden las defensas naturales del cuerpo.^{7,8}

Epidemiología y factores de riesgo

Se informó como el quinto cáncer más común y la cuarta causa de muerte por cáncer en todo el mundo en 2020⁸. A pesar de que se han logrado algunos avances en el campo de los tratamientos contra el cáncer, la tasa de supervivencia de

los pacientes con cáncer gástrico sigue siendo baja, lo que destaca la necesidad de estrategias de prevención primaria y secundaria. En la mayor parte del mundo, la incidencia y la mortalidad del CG han disminuido gradualmente, particularmente en los países desarrollados. Sin embargo, estudios recientes han indicado una tendencia preocupante al aumento de las tasas de incidencia en adultos más jóvenes (< 50 años). La incidencia de CG muestra una variación geográfica significativa, y más del 50% de los casos nuevos surgen en países en desarrollo. El riesgo de desarrollar cáncer gástrico varía mucho, con una diferencia de 15 a 20 veces entre las poblaciones de mayor y menor riesgo. Las regiones con mayor riesgo incluyen el este de Asia (China y Japón), Europa del Este y América Central y del Sur. Por el contrario, las regiones con menor riesgo incluyen el sur de Asia, el norte y este de África, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda^{9,10}.

Varios factores pueden afectar sintéticamente la aparición y el desarrollo de CG¹⁰. Algunos factores de riesgo no son modificables, como la edad, el sexo, la raza/etnia y la genética, y otros factores de riesgo controlables pueden incluir la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), la microbiota gastrointestinal, la obesidad, los hábitos alimentarios y el estilo de vida poco saludables, el consumo de tabaco y alcohol, y exposición a sustancias químicas, radiación o virus. Varios factores de riesgo relativamente raros también pueden participar en la patogénesis del CG, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la úlcera gástrica o la cirugía gástrica previa⁹.

Un estudio reportó que el 1,8% de los casos de CG ocurrieron en menores de 34 años, el 38,6% en adultos de 35 a 64 años y el 59,6% en personas mayores de 65 años entre 2015 y 2019, con una edad promedio al diagnóstico de 68 años, indicando un aumento del riesgo con la edad. La incidencia de GC es casi dos veces mayor en hombres que en mujeres, lo que sugiere un efecto protector de las hormonas esteroides¹¹. La infección por *H. pylori* y antecedentes familiares pueden influir en la incidencia. Se estima que un 10% de los casos presentan agregación familiar y un 1% a 3% pueden involucrar mutaciones de línea germinal, con mecanismos moleculares pendientes de aclaración total¹⁰.

La infección crónica por *H. pylori* es la principal causa confirmada de CG y puede estar relacionada con aproximadamente el 90% de los casos de CG no cardial. *H. pylori* es una bacteria patógena Gram negativa y un miembro autóctono de la microbiota gástrica¹⁰. La prevalencia de la infección por *H. pylori* en adultos supera el 50% a nivel mundial, con variaciones regionales. La Organización Mundial de la Salud clasifica a *H. pylori* como carcinógeno de clase I desde 1994. La colonización crónica de *H. pylori* en la mucosa gástrica contribuye al desarrollo de enfermedades como la gastritis crónica y la metaplasia intestinal. La infección también provoca cambios genéticos y epigenéticos en las células gastrointestinales, lo que sugiere inestabilidad genética. Aunque la presencia de *H. pylori* es necesaria en la patogénesis del cáncer gástrico, no es suficiente. El cribado y la erradicación

de *H. pylori* se han propuesto como estrategias preventivas para el cáncer gástrico.^{9,11}

La eficacia de erradicar *H. pylori* para prevenir el CG también depende de otros factores de riesgo, como el tiempo de erradicación de *H. pylori*, la acidez intragástrica, la resistencia a los agentes antimicrobianos y el cumplimiento de los pacientes infectados¹⁰.

Aziz et al, encontraron cuatro tipos de proteínas microbianas en muestras de biopsia de suero y tejido de pacientes con GC, incluidos *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis*, así como *H. pylori*. En general, los estudios de GC relacionados con la microbiota indicaron una alteración de la microbiota gástrica durante la carcinogénesis gástrica, que era distinta de los pacientes con gastritis crónica y de los individuos sanos¹².

Por lo tanto, es necesario analizar más a fondo los microorganismos gástricos y explorar la posible patogénesis subyacente de la disbiosis microbiana en la progresión al carcinoma para proporcionar orientación sobre estrategias preventivas, de detección y terapéuticas para el CG¹².

