

CANCER GASTRICO

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Neoplasia de origen epitelial que representa el 90%-95% de todas las neoplasias del estómago, es la segunda en cuanto a frecuencia y la primera en lo que respecta a mortalidad.

Epidemiología

La distribución del cáncer gástrico es muy variable, registrándose zonas de alta incidencia en países poco desarrollados, >70 casos/100.000 habitantes/año en Chile, China, Japón y Colombia. Existen áreas de baja incidencia: 10 casos/100.000 habitantes/año en Canadá, EE. UU. y Australia.

Etiología

Factores dietéticos y ambientales

Existe una gran relación entre la incidencia de cáncer gástrico y una dieta con elevado consumo de sal y pobre en frutas frescas y verduras, poco aporte de vitaminas A, C y E y micronutrientes (selenio), así como métodos de preservación con posible efecto cancerígeno, como los ahumados, salazones y encurtidos

También se ha relacionado el cáncer gástrico con la concentración de nitritos en la dieta y en el agua de consumo. Las bacterias presentes en la boca y estómago reducirían los nitritos a nitratos que pudieran dar lugar a la formación de nitrosamidas y nitrosaminas, de conocido efecto mutagénico y oncogénico. La hipoacidez gástrica, el déficit de vitaminas C y E y la contaminación bacteriana de los alimentos de baja calidad consumidos por las capas más pobres de la población actuarían favoreciendo este mecanismo.

Otros factores ambientales como el consumo de alcohol y tabaco no están bien relacionados con el desarrollo de cáncer gástrico. Tampoco se ha demostrado la aparición de adenocarcinoma de estómago tras la administración prolongada de medicación anti-secretora como antagonistas-H₂ o de inhibidores de la bomba de protones.

Mecanismos genéticos

El conocimiento de las alteraciones genéticas es todavía muy limi-

tado; incluyen desde aneuploidía en el DNA celular en un 70% de los casos, a pérdida de oncogenes supresores como el p53, APC, MCC y DCC. Con menor frecuencia se registra amplificación de oncogenes como el c-met, el k-sam en el cáncer difuso y el erb-B2 en el tipo intestinal. También se ha detectado mutación de otros oncogenes como los ras, siendo la inestabilidad microsatélite más frecuente en los cánceres poco diferenciados.

CANCER GÁSTRICO Y HELICOBACTER PYLORI

Patogenia

El desarrollo del cáncer gástrico es un proceso multifactorial, complejo y de larga evolución. La infección por *Helicobacter pylori*, junto a factores dietéticos, ambientales y genéticos favorecidos por un bajo nivel socioeconómico-sanitario, iniciarían la transformación de una mucosa normal en gastritis crónica. En sucesivas etapas se pasaría a la gastritis atrófica y en un porcentaje progresivamente decreciente de pacientes a la metaplasia intestinal, displasia y finalmente al adenocarcinoma gástrico.

Aspectos epidemiológicos de la relación *Helicobacter pylori*-cáncer gástrico

La infección por *H. pylori* está asociado con el desarrollo de gastritis crónica superficial de fondo y de antro en el 100% de los casos; el 60% de los sujetos infectados han adquirido la infección antes de los 10 años; llegando a colonizar la mucosa gástrica durante décadas, siendo la complicación más severa el cáncer gástrico. En zonas de alta incidencia de cáncer gástrico, se encontró una elevada prevalencia de anticuerpos contra el *H. pylori*. Se ha calculado un riesgo atribuible al *H. pylori* para el desarrollo de un cáncer gástrico del 35% al 60%. Esto significa que, teóricamente, la eliminación de la infección evitaría la posterior aparición del cáncer gástrico.

La infección por *H. pylori*, especialmente la contraída en los primeros años de la vida, es el sustrato histológico del proceso carcinogénico. Diversos estudios establecen la relación entre la

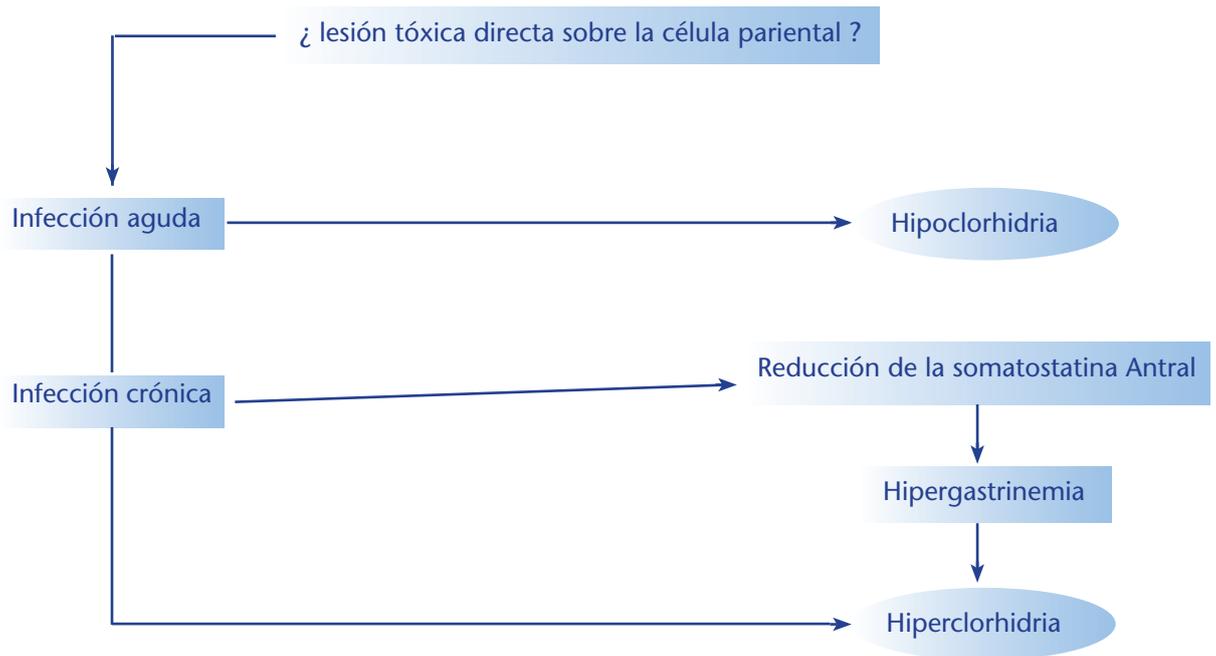
infección por *H. pylori* y el desarrollo posterior de cáncer gástrico, sobre todo de tipo intestinal y localización antral, pero también del tipo histológico difuso. El 60% del *H. pylori* posee el gen *cagA*.

El *H. pylori cagA*-positivo, es la causa de gastritis más severa

y un mayor riesgo para desarrollar el carcinoma gástrico, que el *H. pylori cagA*-negativo.

Además, el *H. pylori* bloquea secreción gástrica de ácido ascórbico, permitiendo a los carcinógenos ejercer su efecto dañino en el epitelio gástrico.

Alteración de la secreción ácido gástrica por *H. pylori*



A. Soriano Izquierdo, M. Sans Cuffí M.: *Gastritis y Gastropatías; Medicine 2000; 8(2): 62-68.*

El riesgo relativo de desarrollar cáncer entre los sujetos infectados por el *H. pylori* es de 3 a 6 veces superior en relación a las personas no infectadas.

En 1994, la Organización Mundial de la Salud, estableció la relación *H. pylori*-adenocarcinoma gástrico como un factor carcinógeno probado; pues se estima que tan sólo el 0,5% de las personas infectadas por *H. pylori* presentarán el adenocarcinoma gástrico, confirmando el carácter multifactorial.

