



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TRATAMIENTO MULTIMODAL EN EL CÁNCER GÁSTRICO
HEREDITARIO

CABRERA RAMIREZ MARIA JOSE
MÉDICA

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TRATAMIENTO MULTIMODAL EN EL CÁNCER GÁSTRICO
HEREDITARIO

CABRERA RAMIREZ MARIA JOSE
MÉDICA

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

TRATAMIENTO MULTIMODAL EN EL CÁNCER GÁSTRICO HEREDITARIO

CABRERA RAMIREZ MARIA JOSE
MÉDICA

AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

MACHALA, 01 DE JULIO DE 2024

MACHALA
01 de julio de 2024

TRATAMIENTO MULTIMODAL EN EL CÁNCER GÁSTRICO HEREDITARIO

por María José Cabrera Ramírez

Fecha de entrega: 20-jun-2024 11:20p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2406113799

Nombre del archivo: TRATAMIENTO_MULTIMODAL_EN_EL_CANCER_GASTRICO_HEREDITARIO_1.pdf
(279.67K)

Total de palabras: 6856

Total de caracteres: 40543

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, CABRERA RAMIREZ MARIA JOSE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Tratamiento multimodal en el cáncer gástrico hereditario, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 01 de julio de 2024



CABRERA RAMIREZ MARIA JOSE
0706601234

Resumen

Introducción: El cáncer gástrico es una entidad con una elevada carga de mortalidad en la que se forman células anormales en el revestimiento del estómago. A nivel mundial tiene una incidencia mayor en hombres que en mujeres y aumenta con la edad, siendo más frecuente en personas que superan los 50 años, de tal forma que en Ecuador es el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres y el cuarto en mujeres, con una mortalidad del 81%. La comprensión de sus factores de riesgo, caracteres genéticos, marcadores moleculares y opciones de tratamiento es fundamental para el diagnóstico temprano y manejo efectivo. El tratamiento involucra una combinación de diferentes modalidades terapéuticas como cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas para mejorar los resultados en pacientes con esta enfermedad. **Objetivo:** Resumir las principales modalidades terapéuticas disponibles en la actualidad para los pacientes con sospecha de cáncer de estómago con implicación genética y hereditaria. **Metodología:** Es un estudio cualitativo de revisión bibliográfica, realizado a través de la compilación de información en revistas científicas indexadas de los últimos 5 años, en bases de datos certificadas como PubMed, Web of Science y Google Scholar y sitios web oficiales. **Conclusión:** El cáncer gástrico requiere un enfoque multidisciplinario e integral que combine varias modalidades terapéuticas para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. La cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia usadas de forma simultánea, han demostrado ser más efectivas que cualquier modalidad aislada.

Palabras claves

Cáncer gástrico, epidemiología, genética, estadificación, terapia

Fuente: DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud)

Abstract

Introduction: Gastric cancer is an entity with a high mortality burden in which abnormal cells form in the lining of the stomach. Worldwide, it has a higher incidence in men than in women and increases with age, being more common in people over 50 years of age, so that in Ecuador it is the second most common type of cancer in men and the fourth most common in women. , with a mortality of 81%. Understanding its risk factors, genetic characteristics, molecular markers and treatment options is essential for early diagnosis and effective management. Treatment involves a combination of different therapeutic modalities such as surgery, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapies to improve outcomes in patients with this disease. **Objective:** To summarize the main therapeutic modalities currently available for patients with suspected stomach cancer with genetic and hereditary involvement. **Methodology:** It is a qualitative bibliographic review study, carried out through the compilation of information in indexed scientific journals from the last 5 years, in certified databases such as PubMed, Web of Science and Google Scholar and official websites. **Conclusion:** Gastric cancer requires a multidisciplinary and comprehensive approach that combines several therapeutic modalities to improve survival and quality of life of patients. Surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapies and immunotherapy used simultaneously have been shown to be more effective than any isolated modality.

Key words

Gastric cancer, epidemiology, genetics, staging, therapy

Source: DeCS (Descriptors in Health Sciences)

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	4
DESARROLLO	6
Factores Genéticos	6
Clasificación histológica	8
Estadificación actual	8
• Estadio 0 (Carcinoma in Situ)	8
• Estadio I.....	9
• Estadio II.....	9
• Estadio III	10
• Estadio IV	11
Biomarcadores de uso clínico en el Cáncer Gástrico Hereditario	11
Modalidades Terapéuticas	12
Quimioterapia	13
Radioterapia	14
Terapia Biológica.....	14
Procedimientos por Obstrucción	15
Resección Quirúrgica.....	16
CONCLUSIÓN	18
BIBLIOGRAFÍA	19

INTRODUCCIÓN

El término “cáncer” (CA) hace referencia a un grupo de enfermedades en las que las células del cuerpo proliferan y crecen sin control, pasando de su estado de normalidad a estados de crecimiento neoplásico, y propagándose a otras partes del cuerpo; es decir, el CA ocurre cuando las células anormales sufren una división descontrolada¹.

Estas características que permiten tales modificaciones, abarcan su capacidad de señalización proliferativa sostenida, evadir los supresores de crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la multiplicación indefinida, inducir la angiogénesis, gran poder de invasión y metástasis, reprogramar el metabolismo celular y evitar su destrucción por parte del sistema inmune².

Es por esto que, el cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo, constituyendo la causa de muerte más frecuente, y el cáncer gástrico se encuentra entre los más importantes. En 2020, su abordaje diagnóstico y terapéutico se vio afectado negativamente por la pandemia por COVID-19, debido al cierre de instituciones de Salud y al temor de la población a la exposición al virus, resultando en retrasos en el diagnóstico y tratamiento que condujeron al aumento de casos de la enfermedad en etapa avanzada³.