Los diferentes factores de riesgo y protectores del CG están relacionados con la dieta y el estilo de vida, y los malos hábitos alimentarios y de estilo de vida pueden representar entre el 33% y el 50% de todos los casos de CG. La reducida ingesta de frutas y verduras, el aumento en el consumo de sal o alimentos procesados salados, junto con fumar y beber alcohol, son considerados factores de riesgo para el CG. Por ejemplo, un aumento de 5 g/día en la ingesta de sal aumenta el riesgo de CG en un 12%. La ingesta excesiva de sal puede dañar la mucosa gástrica y estimular la síntesis de ADN y el crecimiento celular, lo que promueve el desarrollo de CG. Además, la ingesta excesiva de sal actúa en combinación con *H. pylori* para incrementar la incidencia de CG. No obstante, no existe evidencia definitiva de una asociación causal entre el consumo excesivo de sal y el riesgo de CG¹³.

Fumar y beber alcohol son factores de riesgo importantes para el cáncer gástrico. El tabaco puede aumentar el riesgo hasta en un 50% en hombres y un 20% en mujeres, provocando inflamación crónica y cambios en la mucosa gastrointestinal. El consumo de alcohol también se asocia positivamente con este riesgo. Modificar estos hábitos poco saludables puede reducir significativamente la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en poblaciones de alto riesgo^{11,13}.

En resumen, varios factores conocidos y desconocidos pueden estar relacionados con el riesgo de CG, y comprender los mecanismos subyacentes facilitará estrategias preventivas y de detección adecuadas para reducir la incidencia de CG (Figura 1)¹³.

Manifestaciones Clínicas

El cáncer gástrico puede ser asintomático en las primeras etapas, pero se presenta con varios signos y síntomas en las etapas más avanzadas. La pérdida de peso, la anorexia, la

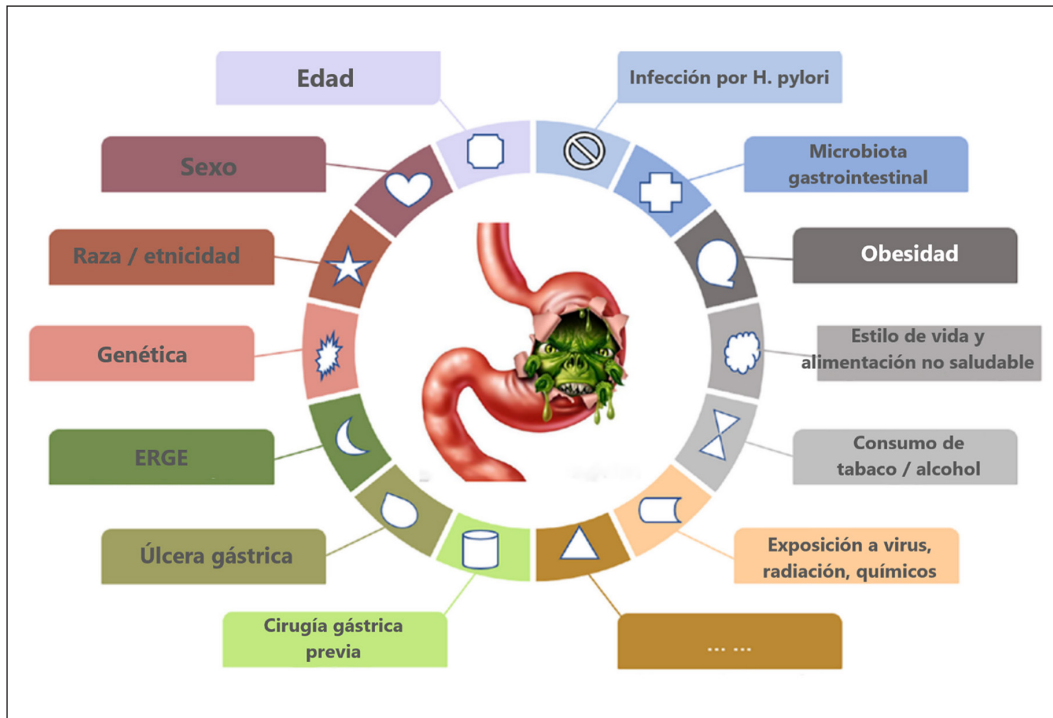


Figura 1. Esquema de los factores de riesgo del cáncer gástrico (Obtenido de: Yang et al, 2023). ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, *H pylori*: *Helicobacter pylori*.

indigestión y el dolor abdominal son algunos de los síntomas más comúnmente asociados al cáncer gástrico. La saciedad temprana y las náuseas son el resultado de la masa tumoral que ocupa la cavidad gástrica o de la obstrucción de la salida gástrica en el antro. Esta reducción de la ingesta de alimentos y calorías y el aumento de las demandas catabólicas conducen a su vez a la caquexia¹⁴. El dolor abdominal suele ser epigástrico y su intensidad empeora a medida que avanza el cáncer. Los cánceres gástricos también pueden presentarse como hemorragias gastrointestinales superiores que pueden ser ocultas o manifiestas (melena y hematoquecia) y pueden provocar o no anemia por deficiencia de hierro¹⁵.