La infección por *H. pylori* produce cambios premetaplásicos, desde el punto de vista ultraestructural, presenta microerosiones y abultamientos en la superficie luminal del glicocálix; además se pueden observar elementos de características morfológicamente metaplásicas que presentan restos lisados de bacterias adheridos a su glicocalix. También se ha señalado la aparición de "nidos" de elementos celulares mucosos en la zona foveolar, con citoplasma homogéneo, abultado y eosinofílico, que rechaza al núcleo hacia la periferia ("glassy cells"), en casi el 6 % de muestras de biopsia procedentes de pacientes con gastritis crónica asociada a infección por

H. pylori.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las "glassy cells" son negativas para diversas lectinas (ConA, SBA, UEA-I, WGA, PNA), débilmente positivas para PAS y positivas para LF (*Limax flavus*), indicando "desenmascaramiento" de radicales siálicos, que en mucosa gástrica indican cambios metaplásicos.

El tipo AB de gastritis crónica, caracterizado por una distribución multifocal, evoluciona de forma confluyente para afectar a toda la mucosa, tanto de antro como de fundus (pangastritis). Se ha sugerido que la pangastritis atrófica sería una situación histopatológica que podría evolucionar, a través de la displasia a carcinoma gástrico.

Para algunos autores, la infección por *H. pylori* es la lesión básica en pacientes con cáncer gástrico cerca del 70% al 80 % de los casos; en el 10% al 15 % aparece en un estómago normal, posiblemente en relación con algún factor genético no definido, y en otro 10% a 15 % con la presencia de le-

siones atróficas limitadas al cuerpo gástrico (gastritis crónica tipo A), que no coexisten con la infección por H. pylori .

Posibles mecanismos carcinogénicos relacionados con el H. Pylori

La bacteria induce la migración de los leucocitos polimorfonucleares (PMN), desde los capilares a la lámina propia y a la zona glandular de la mucosa, especialmente en las proximidades de los cuellos glandulares, donde se encuentran

las células germinales. Los PMN son activados por factores citotóxicos del propio H. pylori y por interleukina-8 (IL-8) procedente de las propias células epiteliales mucosas tras la adhesión bacteriana.

Factores de virulencia de H. Pylori	
Promotores de la Colonización	Inductores del daño Tisular
• Motilidad	• Lipopolisacáridos (LPS)
• Ureasa	• Factores activadores y reclutadores de leucocitos
• Inducción de Hipoclorhidria	• Proteínas Cag A y Vac A
• Adherencia	• Proteínas de choque térmico
• ATPasa del tipo P	

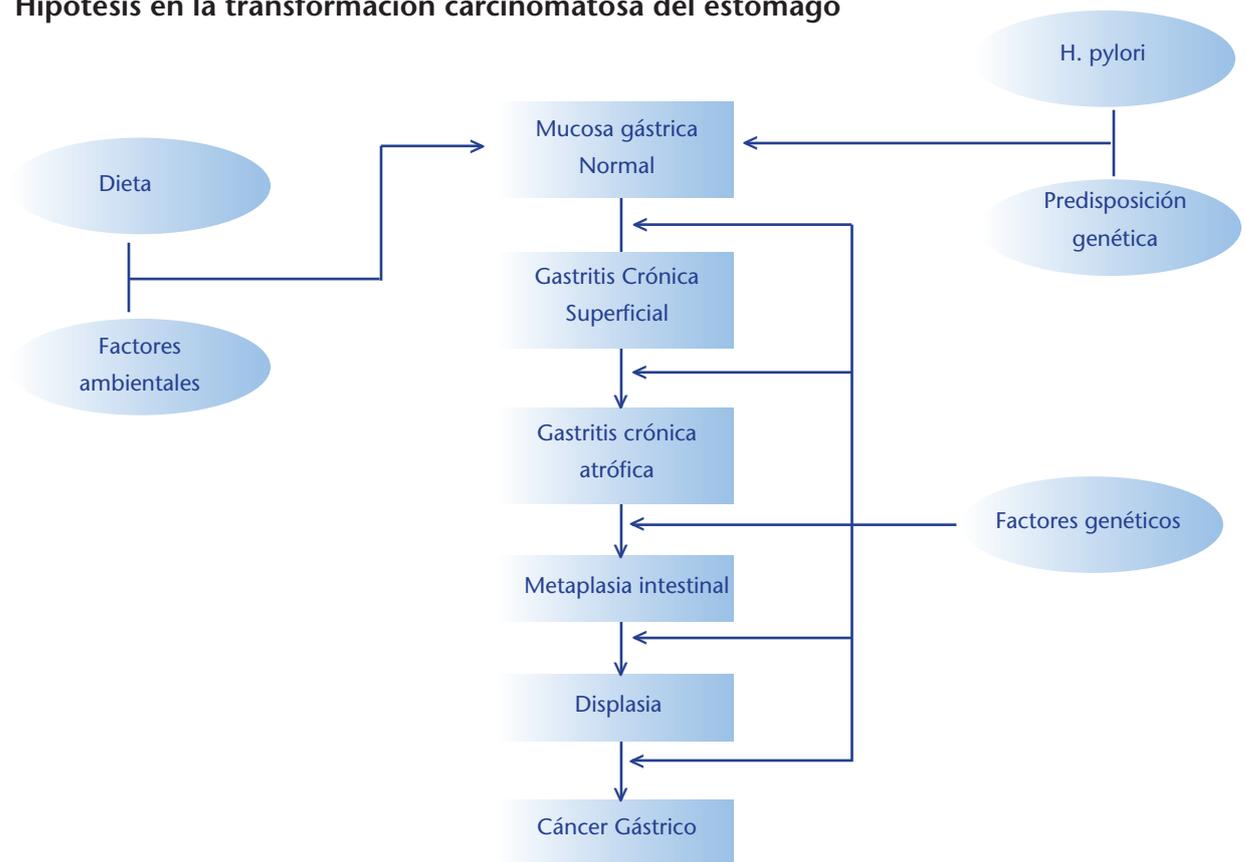
A. Soriano Izquierdo, M. Sans Cuffí M.: Gastritis y Gastropatías; Medicine 2000; 8(2):62-68.

El H. pylori también provoca directamente activación de PMN, probablemente mediante la liberación de N-formilmethionil-leucil-fenilalanina. Los PMN activados liberan proteasas y metabolitos reactivos del oxígeno, provocando un estallido oxidativo, que podría dañar el ADN e inducir mutaciones en las células germinales mucosas. La alteración del ADN puede dar lugar a la inactivación de genes supresores de oncogénes. Se ha observado un mayor grado de proliferación celular en mucosa gástrica de sujetos con gastritis por H. pylori que en el caso de lesiones inducidas por AINES o en sujetos control, posiblemente por un aumento en la producción de factor de crecimiento epidérmico. Se ha sugerido que el consumo de vitamina C tiene un efecto protector frente al cáncer gástrico, probablemente contribuyendo a la neutralización de nitritos. El consumo de agentes antioxidantes (vitaminas C y E), podría contribuir, por tanto, a la prevención de dicho daño; el ácido ascórbico parece disminuir la actividad mutagénica por reducción de N-nitrosaminas y radicales libres, pues alcanza altas concentraciones en el jugo gástrico, a través de un mecanismo de transporte activo; pues, se ha observado que se disminuye la concentración de ácido ascórbico cuando coexiste la infección por H. Pylori; y tras la erradicación aumenta la concentración total de vitamina C en jugo gástrico. Posiblemente, la infección por H. pylori lesione el mecanismo de transporte activo de vitamina C en la mucosa gástrica, que se restauraría tras un tratamiento de erradicación.

No se ha podido demostrar que el H. pylori produzca agentes carcinógenos lesivos directos sobre la mucosa gástrica, pero se supone que estarían implicados diversos mecanismos indirectos la cual se basaría en la producción del amonio, siendo su concentración a nivel del jugo gástrico en sujetos infectados por H. pylori superior a la de los no infectados (0,015 % frente a menos de 0,005 %).

Estudios realizados in vitro indican que el amonio induce alteraciones celulares, inhibiendo parte de la actividad mitocondrial de la célula, incluyendo los mecanismos de respiración intracelular, y, por otra parte, produce citotoxicidad en las células mucosas gástricas, lo que se traduciría en estímulo de la proliferación celular en mucosa gástrica; otro aspecto es el efecto trófico, sobre la mucosa gástrica, que puede tener la hipergastrinemia mantenida, asociada a la infección por H. Pylori.