Distintos son los factores que aumentan el riesgo de cáncer de estómago, y por ende, influyen en su elevada carga de morbilidad, entre ellas destaca la infección por *Helicobacter pylori* que generalmente aumenta la probabilidad de este tipo de cáncer en la porción media e inferior del estómago, mientras que la obesidad, el tabaquismo y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) aumentan su riesgo en la porción superior⁴.

Según la compilación estadística de cáncer GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), en el año 2022 se reportaron 19,9 millones de casos en todo el mundo, muchos de ellos detectados en etapas avanzadas; concentrándose en el continente asiático la gran mayoría, con 9.8 millones de afectados. Por su parte, América Latina reportó 1.5 millones de casos en ambos sexos, de los cuales, se estima que, aproximadamente 74 379 corresponden a cáncer gástrico. En cuanto a Ecuador, se registraron 30 mil casos totales, con un estimado de 2692 afectados por CA de estómago, siendo este el segundo tipo de cáncer más frecuente en el sexo masculino, y el cuarto en el sexo femenino⁵.

Lo más sorprendente de estos datos estadísticos, es que, del total de población afectada en el país por CA de estómago, cerca de 2 194 mueren por esta causa, representando el 81% en las tasas de mortalidad, con una sobrevivida en 5 años relativamente baja del 4.7%; siendo las tasas de supervivencia más bajas para las personas de raza negra que para las de raza blanca^{5,3}.

El año más reciente del cual se dispone de datos de incidencia y mortalidad es el 2023, donde se estima que habrá aproximadamente 1.9 millones de casos nuevos de cáncer, lo que equivale a unos 5.370 casos cada día en todo el mundo, de los cuales, 26 500 corresponderían a CA gástrico en ambos sexos. Sin embargo, pese a lo desalentador de estas cifras, la morbimortalidad por cáncer se podría disminuir mejorando la disponibilidad de información y el diagnóstico oportuno^{6,7}.

Por otra parte, entre un 1 y un 3 % del total de pacientes afectados por cáncer gástrico, tiene un origen genético, mientras que un 10% se heredan de manera familiar; es decir que, la genética influye directamente sobre el proceso de carcinogénesis, ya sea participando en la mutación de un gen (oncogenes), o de manera esporádica en la inactivación de genes supresores de tumores, y en el posterior crecimiento y replicación de las células malignas⁸.

De igual forma, existen una serie de síndromes genéticos conocidos que aumentan la probabilidad de padecer un cáncer de estómago, entre los que se encuentran el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers, Poliposis proximal del estómago, síndrome de Cowden, xeroderma pigmentoso, entre otros, lo que demuestra que el cáncer es más que una población de células que exhiben heterogeneidad genética^{8,1}.

Asimismo, por su relación genética, se encuentran diferentes biomarcadores de uso clínico disponibles para el CA gástrico, destacando entre ellos el CA19-9, CA72-4, HER2, receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR), factor de crecimiento vascular y endotelial (VEGF), estando estos 2 últimos, implicados mayormente con metástasis⁸.

Por ello, es de suma importancia en la práctica médica, conocer los aspectos genéticos y moleculares relacionados al CA gástrico, con la finalidad de dirigir correctamente la conducta diagnóstica, terapéutica y el seguimiento de los pacientes con sospecha de implicación genética asociada; no obstante, los temores sobre el tratamiento contra el cáncer condicionan la adherencia al mismo y constituyen un determinante de su detección temprana⁶.

Sin embargo, esto puede verse afectado aún más por los crecientes factores de riesgo asociados con la globalización, de tal manera que los esfuerzos para construir una infraestructura sostenible para la difusión de medidas de prevención del cáncer y las conductas de atención oncológica sugeridas ante la sospecha de CA de tipo hereditario, son fundamentales para el control mundial del cáncer⁹; por esta razón, la presente investigación busca resumir las principales modalidades terapéuticas disponibles en la actualidad para los pacientes con sospecha de cáncer de estómago con implicación genética y hereditaria.

DESARROLLO

El estómago es un órgano hueco en forma de “J” que ocupa la porción superior y central del abdomen, y forma parte del tubo digestivo; está constituido, a nivel histológico, por 3 capas: la mucosa, que es la capa más interna y donde se originan la gran mayoría de los tumores; la muscular y la serosa, siendo esta última la membrana externa que lo recubre¹⁰.

Factores Genéticos

A nivel genético, varios síndromes constituyen mutaciones que aumentan el riesgo de padecer este tipo de cáncer en la población, destacándose entre ellos:

Síndrome de Lynch: Es la forma hereditaria más común de cáncer colorrectal causado por mutaciones de la línea germinal en los genes que afectan la reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR), un proceso que corrige los errores que ocurren durante la duplicación de ADN; estos genes son *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*. Entre sus características fenotípicas destacan su alto potencial de riesgo para el desarrollo de tumores como el cáncer gástrico, de ovario, y otros tumores extracolónicos como el de intestino delgado, cerebro, piel y del tracto urinario^{11,12}.

Poliposis Adenomatosa familiar: Es una entidad nosológica hereditaria con un patrón autosómico dominante caracterizada por un defecto del gen *APC* localizado en el brazo largo del cromosoma 5q21, cuya manifestación es la aparición de múltiples pólipos sobre la mucosa del colón, duodeno y estómago; además de neoplasias del sistema nervioso central como meduloblastoma, tiroides, sistema hepatobiliar y glándulas suprarrenales. Diversos estudios actualmente, también señalan su asociación con mutaciones de *novo* que no guardan antecedente familiar alguno, lo que determina su negativo pronóstico¹³.