Las metástasis a distancia del cáncer gástrico pueden tener presentaciones variadas según la ubicación. La diseminación linfática puede presentarse con los hallazgos clásicos de una linfadenopatía supraclavicular izquierda, el ganglio de Virchow, que es el hallazgo más común de enfermedad metastásica en el examen físico. Otros signos de diseminación linfática incluyen linfadenopatía periumbilical, nódulo de la hermana María José, o linfadenopatía axilar izquierda, nódulo irlandés. Los hallazgos de un ovario agrandado, tumor de Krukenberg o una masa en el fondo de saco en el tacto rectal, plataforma de Blumer, son signos clásicos de diseminación del tumor peritoneal. Más raramente, los pacientes con cáncer gástrico pueden presentar complicaciones por la extensión directa de la masa a través de la pared gástrica en forma de fistula gastrocólica u obstrucción colónica mecánica^{14,15}.

Además, el cáncer gástrico también puede presentarse con manifestaciones paraneoplásicas que incluyen la aparición

repentina de queratosis seborreica difusa, también conocida como signo de Leser-Trelat, *acantosis nigricans*, queratodermia palmoplantar o estados de hipercoagulabilidad. Por tanto, en etapas posteriores de la enfermedad, el cáncer gástrico puede provocar el desarrollo de una amplia variedad de signos y síntomas locales y sistémicos¹⁵.

Diagnóstico

La detección temprana del cáncer gástrico es fundamental para iniciar rápidamente el tratamiento y mejorar las tasas de supervivencia. El pronóstico de los casos de cáncer gástrico en etapas tempranas es notablemente mejor en comparación con la enfermedad avanzada¹⁶.

En la etapa inicial, la endoscopia gastrointestinal superior sigue siendo el método más efectivo para el diagnóstico, permitiendo la visualización de las características morfológicas del tumor, su localización y la toma de biopsias para un diagnóstico histopatológico. Investigaciones recientes han sugerido la eficacia del uso de imágenes de banda estrecha para mejorar la detección del cáncer gástrico temprano y de lesiones premalignas. A simple vista, los tumores gástricos suelen mostrar una apariencia ulcerada y frágil. Las úlceras malignas suelen presentar márgenes irregulares, engrosados y colgantes¹⁷.

Es destacable que la endoscopia puede no ser concluyente para diagnosticar la linitis plástica, una forma agresiva de neoplasia gástrica. La enfermedad de Menetrier, una condi-

ción premaligna que engrosa la pared gástrica, también es relevante. Las biopsias deben obtenerse de lesiones sospechosas, incluso aquellas que parecen benignas, ya que un 5% de las úlceras malignas inicialmente parecen benignas. La realización de múltiples biopsias incrementa la sensibilidad del diagnóstico a un 98%. Ante la alta sospecha de cáncer gástrico difuso, es recomendable emplear una combinación de mordida y biopsias en tira para obtener muestras de tejido más profundas con fines histopatológicos¹⁸.

En lo que respecta a la evaluación de la extensión y localización del tumor primario, la tomografía computarizada (TC) con contraste abdominal es la modalidad no invasiva preferida. Además, en todos los pacientes con sospecha o confirmación de neoplasia maligna gástrica, se debería realizar una TC con contraste oral e intravenoso del tórax, abdomen, pelvis y cabeza para detectar signos de metástasis, como lesiones hepáticas, ascitis, metástasis peritoneales, diseminación anexial y enfermedad de los ganglios linfáticos¹⁹.

La ecografía endoscópica, a pesar de ser un procedimiento de imagen invasivo, es el método no quirúrgico más confiable para la evaluación de la profundidad de la invasión. Tiene la capacidad de distinguir entre tumores T1 limitados a la submucosa, tumores T2 que penetran la capa muscular y tumores T3 y T4 más avanzados, con una alta sensibilidad y especificidad. Es fundamental clasificar a todos los pacientes de acuerdo con el método AJCC/UICC para determinar las opciones de tratamiento adecuadas. La tomografía por emisión de positrones-TC puede identificar metástasis ocultas y se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento, así como la recurrencia o progresión de la enfermedad^{18,19}.