Hipótesis en la transformación carcinomatosa del estómago



R. Sáinz Samitier, F. Mearín Manrique, Piqué Badia et al: Enfermedades del estómago y el duodeno; Medicina Interna de Ferreras-Rozman. 14ava edición Tomo I, Editorial Harcourt; Pág.: 172, 2000.

Infección por *H. pylori* y linfoma gástrico

En ocasiones, la gastritis crónica presenta como peculiaridad histopatológica la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario en la superficie epitelial que se ha denominado gastritis linfocitaria. Se ha descrito en biopsias gástricas de pacientes que, endoscópicamente, presentaban pequeños nódulos irregulares ("nódulos aftoides"), con patrón submucoso y erosiones superficiales, que le confieren un aspecto "varioliiforme" (endoscópicamente "gastritis varioliiforme"); dicho patrón histológico solo aparece en aproximadamente el 15% de las gastritis varioliiformes, no habiéndose identificado ningún hallazgo endoscópico predictivo de las lesiones histológicas.

Los pacientes con gastritis crónica tipo B, negativas para *H. pylori*, se observó que correspondían a gastritis linfocitarias, pero también algunas de estas gastritis eran *H. pylori*-positivas. Por otra parte, se observaban altos títulos de IgG anti-*H. pylori* en algunos pacientes con gastritis linfocitaria, en cuyas muestras de biopsia no se pudo identificar la bacteria. La gastritis linfocitaria se definen histológicamente por la presencia de infiltrado linfoplasmocitario, con presencia de folículos ("gastritis folicular") e incluso nódulos linfoides, en regiones superficiales y foveolares lo que contrasta con la escasa presencia de elementos linfoides en la gastritis tipo B.

Los estudios inmunohistoquímicos demuestran la presencia

casi exclusivamente de linfocitos T. Por inmunofluorescencia se ha observado aumento de células positivas para IgE. Se ignora la naturaleza del antígeno, aunque el *H. pylori* ha sido propuesto como candidato, representando la gastritis linfocitaria una respuesta inmune local a los antígenos bacterianos, aunque interviniendo otros factores, entre los que pueden contarse la edad de inicio y la duración de la infección, el tipo de cepa bacteriana y el estado inmune del huésped.

En pacientes pediátricos se describe un patrón endoscópico característico de hiperplasia nodular linfoide asociada a infección por *H. pylori*, caracterizado por la presencia de nódulos irregulares en la mucosa gástrica de los niños.

Las lesiones linfoepiteliales podrían representar el estadio más precoz en el desarrollo de un linfoma de bajo grado o tumor linfoide tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). Las lesiones gástricas de estos pacientes muestran la presencia de linfocitos tipo B infiltrando las glándulas y dando lugar a la destrucción de las células epiteliales. El factor antigénico unido por receptores específicos en la célula epitelial desempeñaría el papel de factor desencadenante en el proceso tumoral. Se ha sugerido que el *H. pylori* podría ser dicho factor antigénico, apoyándose especialmente en la elevada frecuencia de asociación de la bacteria con estas lesiones. Se ha comunicado excelentes resultados terapéuticos de linfomas tipo MALT con tratamiento de erradicación.

Lesiones precursoras del cáncer gástrico

Gastritis crónica por *H. pylori* como lesión precancerosa

La gastritis crónica superficial (alteración histopatológica crónica asociada a la infección por *H. pylori*), puede evolucionar a gastritis atrófica, siendo frecuente la metaplasia intestinal, que representa un riesgo de 3 a 6 veces superior en pacientes con panatrofia gástrica, para la aparición de cáncer gástrico.

El cáncer gástrico de tipo difuso se relaciona con la gastritis crónica superficial no atrófica, mientras que el tipo intestinal lo estaría con la gastritis crónica atrófica, con una mayor presencia de metaplasia intestinal.

Gastritis crónica atrófica

Es el precursor más importante de carcinoma gástrico y es asociado con el 94.8% de carcinomas gástricos tempranos en Japón; está presente en casi la totalidad de los pacientes con cáncer gástrico de localización no proximal de tipo histológico intestinal.

Metaplasia intestinal

La metaplasia intestinal es un proceso frecuente, sobre todo en áreas de alta incidencia de cáncer gástrico. Se ha calculado que tras 10-20 años del diagnóstico de metaplasia intestinal, tan sólo un 10% de los pacientes desarrollarán un adenocarcinoma de estómago. Existe una coexistencia frecuente entre metaplasia intestinal, particularmente la de tipo III con el carcinoma gástrico, especialmente el de tipo glandular. La metaplasia intestinal fue dividida en tres grupos: el tipo I ó completo que tiene dos grupos: el tipo IA de mucosa intestinal delgada y el tipo IB de tipo mucosa colónica; tipo II ó incompleta que a su vez se subdivide en dos grupos; el tipo IIA (mucoproteínas-mucosa gástrica) y el tipo IIB (sialomucina-mucosa intestinal delgada); y el tipo III también incompleta (sulfomucina-mucosa colónica). La metaplasia extensa tiene una mayor riesgo de malignización y puede ser reversible, como se ha observado tras la erradicación del *H. pylori*.

Displasia epitelial

Alteración histológica mucho más infrecuente que la metaplasia. En algunos casos su clasificación en leve, moderada o grave puede ser relativamente subjetiva por parte del patólogo. Las formas de displasia leve únicamente requerirán confirmación y control evolutivo, siendo más periódico en las formas moderadas. Las formas de displasia grave son consideradas como lesiones propiamente neoplásicas que, una

vez confirmadas, precisarán tratamiento quirúrgico. (Fig.1)

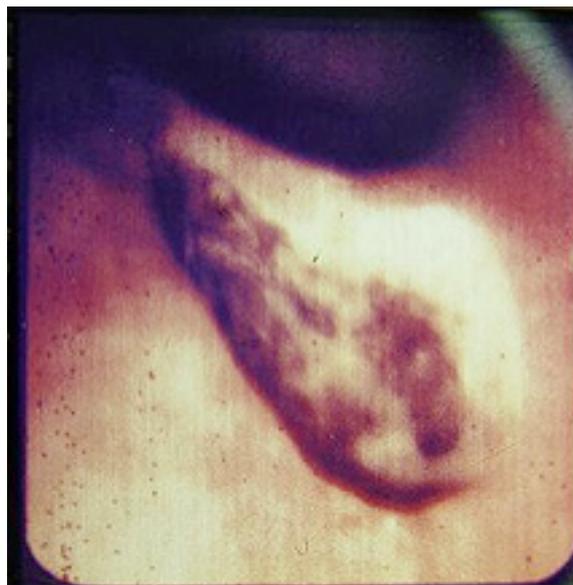


Figura 1.- Vista endoscópica de Úlcera Callosa en curvatura menor de estómago (úlcera con bordes con displasia epitelial grave-diagnóstico histopatológico)

Anemia perniciosa

La gastritis crónica atrófica tipo A, de localización en cuerpo y fundus y etiología autoinmune, cursa con hipo o aclorhidria y se ha considerado como una lesión preneoplásica.