Síndrome de Peutz-Jeghers: Enfermedad autosómica dominante, relativamente rara, generada por mutaciones en el gen supresor de tumores “Serine/threonine kinase 11” (*STK11*); que se caracteriza por la formación de pólipos hamartomatosos en el revestimiento del tubo digestivo, y pigmentación mucocutánea en ciertas áreas de la piel, principalmente alrededor de la boca, los ojos y la nariz. Los afectados tienen una alta probabilidad de hasta 18 veces más que el resto de la población, para desarrollar cáncer gastrointestinal y otros tipos de cáncer, como los de mama, páncreas, ovario, pulmón o cuello uterino, siendo su riesgo de morir de un cáncer gastrointestinal, 13 veces mayor que el de cualquier otra ubicación¹⁴.

Síndrome de Cowden: Trastorno multisistémico autosómico dominante asociado a mutaciones de uno de los genes supresores tumorales que favorecen la apoptosis, e inhiben la invasión

celular (*PTEN*), que conlleva el sobrecrecimiento de numerosos tumores benignos llamados hamartomas en varias partes del cuerpo. Los individuos afectados tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de varios tumores desarrollar ciertos tipos de cáncer, como cáncer de mama, gástrico, de tiroides, y de endometrio¹⁵.

Xeroderma Pigmentoso: Entidad cutánea de origen genético que se hereda de forma autosómica recesiva causada por un defecto genético que determina la existencia de anomalías en la reparación del ADN, caracterizada por una gran sensibilidad a las radiaciones ultravioletas, provocando fotosensibilidad, cambios en la pigmentación cutánea, tumores en las áreas expuestas al sol y alteraciones en el sistema nervioso. Las células de estos pacientes no tienen la capacidad de reparar lesiones en la cadena de ADN debido a la pérdida de proteínas que participan en la escisión de nucleótidos, y cuya función es evitar daños en la cadena de ADN; es así que diversos estudios han señalado también su implicación en crecimientos neoplásicos de la vía gastrointestinal, por lo que las tasas de mortalidad son altas por el en edades tempranas¹⁶.

Actualmente, la epigenética ha permitido agrupar este gran espectro de síndromes y mutaciones relacionadas con el cáncer gástrico, en cuatro grandes subtipo, que son expuestos a continuación⁸:

- A. Tumores infectados por EBV (Epstein Barr virus), que expresan mutaciones en el gen *PIK3CA*, que da origen a una de las proteínas de la enzima PI3K, y con ello estimula la multiplicación de células cancerosas^{8,17}.
- B. Tumores con inestabilidad de microsatélite (TMI), que presentan mutaciones en el gen supresor de tumores *TP53*, mismo que da origen a una proteína que se encuentra implicada en el control de la división y destrucción celular, por lo que las células cancerosas se multiplican y se diseminan por el cuerpo sin control^{8,18}.
- C. Tumores genómicamente estables (TGE), que presentan mutaciones en el gen *CDHI*, asociado con un alto riesgo de presentación del cáncer a una edad temprana^{8,19}.
- D. Tumores con inestabilidad cromosómica (TIC), silenciadores del gen *MLH1*, que cumple un papel importante en el proceso de reparación del ADN, con la consiguiente acumulación de errores en la célula, lo que condiciona la multiplicación de células anormales y cancerosas^{8,20}.

Clasificación histológica

Desde el punto de vista histológico y utilizando la clasificación propuesta por Lauren, el cáncer gástrico se divide en 2 tipos, el intestinal y el difuso; el primero, es decir el de tipo intestinal, que incluye el adenocarcinoma tubular y el adenocarcinoma papilar, se asienta sobre todo en el antro y en la incisura gástrica, predomina en los hombres y en las personas de edad avanzada, y está caracterizado por un epitelio glandular con células semejantes a las columnares intestinales, de ahí su nombre, células con borde en cepillo y otras de aspecto globular que secretan mucina de tipo intestinal²¹.

Por otro lado, el tipo difuso, incluye el carcinoma indiferenciado y el carcinoma mucinoso, se encuentra en el cuerpo del estómago, ocurre por igual en todos los grupos de edad y sin distinción de sexo, y está formado por células pobremente unidas y delimitadas, que se disponen de manera individual o en pequeños grupos; muchas de las cuales contienen moco y se presentan como "células en anillo de sello"; adicionalmente, este tipo histológico tiene tendencia a producir metástasis, con una progresión más rápida y un pronóstico de vida mucho más pobre²¹.

Estadificación actual

Un "estadio" o "etapa" hace referencia a la extensión que ha alcanzado el cáncer en el cuerpo, que depende del tamaño o profundidad actual del tumor (T), la afectación de las cadenas ganglionares (N), en caso de existir, y la diseminación o metástasis hacia otros órganos o tejidos (M); por tal razón, el sistema de estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union for International Cancer Control (UICC), es el más aceptado en la actualidad²². Este sistema, en su 8va edición, clasifica el cáncer gástrico en 4 estadios:

- Estadio 0 (Carcinoma in Situ)

En esta etapa, se observan células de aspecto anormal (displasia de alto grado) en la mucosa del estómago (Tis); pero no hay propagación a los ganglios linfáticos (N0) ni a otros órganos o tejidos (M0)²³.