Con respecto a la búsqueda de biomarcadores, los sanguíneos parecen ser uno de los más prometedores, probablemente por su aceptación en términos de muestreo por parte de la población general. Por otro lado, las muestras de orina, heces o saliva necesitan ser más estudiadas, ya que su fácil obtención podría mejorar el cribado de CG. Aunque el jugo gástrico se obtiene de forma invasiva, su relación directa con el estómago lo hace bastante interesante; por lo tanto, podrían ser útiles más estudios centrados en su colección²⁰.

Aunque hay algunos biomarcadores notables, puede ser más efectivo combinar diferentes biomarcadores y parámetros clínicos y bioquímicos para mejorar la precisión del diagnóstico. En este sentido, los paneles de miARN surgen como una estrategia viable para el futuro. A pesar de los resultados prometedores, se requieren estudios más amplios con una mayor muestra de pacientes, incluyendo a individuos sanos representativos de la población de cribado, así como a poblaciones con baja prevalencia y afecciones premalignas como la gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia.²¹

En conclusión, en un futuro próximo, un panel de biomarcadores obtenidos de la forma menos invasiva posible tendrá potencia suficiente para diagnosticar el CG y sus lesiones premalignas en estadios más tempranos, mejorando la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes^{20,21}.

Estadaje

En el contexto del cáncer gástrico, la clasificación TNM (tumor, ganglio, metástasis) cumple un rol fundamental al evaluar la extensión del tumor basándose en sus características, la afectación de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia, lo que resulta crucial para una precisa determinación de la enfermedad. Simultáneamente, esta clasificación es esencial para la evaluación de las características celulares y el grado de diferenciación de las células malignas, lo que proporciona valiosa información sobre la agresividad de la enfermedad²². La clasificación del cáncer gástrico según el sistema TNM se presenta concisamente en la Tabla 1.

Tratamiento

Para el tratamiento del CG se debe tomar en cuenta el estadio del mismo, en base a ello se tienen distintas estrategias:

Resección quirúrgica

La cirugía juega un rol crucial como estrategia en el tratamiento del CG. La mejor oportunidad para realizar la cirugía es cuando el tumor es más sensible a la quimioterapia. Durante las últimas décadas, el desarrollo de dos nuevos métodos, la resección endoscópica y el acceso mínimamente invasivo, ha tenido un impacto significativo en la evolución de las estrategias de tratamiento. Sin embargo, es importante considerar la invasión tanto vertical como horizontal de los márgenes, así como la posibilidad de afectación ganglionar, para evitar verdaderos fracasos oncológicos. Los tratamientos estándar se centran en la resección endoscópica de la mucosa o, para los tipos diferenciados de adenocarcinoma gástrico sin hallazgos ulcerosos, preferiblemente en la disección endoscópica de la submucosa (DES). Tanto la resección endoscópica de la mucosa como la DES ofrecen resultados favorables a largo plazo^{23,24}.

Inicialmente, la cirugía laparoscópica para los CG se limitaba al tratamiento de los CG distales sin necesidad de gastrectomía completa ni linfadenectomía ampliada. Tanto la gastrectomía laparoscópica como la asistida por robot ofrecen resultados clínicos positivos equivalentes a las cirugías abiertas, con tasas más bajas de complicaciones postoperatorias. Los abordajes quirúrgicos limitados reducen la extensión de la disección ganglionar.²⁴

La terapia de conversión en CG es una aplicación de quimioterapia o radioterapia seguida de tratamiento quirúrgico en casos de CG originalmente irresecables o marginalmente resecables, cuya aplicación puede ser de gran importancia, especialmente en casos de CG en estadios avanzados. La resección quirúrgica integral con linfadenectomía D2 sigue constituyendo la principal estrategia de tratamiento destinada a la curación del CG. La continuación de la quimioterapia suele ser crucial después de la resección, previniendo eventos

Tabla 1. Estadificación resumida del Cáncer Gástrico. (Obtenida de: Mithany et al, 2024)