Antecedentes de cirugía gástrica

Las intervenciones por úlcera gastroduodenal, especialmente la antrectomía tipo Billroth II, presentan un mayor riesgo de aparición de cáncer gástrico. Los factores favorecedores de la neoplasia serían la hipoacididad, el reflujo biliogástrico y la alta tasa de compuestos N-nitrosos intragástricos. El riesgo de tumor no aparece hasta pasados 15-20 años de la cirugía. (Fig. 2)

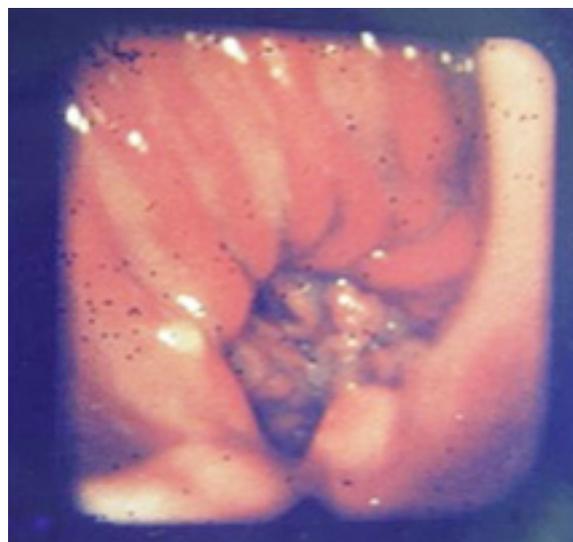


Figura 2.- Gastritis de neoboca en un gastrectomizado con Billroth II

Pólipos gástricos

Aunque se ha llegado a comunicar la malignización de pólipos gástricos hiperplásicos o metaplásicos, en la práctica son los adenomas quienes presentan un reconocido riesgo de degeneración maligna, especialmente si sobrepasan los 2 cms. de diámetro. El carcinoma muy raramente se desarrolla a partir de un pólipo hamartomatoso.

Enfermedad de Ménétrier

Esta forma de gastritis hipertrófica es muy infrecuente, pero se han descrito unas tasas de malignización de hasta el 12%, lo que aconseja un control evolutivo endoscópico y biópsico. Recientemente se han descrito casos de regresión de la enfermedad tras la erradicación del *Helicobacter pylori*.

La hipertrofia de la mucosa del estómago debido a la hiper-

plasia epitelial puede ser dividido en tres tipos:

- 1.- El síndrome de Zollinger-Ellisor con la hiperplasia glandular e hiperacidez.
- 2.- La enfermedad de Ménétrier con hiperplasia celular y pérdida de proteínas.
- 3.- El tipo mixto con hiperplasia de los elementos glandulares.

Inmunodeficiencia Común Variable

Aunque este proceso sea relativamente raro, entre sus complicaciones digestivas se ha publicado una frecuencia de adenocarcinoma gástrico de hasta un 8%, con aparición en edades tempranas.

Factores de riesgo del Cáncer Gástrico:
• Infección por <i>Helicobacter pylori</i> .
• Una dieta que incluye lo siguiente: Cantidades elevadas de alimentos ahumados. Carnes y pescados curados con sal. Alimentos con alto contenido de almidón y con poca fibra. Vegetales en vinagre. Alimentos y bebidas que contienen nitratos y nitritos.
• El abuso del tabaco.
• El abuso del alcohol.
• Cirugía previa del estómago.
• Anemia megaloblástica o perniciosa (causada por la deficiencia de vitamina B12).
• Enfermedad de Ménétrier.
• La edad de 55 años o más (la mayoría de los pacientes tienen entre 60 y 70 años).
• Sexo masculino (la enfermedad se les diagnostica a más hombres que a mujeres).
• Tener sangre de tipo A.
• Antecedentes familiares de lo siguiente: Cáncer de colon no polipósico. Poliposis familiar adenomatosa. Cáncer de estómago.
• Antecedentes de pólipos en el estómago.

Mohar BA. Factores de riesgo para cáncer gástrico. *Cancerología* 1997; 43:7-8.

Cuadro clínico

En un 5%-10% puede presentarse antes de los 45 años; se diagnostica generalmente a partir de los 60 años en el tipo intestinal y una década antes en el tipo difuso. La mayor parte de los casos cursa de modo asintomático hasta que el tumor afecta a la capa muscular y pasa a ser un tumor gástrico avanzado. Los síntomas de inicio son variables, inespecíficos y poco intensos; que ocasionan errores o retrasos

en el diagnóstico.

En ocasiones, la clínica del paciente no se debe al propio tumor, sino a la presencia de metástasis a distancia: ictericia, dolores óseos, disnea, alteraciones neurológicas o síndromes paraneoplásicos.

Distribución porcentual de los signos y síntomas más frecuentes del carcinoma gástrico			
Cáncer superficial	(%)	Cáncer avanzado	(%)
Asintomático	80	Pérdida de peso	60
Dolor epigástrico	10	Dolor epigástrico	50
Náuseas ó vómitos	8	Anemia	38
Anorexia	7	Anorexia	35
Plenitud precoz	5	Náuseas ó vómitos	30
Hemorragia	4	Disfagia	10
		Asintomático	5

R. Sáinz Samitier, F. Mearín Manrique, Piqué Badia et al: Enfermedades del estómago y el duodeno; Medicina Interna de Farreras-Rozman 14ava edición Tomo I. Editorial Harcourt; Pág.: 172, 2000.

Indigestión o acidez (sensación de ardor).
Malestar o dolor en el abdomen.
Náuseas y vómitos.
Diarrea o estreñimiento.
Pesadez abdominal después de las comidas.
Pérdida del apetito.
Fatiga y debilidad.
Vómitos con sangre o sangre en las heces.

<http://www.methodisthealth.com/spanish/digest/stomach.htm>

La exploración física, resulta normal en el cáncer gástrico superficial; mientras que en el cáncer avanzado se encuentra un paciente delgado y pálido. Si el tumor se encuentra muy desarrollado se puede apreciar una masa palpable en el epigastrio ó signos de metastatización: adenopatía axilar izquierda (nódulo de Irish), adenopatía supraclavicular izquierda (nódulo de Virchow), infiltración del ombligo (nódulo de la Hermana María José), hepatomegalia tumoral, ascitis por siembra peritoneal, presencia de nódulo al tacto rectal por implante peritoneal (nódulo de Blumer), masas ováricas por metástasis o tumor de Krukemberg y muy infrecuentemente manifestaciones paraneoplásicas como acantosis nigricans o tromboflebitis.

Diagnóstico

Clínico

Lo inespecífico de las manifestaciones clínicas y el que el paciente mantenga durante bastante tiempo un buen estado general, originan la demora desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico entre 1 y 3 meses en un 40% de los casos, entre 3 y 12 meses en un 40-45% y superior al año en un 15%.

Radiológico

Su sensibilidad ronda el 80%, con una especificidad del 85%. El estudio radiológico con contraste baritado aporta sólo información complementaria, que puede ser útil en la medición del tamaño y profundidad de una lesión, en la valoración de una estenosis, del vaciamiento gástrico en la linitis plástica y para el estudio de posibles fístulas tumorales.

El diagnóstico radiológico nunca dará una certeza total acerca de la benignidad o malignidad de una imagen, especialmente en el caso de las lesiones ulceradas. (Fig. 3)

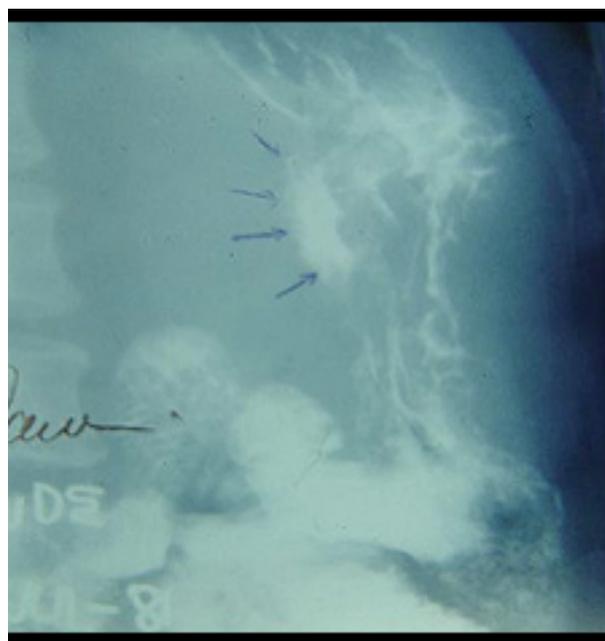


Figura 3.- Imagen Radiológica de ulcera maligna en curva mayor de estómago

La exploración fundamental para el diagnóstico es la endoscopia con toma de biopsias y citología. El resto de métodos deben considerarse como complementarios.