- Estadio I

Tabla 1. Estadio I de la Clasificación TNM para CA gástrico

Estadio	Agrupamiento	Descripción
IA	T1a, N0, M0	El tumor invadió la lámina propia o capa mucosa (T1a), pero no existe evidencia de afectación ganglionar regional (N0) ni enfermedad metastásica (M0).
IB	T1b, N1, M0	-El tumor ha invadido la submucosa (T1b), hay afectación de 1-2 ganglios linfáticos regionales (N1), pero no hay metástasis a otros sitios (M0) o,
	T2, N0, M0	-Existe invasión hacia la capa muscular o muscularis propia (T2), sin afectación ganglionar (N0) ni metástasis (M0).

Adaptado de: López P, Leturia M, Inchausti E, Astiazaran A, Aguirre M, Zubizarreta M. Adenocarcinoma gástrico: revisión del TNM y de las vías de diseminación. Revista de Radiología. 2023; 65: 66-80.

- Estadio II

Tabla 2. Estadio II de la Clasificación TNM para CA gástrico

Estadio	Agrupamiento	Descripción
IIA	T1, N2, M0	-El tumor creció e invadió la lámina propia, muscularis mucosa y submucosa (T1), se diseminó hasta 3 a 6 ganglios adyacentes (N2) pero no hay metástasis a otros sitios (M0).
	T2, N1, M0	-El cáncer ha alcanzado la muscularis propia (T2), se diseminó a 1 o 2 ganglios linfáticos (N1), pero no hay metástasis (M0).
	T3, N0, M0	-El cáncer ha avanzado hasta el tejido subseroso (T3), sin diseminación a ganglios linfáticos (N0), ni metástasis (M0).
IIB	T1, N3a, M0	-El cáncer se diseminó a la lámina propia, muscularis mucosa y submucosa (T1), alcanzó hasta 7 a 15 ganglios linfáticos (N3) y no hay metástasis a sitios contiguos (M0).
	T2, N2, M0	-Existe invasión del tumor hasta la capa muscular propia (T2), se diseminó hasta 3 a 6 ganglios linfáticos (N2), sin enfermedad metastásica (M0).
	T3, N1, M0	-El cáncer avanzó a la subserosa (T3), a 1 o 2 ganglios linfáticos (N1), y no hay metástasis (M0).

	T4a, N0, M0	-Ya existe invasión del tumor hacia la serosa (o también llamado peritoneo visceral) (T4a), sin afectación de ganglios linfáticos (N0) ni enfermedad metastásica (M0).
--	-------------	--

Adaptado de: López P, Leturia M, Inchausti E, Astiazaran A, Aguirre M, Zubizarreta M. Adenocarcinoma gástrico: revisión del TNM y de las vías de diseminación. Revista de Radiología. 2023; 65: 66-80.

- Estadio III

Tabla 3. Estadio III de la Clasificación TNM para CA gástrico

Estadio	Agrupamiento	Descripción
IIIA	T2, N3a, M0	-El tumor alcanzó la capa muscular propia (T2), hasta 7 a 15 ganglios (N3) y sin evidencia de metástasis (M0).
	T3, N2, M0	-Existe invasión del tejido subseroso (T3), de hasta 3 a 6 ganglios linfáticos (N2) y sin evidencia de enfermedad metastásica (M0).
	T4a, N1, M0	-El cáncer ha crecido hacia la serosa o peritoneo visceral (T4a), con afectación de 1 a 2 ganglios linfáticos regionales (N1) y sin metástasis (M0).
	T4a, N2, M0	-Existe diseminación hacia la capa serosa (T4a), abarcando de 3 a 6 ganglios linfáticos adyacentes (N2) y sin metástasis (M0).
	T4b, N0, M0	-El cáncer ha alcanzado otras estructuras adyacentes como el bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, parte posterior de la pared abdominal, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo (T4b), sin evidencia de compromiso de cadenas ganglionares (N0) y sin invasión a zonas distantes (M0).
IIIB	T2, N3b, M0	-El cáncer ha avanzado hasta la capa muscular, abarcando las capas más profundas (T2), se ha diseminado a 16 o más ganglios linfáticos (N3b), sin evidencia de metástasis (M0).
	T3, N3a, M0	-El tumor alcanzó la subserosa (T3), hasta 7 a 15 ganglios linfáticos adyacentes (N3a), y sin metástasis (M0).
	T4a, N3a, M0	-Ya existe invasión hacia la serosa (T4a), de 7 a 15 ganglios linfáticos (N3a) y sin enfermedad metastásica (M0).
	T4b, N2, M0	

		-El cáncer invadió órganos como el bazo, el colon, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared del abdomen, la glándula suprarrenal, el riñón, el intestino delgado o la parte posterior del abdomen (T4b), además se diseminó entre 3 a 6 ganglios (N2), pero no hay metástasis a distancia (M0).
IIIC	T3, N3b, M0	El cáncer ha crecido hacia la capa subserosa (T3), se ha propagado a 16 o más ganglios (N3b), y no hay metástasis a sitios distantes (M0).
	T4a, N3b, M0	-Hay invasión hacia la capa serosa (T4a), se ha propagado a 16 o más ganglios (N3b), y no hay metástasis a sitios distantes (M0).
	T4b, N3a, M0	-El cáncer invadió órganos como el bazo, el colon, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared del abdomen, la glándula suprarrenal, el riñón, el intestino delgado o la parte posterior del abdomen (T4b), ha alcanzado de 7 a 15 ganglios linfáticos (N3a), y no hay metástasis (M0).
	T4b, N3b, M0	- El cáncer ha alcanzado otras estructuras adyacentes como el bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, parte posterior de la pared abdominal, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo (T4b), ha alcanzado 16 o más ganglios linfáticos (N3b), y no hay metástasis (M0).