Estadio	Tumor (T)	Nódulos linfáticos (N)	Metástasis (M)
0	Tis: Carcinoma in situ (limitado a la mucosa)	N/A	M0: No metástasis a distancia
I	T1: Tumor invade lámina propia o submucosa T2: Invade muscular propia T3: Invade más allá de la muscular propia	N0: No involucra nódulos linfáticos regionales	M0: No metástasis a distancia
IIA	T1: Tumor invade lámina propia o submucosa T2: Invade muscular propia T3: Invade más allá de la muscular propia	N1: Involucra 1 – 2 ganglios linfáticos regionales	M0: No metástasis a distancia
IIB	T1: Tumor invade lámina propia o submucosa T2: Invade muscular propia T3: Invade más allá de la muscular propia T4a: Penetra serosa (peritoneo visceral)	N2: Involucra 3 – 6 ganglios linfáticos regionales	M0: No metástasis a distancia
IIC	T4a: Penetra serosa (peritoneo visceral)	N1: Involucra 1 – 2 ganglios linfáticos regionales N2: Involucra 3 – 6 ganglios linfáticos regionales	M0: No metástasis a distancia
IIIA	T4a: Penetra serosa (peritoneo visceral) T4b: Invade estructuras adyacentes (ej. hígado, bazo)	N3: Involucra 7 o más ganglios linfáticos regionales	M0: No metástasis a distancia
IIIB	T4b: Invade estructuras adyacentes (ej. hígado, bazo)	Cualquier N	M0: No metástasis a distancia
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1: Metástasis a distancia

adversos. Después de la gastrectomía subtotal, a menudo se emplean varios métodos de reconstrucción, como la gastroduodenostomía Billroth I, la gastroyeyunostomía Billroth II, la gastroyeyunostomía en Y de Roux y la interposición yeyunal^{24,25}.

Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante se recomienda para pacientes sometidos a cirugía primaria y que tienen enfermedad en estadio II o III debido a la mejora en la supervivencia demostrada por varios ensayos clínicos, particularmente en pacientes asiáticos^{26,27}. En las últimas décadas, se han llevado a cabo múltiples ensayos de fase III para considerar el potencial de la quimioterapia adyuvante frente a la cirugía; sin embargo, no se han observado resultados consistentes, por ejemplo, el ensayo multicéntrico de fase III CLASSIC realizado en Corea del Sur, China y Taiwán comparó la cirugía D2 inicial seguida de quimioterapia adyuvante CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) versus la gastrectomía D2 sola en pacientes con cáncer gástrico en estadio II-III B. La quimioterapia adyuvante con CAPOX mejoró significativamente tanto la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (68% vs. 53 %; HR 0,58; IC 95 %, 0,47 a 0,72; P < 0,0001) como la supervivencia promedio (78 % vs. 69 %; HR 0,66; IC 95 %, 0,51 a 0,85; P = 0,0015) en comparación con la cirugía sola²⁸.

Hoy en día, está claro que la quimioterapia adyuvante aporta un beneficio de supervivencia en CG radicalmente resecados para estadio ≥ T2 o N+. La quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía también se recomienda encarecidamente en casos de CG metastásicos limitados. Lo que también es crucial al aplicar la quimioterapia neoadyuvante

es el genotipo del CG, que además podría constituir un factor pronóstico o predictivo del resultado clínico²⁷.

Quimioterapia neo-adyuvante

En las últimas décadas, se ha enfatizado la importancia de administrar quimioterapia antes de la cirugía para tratar el cáncer gástrico, de unión gastroesofágica y el adenocarcinoma de esófago inferior. En diversas regiones de Europa, estudios aleatorios como MAGIC y FFCD9703 han respaldado la quimioterapia perioperatoria. Además, se ha demostrado que la terapia preoperatoria con 5-fluorouracilo y cisplatino mejora significativamente la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago y esófago inferior. La radioterapia, combinada frecuentemente con quimioterapia (quimiorradiación), es otra opción de tratamiento para manejar el cáncer de estómago. Tanto la quimiorradioterapia neoadyuvante como la quimioterapia neoadyuvante han demostrado mejorar de manera significativa los resultados clínicos en pacientes con cáncer gástrico resecable y han mostrado una eficacia similar²⁹.

Terapias dirigidas

Las opciones terapéuticas para el cáncer gástrico se basan en las características moleculares del tumor, y abarcan el uso de ramucirumab y trastuzumab, dirigidos a VEGFR2 y HER2 respectivamente. La heterogeneidad genotípica y fenotípica de HER2 en el cáncer gástrico puede afectar la precisión de las pruebas²⁹. Estudios han demostrado la eficacia de trastuzumab en combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado y HER2 positivo. Además, pertuzumab, otro anticuerpo monoclonal contra

HER2, interviene en la interacción de HER2 con miembros de la familia EGFR³⁰.