La tendencia actual es establecer un límite, que viene dado por la edad del paciente, pues los enfermos <45 años que presenten una clínica sugestiva de gastropatía y no tengan ningún signo de alarma: pérdida de peso, sangrado, anemia, alteraciones objetivas en la exploración física, etc., pueden ser tratados de modo sintomático por su médico general. Los pacientes cuya sintomatología persista o recidive tras el tratamiento, los mayores de 45 años y todos aquellos que presenten algún signo de alarma deberían ser estudiados endoscópicamente para descartar patología orgánica esofagogastroduodenal y más concretamente la presencia de un cáncer gástrico.

Endoscópico

La gastroscopia es una técnica exploratoria, molesta pero perfectamente soportable para un adulto, con una duración media de aproximadamente 5 minutos. Su morbimortalidad es bajísima: 1/1.000 y 0,06/1.000 exploraciones.

El cáncer gástrico se diagnostica con la exploración visual en más del 90%. Tras la realización de biopsias el diagnóstico de certeza supera el 95% (sensibilidad: 96,1%, especificidad: 99,2%), llegándose a un rendimiento del 99% al añadir el estudio citológico.

Para obtener excelentes resultados es preciso obtener un mínimo de seis tomas de biopsia, del fondo y los bordes en el caso de lesiones ulceradas. En los tumores vegetantes se aconseja tomar varias muestras de un mismo punto para alcanzar mayor profundidad. En ocasiones se procede a efectuar macrobiopsia diatérmica para obtener mayor cantidad de tejido. El empleo de colorantes vitales, como el rojo Congo o el azul de metileno, se utilizan muy poco en la práctica y sirven para destacar selectivamente las lesiones tumorales.

Las imágenes observadas endoscópicamente corresponden a la clasificación macroscópica de Borrmann, en cuatro categorías: tipo 1 tumores polipoides no ulcerados, tipo 2 tumores polipoides ulcerados, tipo 3 tumores ulcero-infiltrante y tipo 4 difuso-infiltrativo o linitis plástica. Existen signos endoscópicos sugestivos de malignidad como es la presencia de ulceraciones irregulares, que asientan sobre una masa vegetante o una zona infiltrada. Sus contornos suelen estar mal delimitados con formación de nódulos y el fondo aparece necrótico o irregular. Los pliegues periulcerosos son rígidos y no llegan a alcanzar al borde de la úlcera. Al biopsiar la mucosa tumoral, es muy frecuente apreciar que ha perdido su elasticidad, desprendiéndose el fragmento en bloque, sin formar previamente la imagen en "tienda de campaña", característica de la mucosa normal; Aunque el diagnóstico de cáncer

sólo puede establecerse mediante estudio histocitológico.

El diagnóstico endoscópico es más difícil en las formas infiltrantes tipo linitis, en las que apenas se altera el relieve de la mucosa. En ellas se observa una rigidez, con falta de distensibilidad a la insuflación y ausencia de peristaltismo local. Puesto que en esta circunstancia la infiltración neoplásica puede ser predominantemente submucosa, la toma de biopsias superficiales resulta a veces falsamente negativa, por lo que la exploración debe complementarse siempre con la toma de citología.

El carcinoma precoz ofrece una mayor dificultad diagnóstica ya que, incluso en formas con mayor extensión, la elevación, depresión o infiltración de la mucosa puede ser mínima.

En algunos casos la lesión sólo se manifiesta por un cambio de color o una sensación de rigidez focal. Para poder llegar al diagnóstico de carcinoma superficial, el endoscopista deberá biopsiar cualquier lesión por mínimo que fuese su tamaño.

Examen de sangre oculta en las heces

Se busca indicios de sangre oculta en heces.

Datos analíticos

Las determinaciones analíticas habituales son de muy escasa utilidad en el diagnóstico del cáncer gástrico debido a su inespecificidad y escasa sensibilidad. La alteración más frecuente es una anemia ferropénica con elevación de la VSG. El análisis del jugo gástrico ha sido abandonado y otras cuantificaciones analíticas como el descenso del pepsinógeno I y el aumento de la gastrina no han demostrado utilidad clínica.

Los marcadores tumorales tampoco se han mostrado suficientemente eficaces. De entre ellos, el de mayor rendimiento diagnóstico es el Ca 72-4, seguido del CEA, CA 19.9 y la alfa-fetoproteína.(AFP).

Estudio de extensión

❖ Ecografía

Por su sencillez, inocuidad, disponibilidad y bajo costo, la ecografía podría considerarse como la primera exploración a realizar en el estudio de extensión del cáncer gástrico. Permite valorar la existencia de metástasis hepáticas, adenopatías tumorales y siembra peritoneal, así como dirigir la punción con aguja fina de las lesiones detectadas.

❖ Ecoendoscopia

Esta técnica añade las ventajas de la ecografía endoluminal a las de la endoscopia. En ella, el espesor de la pared gástrica aparece dividido en cinco capas, que alternan hiper e

hipoecogenicidad. Las dos primeras corresponden a la mucosa, la tercera a la submucosa, la cuarta a la muscular y la quinta a la serosa. En la clasificación tumoral TNM, la ecoendoscopia indicará la profundidad de la penetración tumoral en la pared gástrica (T) y la presencia o no de adenopatías regionales (N1).

La ecoendoscopia es el mejor método para la determinación del estadio prequirúrgico. Su rendimiento diagnóstico es del 80%-85%, muy superior al de la TC. Se ha mostrado muy sensible en el diagnóstico de cánceres infiltrativos y en el diagnóstico diferencial con los tumores submucosos.

❖ Tomografía Computarizada (TC)

Precedida o no por la ecografía, la realización de una TC es un método muy empleado para el estudio de la extensión tumoral y de adenopatías a distancia y metástasis (fig. 4), siendo complementaria con la ecoendoscopia. Aunque la TC permite detectar hasta un 90% de las metástasis, hoy día se acepta que puede infravalorar otro tipo de lesiones, por lo que su rendimiento diagnóstico global no supera el 50%.

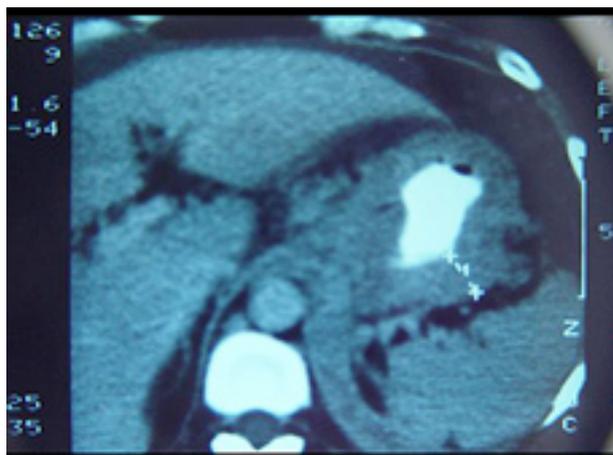


Figura 4.- Visión tomográfica Axial Computarizada de un cáncer Gástrico, visualizando engrosamiento de la pared gástrica con disminución del lumen

❖ Resonancia Magnética (RM)

Son muy escasos los trabajos en los que se ha estudiado el valor diagnóstico de la RM. Su utilidad se limita al cáncer avanzado, con afección que rebasa la serosa. El rendimiento diagnóstico global es del 88%.

Serie gastrointestinal (GI) superior (Esofagografía)

Examina los órganos de la parte superior del sistema digestivo: el esófago, el estómago y el duodeno (la primera sección del intestino delgado).

❖ Laparoscopia

Se emplea poco en el estudio de extensión. Su principal utilidad sería la valoración de pequeñas siembras peritoneales, que no se hubieran podido objetivar con los métodos de imagen. El rendimiento diagnóstico de la laparoscopia en el estudio de reseabilidad del tumor llega a ser del 98%. Adicionalmente, la laparoscopia permite intervenir quirúrgicamente algunos casos de cáncer gástrico superficial.

Diagnóstico diferencial

La clínica inicial del cáncer gástrico puede ser totalmente indistinguible de la ocasionada por la dispepsia funcional. Para evitar errores diagnósticos se debe explorar mediante gastroscopia a todos los pacientes con síntomas persistentes o recidivantes, antes de atribuir el origen de sus molestias a un cuadro dispéptico.