Adaptado de: López P, Leturia M, Inchausti E, Astiazaran A, Aguirre M, Zubizarreta M. Adenocarcinoma gástrico: revisión del TNM y de las vías de diseminación. Revista de Radiología. 2023; 65: 66-80.

- Estadio IV

En este estadio, el cáncer puede ocupar cualquier capa del revestimiento del estómago (T), con o sin afectación ganglionar linfática (N), pero ya existe metástasis a distancia: ganglios no regionales, extensión a otros órganos no contiguos y carcinomatosis peritoneal (M1)²².

Biomarcadores de uso clínico en el Cáncer Gástrico Hereditario

El uso de biomarcadores de manera clínica constituye la mejor herramienta para detectar, diagnosticar y tratar precozmente la existencia de procesos cancerígenos en el cuerpo, además de predecir la supervivencia, en personas aparentemente sanas o con determinados factores de riesgo por sus antecedentes heredo familiares, permitiendo determinar de una manera objetiva el proceso fisiológico o patológico que ocurre en el organismo²⁴. De esta manera, los

principales biomarcadores utilizados en el diagnóstico y monitoreo del cáncer gástrico, se resumen a continuación:

Receptor del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR*): Activa vías que participan en diversas actividades fisiológicas tales como la proliferación, migración, diferenciación, invasión, angiogénesis y supervivencia celular; por lo que juega un papel importante en mantener el equilibrio fisiológico normal del cuerpo humano, y su desregulación puede activar numerosas vías que conducen a la formación neoplásica²⁵.

Factor de crecimiento vascular y endotelial (*VEGF*): Es un mediador mitogénico, angiogénico y potente estimulador de la permeabilidad vascular, así como una molécula clave en la proliferación de las células endoteliales; razón por la que su inhibición, favorece la proliferación de células neoplásicas, su progresión hacia el tumor, y posterior metástasis hacia otros órganos y tejidos⁸.

CA19-9: Biomarcador que tanto células normales como malignas liberan en la sangre; por lo que su concentración se suele utilizar para verificar si el tratamiento dirigido contra un proceso neoplásico, en este caso el CA gástrico, está funcionando, o si un cáncer que previamente se encontraba en remisión, volvió²⁶.

CA72-4: Es uno de los mejores biomarcadores para el cáncer gástrico, no sólo por su capacidad en el diagnóstico y seguimiento, sino también por su excelente especificidad, puesto que es una proteína de alto peso molecular semejante a la mucina. Las evaluaciones longitudinales en diferentes individuos con enfermedades malignas gástricas, demostraron que elevaciones significativas de los niveles séricos de CA 72-4 pueden predecir la recurrencia del cáncer⁸.

HER2: Es el biomarcador molecular mayormente disponible para pacientes con CA gástrico en la práctica clínica; relacionado íntimamente con numerosas células cancerosas que producen cantidades anormales del HER2, como las del cáncer de mama, ovario, vejiga, esófago, páncreas y estómago, lo que hace posible la proliferación, multiplicación y diseminación rápida hacia otros tejidos del cuerpo²⁷.

Modalidades Terapéuticas

El mejor conocimiento de la biología genética y molecular del cáncer gástrico ha permitido que el tratamiento actual para esta enfermedad sea individualizado, multidisciplinario y multimodal; de tal modo que la terapia elegida asegure, dentro de lo posible, la curación de la enfermedad o mejoramiento clínico del paciente, con la menor invasión posible. Sin embargo,

varios estudios concluyen que la cirugía radical sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento del cáncer gástrico en fases avanzadas de la enfermedad. Por esta razón, estos pacientes reciben un seguimiento médico que incluye múltiples especialistas, entre ellos genetistas, cirujanos, oncólogos clínicos, gastroenterólogos, psicólogos, e imagenólogos⁸.

Las principales modalidades de tratamiento en el CA gástrico incluyen:

Quimioterapia

En la quimioterapia, se usan medicamentos, vía venosa o vía oral, para interrumpir la formación de procesos neoplásicos, ya sea mediante la destrucción del tumor, o al impedir su proliferación, de modo que estos medicamentos son útiles ya que, al entrar al torrente sanguíneo, alcanzan todas las partes del cuerpo, lo que hace que esta modalidad terapéutica sea útil aun cuando el cáncer se ha diseminado a tejidos fuera de su lugar de origen. En el cáncer gástrico, la quimioterapia se puede emplear de dos maneras²⁸:

- Como tratamiento **neoadyuvante** (antes del procedimiento quirúrgico), con la finalidad de reducir las dimensiones del tumor, y con esto, facilitar la cirugía; además, diversos estudios han concluido que puede evitar la recurrencia del CA gástrico y con esto, incrementar la sobrevivencia de los pacientes afectados por esta enfermedad; es así que, para etapas tempranas de la enfermedad, esta modalidad constituye una de las opciones de tratamiento convencional²⁹.
- Como tratamiento **adyuvante** (después de la cirugía), su objetivo es destruir cualquier célula cancerosa que no haya sido destruida previamente, evitando de igual manera, las recidivas o recurrencias del cáncer²⁹.
- También es muy frecuente que la quimioterapia se administre de manera simultánea con radioterapia después de la cirugía para el cáncer gástrico. A esta combinación se le llama **quimiorradiación**, siendo principalmente útil para procesos cancerosos que no pueden ser eliminados únicamente de forma completa mediante cirugía²⁹.