Por otro lado, se ha identificado que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se encuentra amplificado en aproximadamente el 5% de los casos de cáncer gástrico, lo que se asocia con un pronóstico desfavorable. Estudios han observado una correlación positiva entre la sobreexpresión de EGFR y la respuesta al tratamiento con cetuximab. En un ensayo de fase II que evaluó la combinación de cetuximab con oxaliplatino/leucovorina/5-fluorouracilo, se evidenció una dependencia entre un mayor número de copias de EGFR y la supervivencia general de los pacientes³¹.

La señalización VEGF/VEGFR2 es vital en la angiogénesis tumoral. En los casos de CG, los niveles séricos y el estado de VEGF se relacionan con estadios avanzados y un mal pronóstico. Ramucirumab, un mAb VEGFR-2, fue evaluado en el estudio “REGARD” como terapia de segunda línea en tumores gastroesofágicos avanzados irresecables. El estudio de fase III “RAINBOW” demostró que la combinación de paclitaxel y ramucirumab aumenta significativamente la supervivencia en casos de CG metastásico progresados después de primera línea de quimioterapia³².

Finalmente, el receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR-2) se sobreexpresa en aproximadamente el 10% de los tumores gástricos y su amplificación se relaciona con la invasión linfática y el mal pronóstico. Se están realizando ensayos clínicos en los que

los pacientes seleccionados para la amplificación de FGFR2 son tratados con inhibidores, como el dovitinib³³.

En la Figura 2 se detalla un algoritmo del tratamiento del cáncer gástrico sin metástasis a distancia.

Pronóstico

Las tasas de supervivencia asociadas con el cáncer gástrico exhiben una variación considerable que depende de varios determinantes, que abarcan el estadio en el momento del diagnóstico, la ubicación anatómica del tumor y la salud general del paciente. Las tasas de supervivencia se expresan habitualmente como el porcentaje de individuos que sobreviven durante un período específico después del diagnóstico. Es esencial reconocer que las tasas de supervivencia representan estimaciones basadas en datos históricos y pueden no reflejar necesariamente resultados individuales³³. La Tabla 2 resume la tasa de supervivencia a cinco años por estadios del cáncer gástrico.

Conclusiones

El cáncer gástrico es una enfermedad maligna con un pronóstico predominantemente desfavorable a largo plazo, en su mayoría relacionado con factores ambientales de riesgo.