La endoscopia combinada con el estudio histológico permite realizar el diagnóstico diferencial con los tumores gástricos benignos y el resto de tumores malignos: linfomas, carcinomaide, sarcomas y las excepcionales metástasis de origen extragástrico y con algunos procesos benignos muy poco frecuentes, como la tuberculosis, sarcoidosis, amiloidosis y la enfermedad de Crohn que cursan con lesiones de tipo infiltrativo o ulcerativo que afectan a la mucosa gástrica.

Por su frecuencia, el principal problema es la diferenciación entre un cáncer ulcerado y una úlcera péptica del estómago. Actualmente se considera como una posibilidad excepcional la transformación maligna de una úlcera péptica. La teórica malignización es debida muy probablemente a un fallo diagnóstico previo, existiendo la lesión tumoral desde un principio. Ante toda úlcera gástrica con histología de benignidad, es obligatorio repetir la endoscopia no más de dos meses después de finalizar el tratamiento para confirmar su desaparición. En el caso de apreciarse cualquier indicio de persistencia de la lesión, hay que tomar nuevas muestras para biopsia y citología.

Tratamiento

Cirugía

La resección del tumor y de los ganglios linfáticos afectados es el único tratamiento que se considera curativo. Actualmente se acepta que los enfermos con extensa enfermedad metastásica no van a obtener beneficio con la cirugía.

Anatomía patológica

El adenocarcinoma puede localizarse en cualquier zona del estómago. Clásicamente se destacaba la localización antral,

seguido en frecuencia el cuerpo y la zona subcardial y cardial. Existe un aumento de los cánceres gástricos proximales, cardiales o subcardiales, que actualmente alcanzan un 30%-40% del total.

Según su presentación, el cáncer gástrico puede ser de forma vegetante 40%-50% (Fig.5); ulcerado 40%-50% (Fig. 6); infiltrante o de linitis plástica 7%, que puede llegar a afectar a la totalidad del órgano y presentan características muy particulares. En un porcentaje variable de los casos se encuentra el carcinoma superficial o precoz. Existe un 10-20% de formas inclasificables o indiferenciadas.

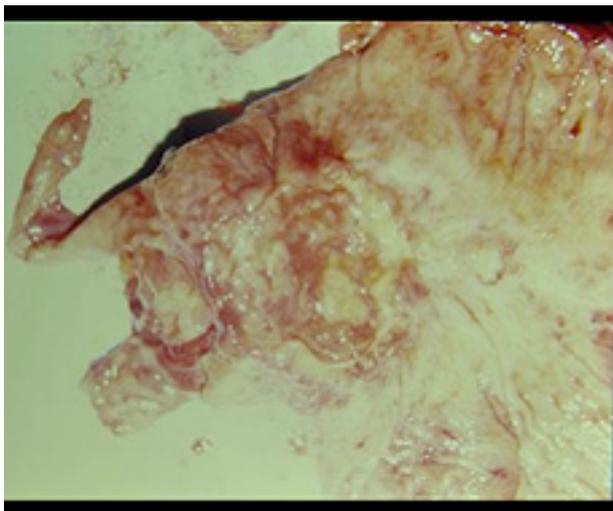


Figura 5.- Adenocarcinoma de Antro-Gástrico (forma Vegetante)



Figura 6.- Vista macroscópica de un Adenocarcinoma Gástrico (forma Ulcerada)

Clasificación microscópica de Lauren	
Tipo Intestinal	Tipo Difuso
Diferenciado	Indiferenciado
Diseminación Hematógena	Peritoneal
Antro	Fundus - cardias
Dieta- H.pylori	Grupo Sanguíneo A
Lesiones precancerosas	No relación con lesiones premalignas
Hombres ancianos	Mujeres jóvenes
Áreas epidémicas	Áreas endémicas
Clasificación Ming	
Expansivo	
Infiltrativo	

M. Arroyo Yustos, T. de Portugal Fernández del Rivero et al: *Cáncer de estómago: Medicine 2001; 8(59): 3151*

La linitis plástica es una forma de crecimiento tumoral infiltrante, con crecimiento siguiendo la submucosa y la muscular hasta afectar una extensa región de la pared gástrica o todo el estómago. La biopsia endoscópica puede dar falsos negativos ya que la mucosa puede no estar infiltrada, la reacción desmoplástica que se origina, produce la típica rigidez de las paredes gástricas. Existe tempranamente metástasis con baja tasa de reseccabilidad quirúrgica y mal pronóstico.

Según el grado de formación glandular y capacidad de secretar moco, el cáncer gástrico puede ser un tumor bien diferenciado, moderadamente diferenciado o mal diferenciado.

El carcinoma coloidal o mucinoso se define por la presencia exagerada de secreción mucosa con la formación de agregados extracelulares detectables microscópicamente.

Se habla de carcinomas medulares cuando se observan bandas sólidas o conglomerados sólidos de células cancerosas; las neoplasias son denominadas papilares si las estructuras glandulares adoptan una configuración papilar.

Cáncer gástrico temprano (early gastric cancer)

Se trata de un adenocarcinoma detectado en fases menos avanzadas de su desarrollo, en el que únicamente ha llegado a invadir la mucosa (tumor intramucoso) o mucosa y submucosa (tumor submucoso), el cual puede presentarse con o sin

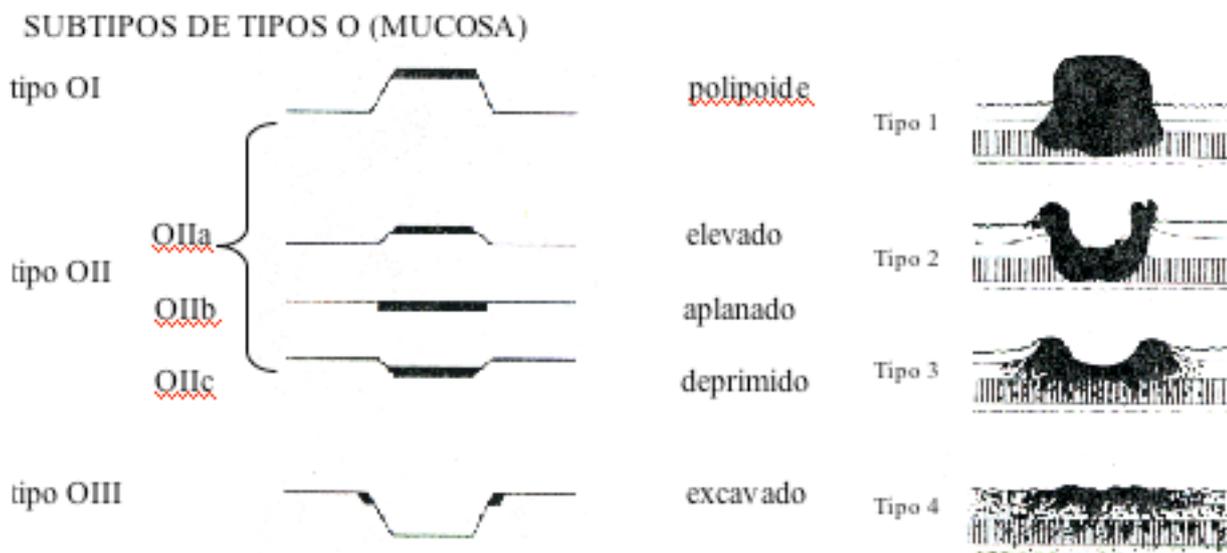
metástasis a ganglios regionales.

Se denomina tipo O y subtipos. Luego; se denomina: Tipo I al tumor polipoideo demarcado con bordes agudos de mucosa circundante fijados a base amplia, Tipo II es el carcinoma ulcerado con bordes demarcados y márgenes elevados; Tipo III es el carcinoma ulcerado sin límites definidos infiltrando la pared circundante; Tipo IV es el carcinoma infiltrante difuso en el cual la ulceración no es usualmente una característica marcada; Tipo V es el carcinoma no clasificable que no puede ser considerado en los tipos anteriores.