Los medicamentos utilizados en la quimioterapia del cáncer gástrico incluyen los siguientes²⁸:

- Capecitabina
- Cisplatino
- Docetaxel

- Doxorubicina
- Epirubicina
- Fluorouracilo (5-FU)
- Leucovorina
- Oxaliplatino, entre otros.

Radioterapia

Hace referencia a la terapia que usa radiación para destruir las células malignas o impedir su multiplicación; en el caso del CA gástrico, la radiación usada se conoce con el nombre de “haz externo”, donde la radioterapia es emitida desde el exterior del cuerpo por medio de una máquina, y dirigida hacia el área que se encuentra afectada por el proceso neoplásico. La ventaja de esta modalidad es que el uso de dichas máquinas y técnicas especiales sirve para enfocar la radiación a la zona afectada por el cáncer, y no dañar los tejidos normales circundantes²⁸.

Cuando se utiliza la quimiorradiación, los pacientes pueden presentar mayor cantidad de consecuencias adversas que con cada una de las modalidades de forma aislada, presentando incluso disfagia tanto para sólidos como para líquidos; por lo que suelen requerir alimentación enteral durante el tratamiento²⁹.

Terapia Biológica

El objetivo de la terapia biológica es promover la defensa del sistema inmunitario ante agentes extraños y con esto, destruir las células cancerosas, ya sea por inducción de un ataque directo a dichas células malignas o bloqueando las señales celulares que éstas utilizan para evadir la respuesta del sistema inmune²⁸. Entre estas terapias destacan:

- ***Inmunoterapia***

La inmunoterapia hace referencia a la utilización de medicinas que ayuden al sistema inmunológico a destruir las células cancerosas; medicamentos que se conocen como inhibidores de puestos de control inmunitarios; mismos que deben su nombre a los “puestos de control”, que son moléculas que pueden ser activadas o desactivadas por el sistema inmune para desencadenar una respuesta inmunitaria, siendo estas moléculas, las que, en ocasiones, las células malignas utilizan para evitar ser atacadas³⁰.

Los medicamentos de inmunoterapia que se usan para el cáncer gástrico son los Inhibidores de la PD-1, una proteína en los linfocitos T, que en condiciones normales ayuda a evitar que estas células ataquen a células normales del cuerpo, y al bloquearla, refuerzan la respuesta inmunitaria contra las células malignas, lo que puede ayudar a reducir el tamaño de los tumores; entre estos medicamentos se incluyen³⁰:

- *Nivolumab*, que se puede utilizar en estadios avanzados de la enfermedad, junto con la quimioterapia; y *pembrolizumab*, que generalmente se usa en pacientes con cáncer avanzado y que no hayan sido beneficiados por otros tratamientos, debido a una alta carga tumoral, un alto nivel inestabilidad en las células cancerosas, o en pacientes con mutación del HER2, como parte del tratamiento inicial de manera simultánea con la quimioterapia³⁰.

- ***Terapia dirigida con Anticuerpos Monoclonales***

Esta modalidad de tratamiento utiliza medicamentos que, de manera específica, actúan sobre las proteínas que permiten la replicación y multiplicación de las células cancerosas, y con ello, las identifican y atacan, deteniendo su crecimiento al generar interferencia en las señales que estas células reciben para replicarse y/o multiplicarse; frenando la angiogénesis, proceso primordial para el crecimiento de los tumores; combinándose con sustancias de la quimiorradiación para potenciar su actividad tumorolítica, o privando a las células cancerosas de las hormonas que obligatoriamente requieren para diseminarse³¹.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas elaboradas artificialmente con la finalidad de unirse a los receptores diana dentro de las células malignas, marcándolas para promover la destrucción por parte del sistema inmunitario, o a su vez, forzarlas a que se autodestruyan³¹.

Los anticuerpos monoclonales que se usan en la terapia contra el cáncer gástrico son dirigidos a pacientes en los que se detecta una diana para la que existe un medicamento específico, destacándose los siguientes²⁸:

- Ramucirumab, se administra de forma intravenosa cada 2 semanas.
- Trastuzumab, se administra una vez cada 2 o 3 semanas junto a la quimioterapia.

Procedimientos por Obstrucción

En los casos en los que el proceso tumoral bloquea el tránsito gastrointestinal del paciente, se opta por una descompresión por medio de 2 procedimientos:

- ***Colocación de una endoprótesis luminal***

Este procedimiento consiste en la colocación de un stent o prótesis interna desde el esófago hasta el estómago, o desde el estómago hacia el intestino delgado, indicado en situaciones en las que el tumor obstruye la porción superior o inferior del estómago, para que el paciente pueda continuar con un tránsito gastrointestinal normal²⁸.

- ***Terapia láser endoluminal***

De manera semejante, durante este procedimiento se utiliza un tubo delgado que tiene un láser incorporado en su luz, conocido como endoscopio, mismo que permite cortar y disecar, para liberar la obstrucción del tubo digestivo y permitir con esto, la restitución de la motilidad intestinal²⁸.

Resección Quirúrgica

La cirugía total o subtotal, con o sin extirpación de ganglios linfáticos adyacentes, y combinada o utilizada de manera aislada es, a menudo, el principal tratamiento en el cáncer gástrico.

Cirugía Profiláctica

Varios estudios revelan que los pacientes afectados por una mutación del gen CDH1 que cursen entre los 18 y 40 años, o con edades fuera de estos rangos, pero con antecedentes familiares claros de CA gástrico, son un grupo con indicación de cirugía profiláctica: una gastrectomía sin linfadenectomía y seguimiento endoscópico entre 1 a 2 veces al año⁸.