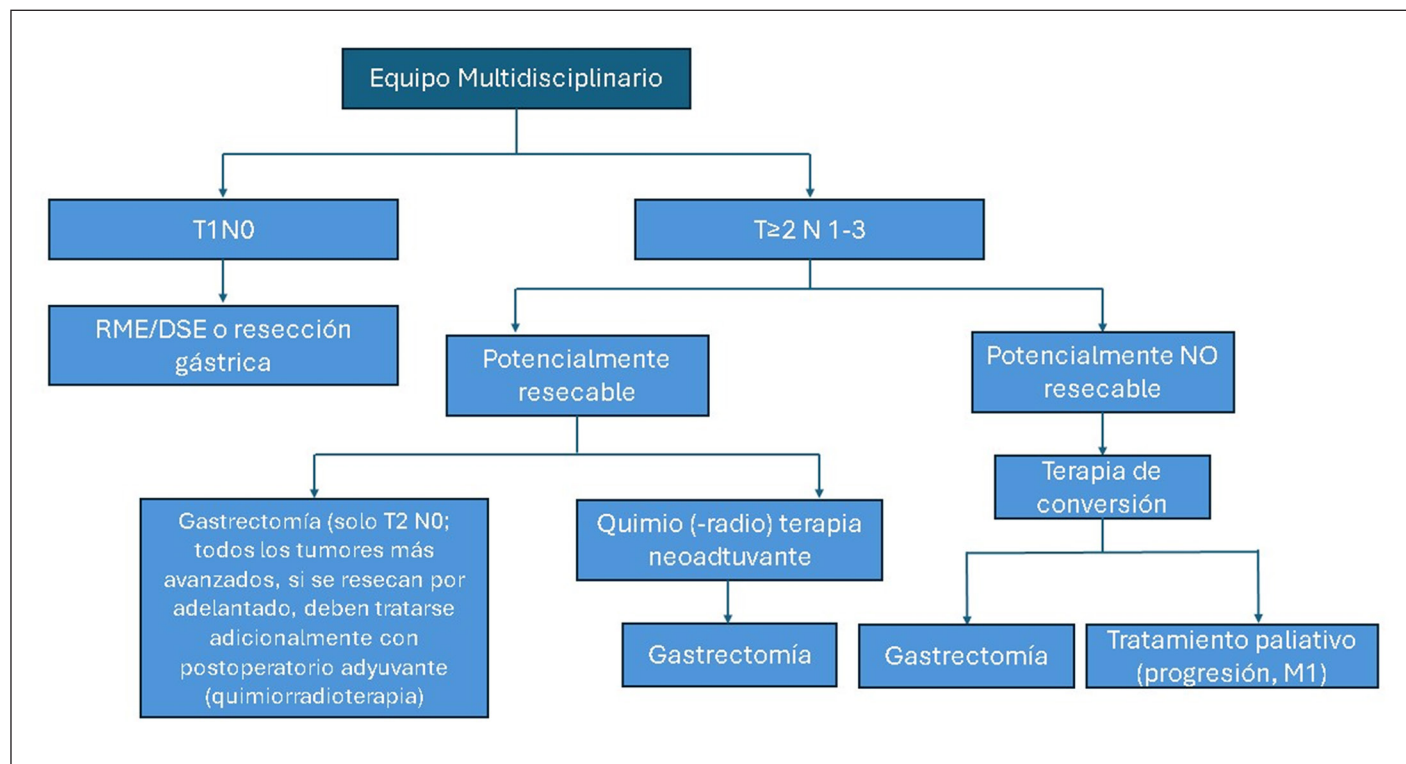


Figura 2. Algoritmo de manejo para pacientes con cáncer gástrico sin metástasis a distancia (Obtenido de: Sitarz et al, 2018). RME: Resección mucosa endoscópica, DSE: Disección submucosa endoscópica.

Tabla 2. Tasa de supervivencia a 5 años por etapas

Estadio	Descripción	Tasa de supervivencia a 5 años
Estadio 0	Tis, N0, M0 (Muy temprano, localizado)	90 – 95 %
Estadio I	T1-2, N0, M0 (Localizado, infiltración más profunda)	70 – 85 %
Estadio II	T1-2, N1-2, M0 o T3, N0-1, M0 (localizado, compromiso de nódulos linfáticos)	30 – 70 %
Estadio III	T4, N0-2, M0 o T1-3, N2-3, M0 (más avanzado, compromiso significativo de nódulos linfáticos)	20 – 40 %
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1 (metastásico, diseminación a distancia)	Menos de 5 %

Medidas preventivas han llevado a una disminución en su incidencia, pero se recomienda un programa de vigilancia para ciertos pacientes con alto riesgo. El tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario considerando el estadio del tumor, el estado funcional del paciente y las opciones técnicas disponibles, usualmente incluyendo cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las instituciones a las cuales pertenecen.