Cáncer gástrico avanzado

Se denomina a la neoplasia que ya ha penetrado en la capa muscular. Por lo general se asocia con una diseminación local o a distancia del tumor por lo tanto rara vez es curable. Más del 50% de los cánceres gástricos avanzados se localizan en el Antro, el 10% se localizan en el cardias y estómago proximal.

La Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva clasifica macroscópicamente al cáncer gástrico temprano en:



Takashi Aiko and Mitsuru Sasako: La nueva clasificación japonesa de carcinoma gástrico; Gastric Cancer 1998; 1: 25-30.

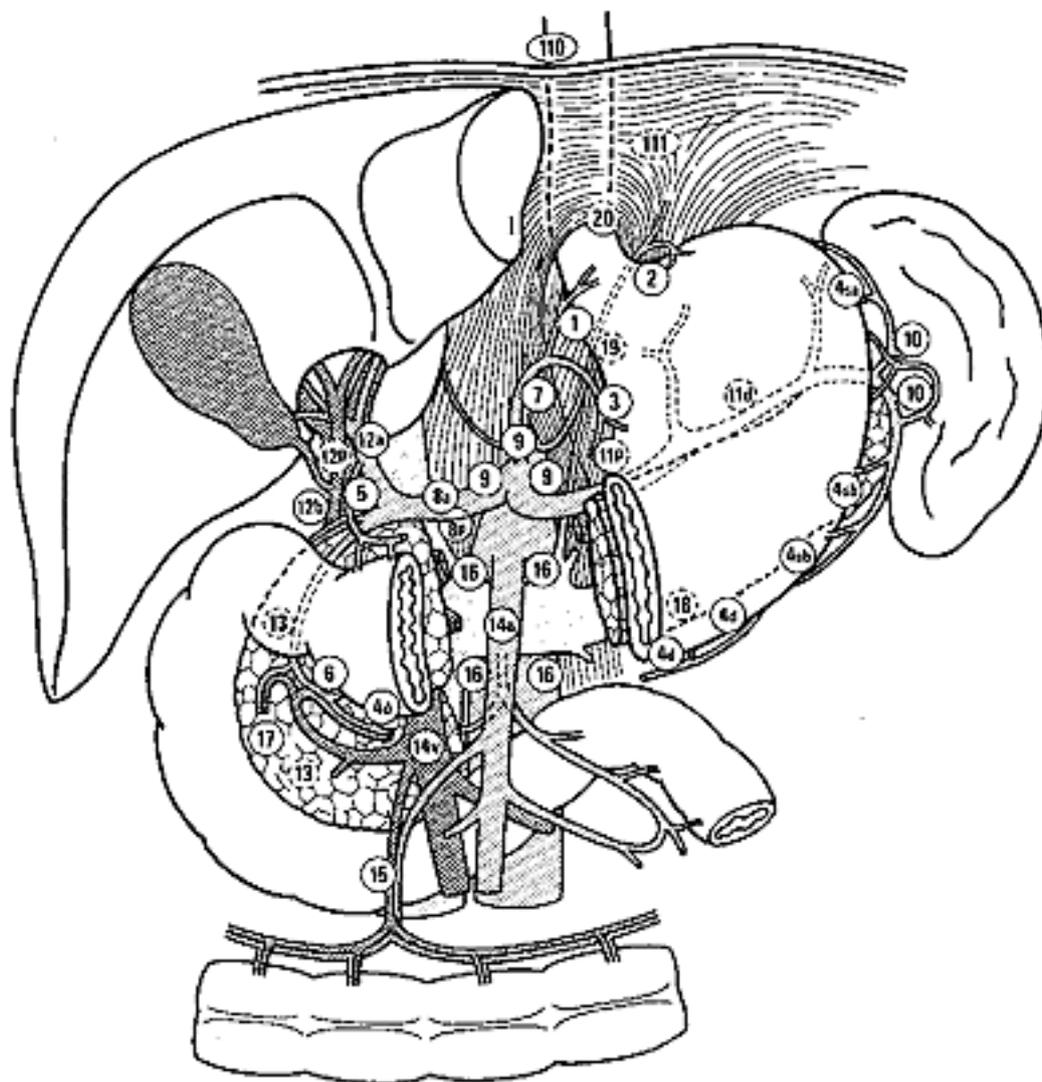
Cáncer gástrico avanzado

Se denomina a la neoplasia que ya ha penetrado en la capa muscular. Por lo general se asocia con una diseminación local o a distancia del tumor por lo tanto rara vez es curable. Más del 50% de los cánceres gástricos avanzados se localizan en el Antro, el 10% se localizan en el cardias y estómago proximal.

de los casos, pudiendo haber metástasis linfáticas a distancia en ganglios axilares izquierdos y supraclaviculares izquierdos. Finalmente, un 20% de los pacientes presentan metástasis hematógenas, principalmente en el hígado y menos frecuentemente en pulmón, huesos y sistema nervioso central.

Estadios histológicos

Puede rebasar los límites anatómicos del estómago, invadir esófago distal y más rara vez el duodeno; puede propagarse por contigüidad a estructuras vecinas como epiplón, diafragma, colon, páncreas e incluso producir una siembra peritoneal. La afectación de los ganglios regionales es en un 50%



Takashi Aiko and Mitsuru Sasako: La nueva clasificación japonesa de carcinoma gástrico; Gastric Cancer 1 : 25-30, 1998.

EXTENSIÓN METASTÁSICA DE LOS NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES

- No. 1 NL paracardial derecho
- No. 2 NL paracardial izquierdo
- No. 3 NL a lo largo de la curvatura menor
- No. 4sa NL a lo largo de los vasos gástricos cortos
- No. 4sb NL a lo largo del vaso gastroepiploico izquierdo
- No. 4d NL a lo largo del vaso gastroepiploico derecho
- No. 5 NL Suprapilóricos
- No. 6 NL Infrapilóricos
- No. 7 NL a lo largo de la arteria gástrica izquierda
- No. 8a NL a lo largo de la arteria hepática común (grupo anterosuperior)
- No. 8p NL a lo largo de la arteria hepática común (grupo posterior)
- No. 9 NL alrededor de la tronco celíaco
- No. 10 NL en el hilio esplénico
- No. 11p NL a lo largo de la arteria esplénica proximal
- No. 11d NL a lo largo de la arteria esplénica distal
- No. 12a NL en el ligamento hepatoduodenal (a lo largo de la arteria hepática)
- No. 1 2b NL en el ligamento hepatoduodenal (a lo largo del conducto biliar)
- No. 12p NL en el ligamento hepatoduodenal (detrás de la

vena porta)

No. 13 NL en la cara posterior de la cabeza pancreática

No. 14v NL a lo largo de la vena mesentérica superior

No. 14a NL a lo largo de la arteria mesentérica superior

No. 15 NL a lo largo de los vasos cólicos medios

No. 16al NL en el hiato aórtico

No. 16a2 NL alrededor de la aorta abdominal desde el margen superior del tronco celiaco hasta el margen inferior de la vena renal izquierda).

No. 16b1 NL alrededor de la aorta abdominal (desde el margen inferior de la vena renal izquierda hasta el margen superior de la arteria mesentérica inferior).

No. 16b2 NL alrededor de la aorta abdominal desde el

margen superior de la arteria mesentérica inferior hasta la bifurcación aórtica).

No. 17 NL en la superficie anterior de la cabeza pancreática

No. 18 NL a lo largo del margen inferior del páncreas

No. 19 NL Infradiafragmáticos

No. 20 NL en el hiato esofágico del diafragma

No. 110 NL Paraesofágico en el tórax inferior

No. 111 NL Supradiafragmáticos

No. 112 NL Mediastinales posteriores

NL: Nódulos Linfáticos

CLASIFICACIÓN CELULAR
fungiformes o polipoides ulcerantes de diseminación superficial de diseminación difusa (linitis plástica)
Microscópicamente, existen 4 tipos histológicos de adenocarcinomas que pueden mostrar importancia pronóstica:
intestinal pilorocardial (o antral) célula en anillo de sello anaplástico (no diferenciado)
Otras histologías incluyen:
adenocarcinoma papilar adenocarcinoma mucinoso carcinoma adenoescamoso carcinoma de célula escamosa adenocarcinoma y coriocarcinoma mixto

Definiciones TNM

Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no puede evaluarse

T0: No hay indicación de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia.