Por otro lado, los pacientes que presentan los síndromes mencionados con anterioridad, que constituyen un elevado riesgo de padecer este tipo de cáncer, deberían realizarse de manera periódica cada 2 o 3 años, endoscopias digestivas altas que incluyan también duodeno y yeyuno, a partir de los 25 años de edad⁸.

Gastrectomía

La gastrectomía con vaciamiento ganglionar es una cirugía para extirpar una parte del estómago (gastrectomía subtotal) o en su totalidad (gastrectomía total), y constituye el pilar fundamental del tratamiento para el cáncer gástrico hereditario, demostrando ser factible y segura para pacientes con adenocarcinoma gástrico en estadios tempranos o avanzados^{28,32}.

Desde el punto de vista oncológico, se ha demostrado que las técnicas mínimamente invasivas o procedimientos laparoscópicos convencionales, brindan resultados muy similares a los

procedimientos abiertos, con un menor número de complicaciones como hemorragias, menor dolor y una recuperación más rápida³².

- La gastrectomía subtotal o parcial permite la resección de la parte del estómago afectada por el cáncer, los ganglios linfáticos regionales y segmentos de tejido u órganos contiguos al proceso tumoral²⁸.
- La gastrectomía total o completa, por su parte, permite la resección de todo el estómago, los ganglios linfáticos cercanos y partes de otros órganos contiguos al tumor, con la consiguiente reconexión del tracto digestivo (de esófago a intestino delgado) que permita el restablecimiento del tránsito intestinal en el paciente afectado²⁸.

Gastroyeyunostomía

La gastroyeyunostomía se considera un procedimiento alternativo en casos de cáncer recurrente, siendo el procedimiento paliativo más utilizado en casos de obstrucción gastroduodenal producto de un cáncer gástrico irresecable situado en la porción distal del estómago; durante el cual se extirpa la parte del estómago afectado por el cáncer que obstruye la conexión con el intestino delgado; posterior a lo cual se realiza una anastomosis gastroyeyunal, es decir, conecta el remanente del estómago con el yeyuno, para que continúe el tránsito gastrointestinal²⁸.

Generalmente, este tipo de resección se realiza antecólica, con una boca anastomótica amplia; para ello, se secciona parcialmente el estómago en su porción distal, con ascenso del yeyuno proximal y luego anastomosis gastroyeyunal, ayudando de esta manera al vaciamiento gástrico hacia dicha asa yeyunal. Esta técnica se conoce como Gastroyeyunostomía Billroth II, modificada por Moynihan o Balfour³³.

CONCLUSIÓN

El cáncer gástrico es la entidad neoplásica más frecuente a nivel del tracto digestivo, y constituye un gran problema de salud pública a nivel mundial debido a sus altas tasas de morbimortalidad, consolidándose como una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. Sin embargo, las tasas de incidencia en los últimos años han disminuido debido a la modificación de determinados factores de riesgo como la disminución del hábito tabáquico y mejoramiento de la dieta, pero, ante todo, está relacionado con el diagnóstico temprano de la enfermedad y su tratamiento oportuno, debido a una mejor información por parte de la población, sobre todo en aquellos casos con una fuerte asociación heredofamiliar.

Se ha demostrado que ciertas condiciones genéticas se asocian con un riesgo más alto de padecer cáncer, principalmente mutaciones asociadas a genes específicos presentes en enfermedades complejas colónicas y del tubo gastrointestinal como el síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers, o incluso enfermedades cutáneas como el xeroderma pigmentoso; entidades que para su detección en la práctica clínica, utilizan marcadores tumorales específicos como *FGFR*, *VEGF*, *CA19-9*, *HER2* entre otros, siendo este último el mayormente utilizado en nuestro medio.

La estadificación TNM de la AJCC actualizada para el CA gástrico clasifica a la enfermedad en 4 estadios, que abarcan desde patología localizada, localmente avanzada y enfermedad metastásica, por ende, existen múltiples modalidades terapéuticas para frenar el proceso tumoral; para la enfermedad localizada, se usan las modalidades menos invasivas, como el manejo endoscópico con colocación de endoprótesis o stent, o la realización de una gastrectomía parcial o total con o sin linfadenectomía regional, estas intervenciones tienen una supervivencia del 70 % en la mayoría de estos casos. Para la enfermedad localmente avanzada, que son aquellos estadios más adelantados para TN, pero sin metástasis, se puede recurrir a métodos más agresivos como la realización de cirugía potencializada con tratamiento adyuvante con quimiorradiación o terapia dirigida. Finalmente, para los casos en los que el CA ya ha hecho metástasis a otros sitios distantes, la intención de la modalidad de tratamiento es paliativa más que curativa, pues en la mayoría de los casos se trata de pacientes con enfermedad irresecable o con fracasos previos para otras intervenciones curativas; en estos casos, la base del tratamiento es la quimioterapia con fármacos en monoterapia que ayuden a potenciar el sistema inmune para reducir el tamaño del tumor y mejorar las condiciones de vida del paciente, más sin embargo, el cáncer no suele desaparecer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown J, Amend S, Austin R, Gatenby R, Hammarlund E, Pienta K. Updating the Definition of Cancer. *Mol Cancer Res.* 2023 November; 21(11): 1142-7.
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
2. American Association for Cancer Research. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022 November 18; 12(1): 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
3. Siegel R, Miller K, Fuchs H, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;(72): 7-33.
<https://doi.org/10.3322/caac.21708>
4. Instituto Nacional de Cáncer. Causas y factores de riesgo del cáncer de estómago. [Internet].; 2023 [cited 2024 Junio 9. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/causas-factores-riesgo>.
5. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. [Internet].; 2022 [cited 2024 Junio 3. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/en>.
6. Murillo A, Chamizo H. Análisis espacial de mortalidad por cáncer de próstata y su relación con el acceso geográfico a los servicios de salud por cantón en Costa Rica, 2010-2016. *RGAC.* 2024 Junio;(72): 35-58. <https://doi.org/10.15359/rgac.72-1.1>
7. Siegel R, Miller K, Sandeep N, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 October;(73): 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
8. Aguirre R, Serra M. Implicaciones genéticas y de la biología molecular en el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. *Finlay.* 2021; 11(2): 189-199. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/952/1978>
9. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 February 4; 71(3): 209-249.
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>
10. Grávalos C, Fernández A. Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM]. [Internet].; 2022 [cited 2024 Junio 09. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago>.
11. Instituto Nacional del Cáncer. Síndrome de Lynch. [Internet]. [cited 2024 Junio 9. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sindrome-de-lynch>.