Referencias

- Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 4;21(11):4012. doi: 10.3390/ijms21114012.
- Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, Wang JH, Guo L, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2023 Apr 28;29(16):2452-2468. doi: 10.3748/wjg.v29.i16.2452.
- Cárdenas C, Cárdenas JC, Játiva J. Cáncer Gástrico: una revisión bibliográfica. *Revista Científica Dom Cien* ISSN: 2477-8818. Vol 7, núm. 1, Enero-Marzo 2021, pp. 338-354. <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i1.1646>
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
- Carneiro F. Familial and hereditary gastric cancer, an overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022 Jun-Aug;58-59:101800. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101800. Epub 2022 May 4.
- Bubnovskaya, L., & Osinsky, D. Tumor microenvironment and metabolic factors: contribution to gastric cancer. *Experimental Oncology*, 42(1), 2–10. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol42-no-1.14056>
- Liatsos C, Papaefthymiou A, Kyriakos N, Galanopoulos M, Doulberis M, et al. *Helicobacter pylori*, gastric microbiota and gastric cancer relationship: Unrolling the tangle. *World J Gastrointest Oncol.* 2022 May 15;14(5):959-972. doi: 10.4251/wjgo.v14.i5.959.
- Zeng Y, Jin RU. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022 Nov;86(Pt 3):566-582. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.12.004. Epub 2021 Dec 18.
- Iwu, C.D.; Iwu-Jaja, C.J. Gastric Cancer Epidemiology: Current Trend and Future Direction. *Hygiene* 2023, 3, 256-268. <https://doi.org/10.3390/hygiene3030019>
- Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
- Surveillance E, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Stomach Cancer. In: National Cancer Institute. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
- Aziz S, Rasheed F, Akhter TS, Zahra R, König S. Microbial Proteins in Stomach Biopsies Associated with Gastritis, Ulcer, and Gastric Cancer. *Molecules.* 2022 Aug 24;27(17):5410. doi: 10.3390/molecules27175410.
- Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasiliou V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact.* 2021 Feb 25;336:109365. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109365.
- Mithany R H, Shahid M, Manasseh M, Talha M, Aslam S, et al. Gastric Cancer: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* 16(3): e55902. DOI 10.7759/cureus.55902
- Chela H, Gandhi M, Hazique M, Ertugrul H, Dahip M, et al. Gastric Cancer: A Mini Review. *J Gastro Hepato.* ISSN:2435-1210- 2024. V10(10):1-10.
- Norwood DA, Montalvan-Sanchez E, Dominguez RL, Morgan DR. Gastric Cancer: Emerging Trends in Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Clin North Am.* 2022 Sep;51(3):501-518. doi: 10.1016/j.gtc.2022.05.001.
- Young E, Philpott H, Singh R. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: Current evidence and what the future may hold. *World J Gastroenterol.* 2021 Aug 21;27(31):5126-5151. doi: 10.3748/wjg.v27.i31.5126.
- Huang RJ, Hwang JH. Improving the Early Diagnosis of Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021 Jul;31(3):503-517. doi: 10.1016/j.giec.2021.03.005.
- Xia JY, Aadam AA. Advances in screening and detection of gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2022 Jun;125(7):1104-1109. doi: 10.1002/jso.26844.
- Matsuoka T, Yashiro M. Novel biomarkers for early detection of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2023 May 7;29(17):2515-2533. doi: 10.3748/wjg.v29.i17.2515.
- Herrera-Pariente C, Montori S, Llach J, Bofill A, Albeniz E, Moreira L. Biomarkers for Gastric Cancer Screening and Early Diagnosis. *Biomedicines.* 2021 Oct 12;9(10):1448. doi: 10.3390/biomedicines9101448.
- López Sala P, Leturia Etxeberria M, Inchausti Iguñiz E, Astiazaran Rodríguez A, Aguirre Oteiza MI, Zubizarreta Etxaniz M. Gastric adenocarcinoma: A review of the TNM classification system and ways of spreading. *Radiologia (Engl Ed).* 2023 Jan-Feb;65(1):66-80. doi: 10.1016/j.rxeng.2022.10.011.
- Wang FH, Zhang XT, Tang L, Wu Q, Cai MY, Li YF, et al. The Chinese

- Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023. *Cancer Commun (Lond)*. 2024 Jan;44(1):127-172. doi: 10.1002/cac2.12516.
24. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 Nov;36(6):525-529. doi: 10.1097/MOG.0000000000000679.
 25. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Dec;39(4):1179-1203. doi: 10.1007/s10555-020-09925-3.
 26. Stroobant EE, Strong VE. Advances in Gastric Cancer Surgical Management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2024 Jun;38(3):547-557. doi: 10.1016/j.hoc.2024.01.003.
 27. Takayama, T.; Tsuji, Y. Updated Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 6727. <https://doi.org/10.3390/jcm12216727>
 28. Noh, S.H.; Park, S.R.; Yang, H.-K.; Chung, H.C.; Chung, I.-J.; Kim, S.-W.; Kim, H.-H.; Choi, J.-H.; Kim, H.-K.; Yu, W.; et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014, 15, 1389–1396
 29. Hall CE, Maegawa F, Patel AD, Lin E. Management of Gastric Cancer. *Am Surg*. 2023 Jun;89(6):2713-2720. doi: 10.1177/00031348221148359.
 30. Kadowaki, S.; Masuishi, T.; Eto, T.; Narita, Y.; Taniguchi, H.; Ura, T.; Ando, M.; Tajika, M.; Niwa, Y.; Yatabe, Y.; et al. Depth of response predicts the clinical outcome of advanced HER2-positive gastric cancer to trastuzumab-based first-line chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2017, 80, 807–813.
 31. Wang, X.; Fu, R.; Hu, Y.; Du, H.; Li, S.; Liu, Y.; Zhang, L.; Ji, J. EGFR gene status predicts response and survival benefit in a preclinical gastric cancer trial treating patient-derived xenografts with cetuximab. *Oncol. Rep*. 2017, 38, 2387–2393
 32. De Vita, F.; Borg, C.; Farina, G.; Geva, R.; Carton, I.; Cuku, H.; Wei, R.; Muro, K. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: Subgroup analysis from RAINBOW study. *Future Oncol*. 2019, 15, 2723–2731
 33. Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol*. 2023 May 27;16(1):57. doi: 10.1186/s13045-023-01451-3.