12. Carrera V, Arroyo V, Insuasti N, Vásquez P. Síndrome de Lynch. RECIAMUC. 2021 Agosto; 5(3): 123-131. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.\(3\).agosto.2021.123-131](https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.(3).agosto.2021.123-131)
13. Duval A, Fernández J. Poliposis adenomatosa familiar y prevención del cáncer colorrectal: reporte de un caso. Rev Colomb Gastroenterol. 2019; 34(2): 211-6. <https://doi.org/10.22516/25007440.239>
14. Castillo G, Ojeda J. Aspectos generales del Síndrome de Peutz-Jeghers. CEDAMAZ. 2019 Junio; 9(1): 49-52. Disponible en: <https://revistas.unl.edu.ec/index.php/cedamaz/article/view/703/650>
15. Instituto Nacional del Cáncer. Síndrome de Cowden. [Internet]. [cited 2024 Junio 9. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13194/sindrome-de-cowden>.
16. Peiger B, Ruglas K, Alas C, Molina C, Juárez L, Turcios V, et al. Xeroderma pigmentoso. Dermatol Rev Mex. 2020; 64(5): 635-8. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/xeroderma-pigmentoso/>
17. Instituto Nacional del Cáncer. Gen PIK3CA. [Internet]. [cited 2024 Junio 9. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gen-pik3ca>.
18. Instituto Nacional del Cáncer. Gen TP53. [Internet]. [cited 2024 Junio 9. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gen-tp53>.
19. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer gástrico difuso hereditario. [Internet]. [cited 2024 Junio 9. Disponible en: <https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/espanol/tumores-raros/tumores-raros-aparato-digestivo/cancer-gastrico-difuso-hereditario>.
20. Instituto Nacional del Cáncer. Gen MLH1. [Internet]. [cited 2024 Junio 9. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gen-mlh1>.
21. Muñoz R, Martínez P, Paullán V, Rodríguez G. Caracterización clínica, histológica y endoscópica del cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades Dr. Albert Gilbert Pontón, Ecuador. Rev Colomb Gastroenterol. 2021 Junio; 36(2): 163-171. <https://doi.org/10.22516/25007440.558>
22. López P, Leturia M, Inchausti E, Astiazaran A, Aguirre M, Zubizarreta M. Adenocarcinoma gástrico: revisión del TNM y de las vías de diseminación. Radiología. 2023; 65: 66-80. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2022.10.00>
23. Instituto Nacional del Cáncer. Estadios del cáncer de estómago. [Internet].; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/estadios>.

24. Camacho M, Leandro L, Mendoza M, Meza N, Montero F. Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer. *Tecnología en Marcha*. 2023 Abril-Junio; 36(2): 109-117. <https://doi.org/10.18845/tm.v36i2.6002>
25. Liu Q, Huang J, Yan W, Liu Z, Liu S, Fang W. FGFR families: biological functions and therapeutic interventions in tumors. *MedComm*. 2023 August; 4(5): 1-17. <https://doi.org/10.1002/mco2.367>
26. Instituto Nacional del Cáncer. Ensayo de CA 19-9. [Internet].; 2023 [cited 2024 Junio 11. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ensayo-de-ca-19-9>.
27. Instituto Nacional del Cáncer. HER2/neu. [Internet].; 2023 [cited 2024 Junio 11. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/her2-neu>.
28. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de estómago. [Internet].; 2023 [cited 2024 Junio 11. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/tratamiento>.
29. American Cancer Society. Quimioterapia para el cáncer de estómago. [Internet]. 2019 Febrero 27 [cited 2024 Junio 12]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-estomago/tratamiento/quimioterapia.html>
30. American Cancer Society. Inmunoterapia para el cáncer estómago. [Internet]. 2022 Febrero 11 [cited 2024 Junio 12]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-estomago/tratamiento/inmunoterapia.html>
31. Instituto Nacional del Cáncer. Terapia dirigida para tratar el cáncer. [Internet].; 2022 [cited 2024 Junio 16. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida>.
32. Pinilla R, Martín W, Facundo H, Manrique M, Guevara O, Herrera D, et al. Gastrectomía por cáncer gástrico: abordaje mínimamente invasivo. *Rev Colomb Cir*. 2021 Abril; 36: 446-456. <https://doi.org/10.30944/20117582.806>
33. Maldonado I, Feldman D, Sáez R, Rossi R, Varela C. Revisión de las principales cirugías digestivas altas y sus cambios anatómicos esperables en tomografía computada. Una guía para el radiólogo. Parte I. *Rev Chil Radiol*. 2022 Abril; 28(1): 2-11. <http://dx.doi.org/10.24875/rchrad.21000015>