T1: El tumor invade la lámina propia o la submucosa

T2: El tumor invade la muscular propia o la subserosa*

T2a: El tumor invade la muscular propia.

T2b: El tumor invade la subserosa.

T3: El tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes**

T4: El tumor invade las estructuras adyacentes***

*Nota: Un tumor puede penetrar la muscularis propia con extensión a los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos o al epiplón mayor o al menor sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor se clasifica T2. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o los epiplones, el tumor debe ser clasificado como T3.

**Nota: Las estructuras adyacentes del estómago incluyen el bazo, el colon transverso, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón,

el intestino delgado y el retroperitoneo.

***Nota: La extensión intramural al duodeno o al esófago se clasifica por la profundidad de la mayor invasión en cualquiera de estos sitios, incluso estómago.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: Los ganglios regionales no pueden evaluarse

N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis a los ganglios linfáticos regionales 1 a 6

N2: Metástasis a los ganglios linfáticos regionales 7 a 15

N3: Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales comprende: ganglios perigástricos, los cuales se encuentran alrededor de la curvatura mayor y menor, y los ganglios localizados alrededor al lado izquierdo de las arterias: gástrica, hepática común, esplénica y celíaca. El compromiso de otros ganglios linfáticos intra-abdominales, como el hepatoduodenal, retropancreático, mesentérico, y paraaórtico, se clasifican como metástasis distante.

Metástasis distante (M)

MX: La metástasis distante no puede establecerse

Grupo de etapas de la AJCC	
Etapa 0	Etapa IIIA
Tis, N0, M0	T2a/b, N2, M0 T3, N1, M0 T4, N0, M0
Etapa IA	Etapa IIIB
T1, N0, M0	T3, N2, M0
Etapa IB	Etapa IV
T1, N1, M0 T2a/b, N0, M0	T4, N1, M0 T1, N3, M0 T2, N3, M0
Etapa II	T3, N3, M0
T1, N2, M0 T2a/b, N1, M0 T3, N0, M0	T4, N2, M0 T4, N3, M0 Cualquier T, Cualquier N, M1 (Fig. 5)

American Joint Committee on Cancer. AJCC- Cancer Staging Handbook-Sixth Edition. Lippincott-Raven (2002)-Pág.111-118

M0: No hay metástasis distante

M1: Metástasis distante

La clasificación japonesa está compuesta por cuatro partes:

1. Las reglas básicas para la clínica, cirugía, patología y último resultado.
2. Las reglas específicas para los resultados histológicos.
3. Clasificación del grupo de espécimen de la biopsia gástrica.
4. La valoración del resultado quimio/radioterapia para el carcinoma gástrico.

Descripción del tumor primario

Descripción según el sitio del tumor primario: "U" (tercio superior), M (tercio medio) y L (tercio inferior).

La profundidad de invasión del tumor debe grabarse en las categorías del T. Además, la profundidad de invasión del tumor está grabado como M (mucosa), SM (submucosa), MP (muscularis propia), SS (subserosa), SE (exposición de serosa) y SI (serosa-infiltrada). Así la subclasificación de T1 y T2 están definidos.

El aumento de cánceres gástricos tempranos han llevado a la subalterno-clasificación de lesiones de la submucosa.

Para estandarizar la subclasificación, SM1 está definido como la invasión de <0.5 mm de la muscularis mucosae y SM2 como la invasión de >0.5mm.

Descripción de metástasis a nódulos linfáticos

La clasificación de los ganglios linfáticos se cambió de 5 a 4 categorías (N0, N1, N2, N3). Algunos ganglios linfáticos regionales, como los nódulos perigástricos son excluidos de la clasificación de ganglios linfáticos regionales; pues dicho compromiso linfático se considera como metástasis a distancia (M1).

La metástasis de una lesión confinada al antro implica un pronóstico pobre como cualquier metástasis a distancia. Enfermos con estos nódulos debe definirse por consiguiente como metástasis a distancia.

Metástasis a Hígado y Peritoneo

El hígado y el peritoneo son los sitios lejanos más frecuentes de metástasis a distancia. La descripción separada para estos dos sitios se ha retenido, pero la subdivisión por el número

o sitio de metástasis están abandonadas, así la metástasis a hígado se describe ahora como H0 o H1 y metástasis peritoneal como P0 o P1. (Fig. 7)

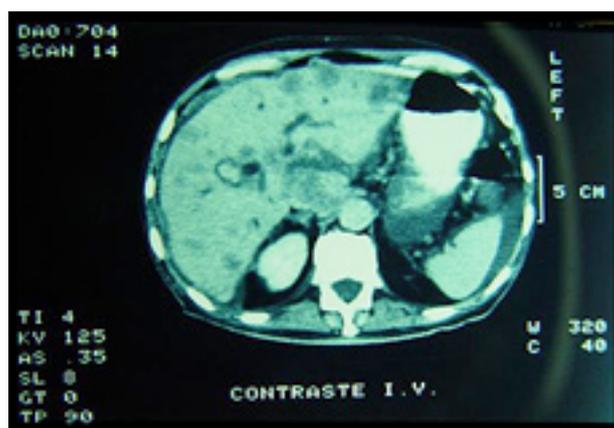


Figura 7.- Corte Tomográfico en la que se observa Metástasis Hepática por Cáncer Gástrico

Citología Peritoneal

Se describen los resultados de estudios citológicos como: CY0 (negativo) o CY1 (positivo). El lavado peritoneal está formado por la instilación de 100—200 ml de solución fisiológica después de la laparotomía inicial con la colección subsiguiente de 20—100 ml del fluido. El espécimen es examinado por la Tinción de Papanicolaou o Giemsa.

Conducta quirúrgica por etapas

ETAPA 0

El cáncer de estómago está limitado a la mucosa. La experiencia observada en Japón, donde el cáncer del estómago en etapa 0 se diagnostica con frecuencia, indica que más del 90% de los pacientes tratados por gastrectomía con linfadenectomía sobrevivirá más de 5 años.

ETAPA I

La resección quirúrgica, incluso la linfadenectomía regional, es el tratamiento preferido para el paciente con cáncer del estómago en etapa I. Como mínimo, la resección quirúrgica debe incluir los ganglios linfáticos regionales de las curvaturas epigástricas mayor y menor. Cabe mencionar que en pacientes con cáncer del estómago en etapa I, los ganglios linfáticos perigástricos pueden contener cáncer.

Tratamiento estándar:

gastrectomía distal subtotal (si la lesión no está en el fondo del estómago o en la unión cardioesofágica)

gastrectomía subtotal proximal o gastrectomía total, ambas

con esofagectomía

distal (si la lesión afecta el cardias). A menudo estos tumores afectan los linfáticos de la submucosa del esófago.

gastrectomía total (si el tumor afecta al estómago difusamente o brota en el cuerpo del estómago y se extiende hasta 6 centímetros del cardias o del antro distal).

Se recomienda la linfadenectomía regional en todos los procedimientos anteriores.

ETAPA II

Resección quirúrgica con linfadenectomía regional. Aún resulta incierto el papel que jugaría una disección extendida de los ganglios linfáticos (D2), que se ha asociado en algunas series a un aumento en la morbilidad.

Tratamiento estándar:

Gastrectomía subtotal distal (si la lesión no está en el fondo del estómago o en la unión cardioesofágica)

gastrectomía subtotal proximal o una gastrectomía total (si la lesión afecta el cardias)

gastrectomía total (si el tumor afecta difusamente el estómago o brota en el cuerpo del estómago y se extiende hasta 6 centímetro del cardias).

Se recomienda la linfadenectomía regional en todos los casos.

La radioterapia adyuvante de haz externo en combinación con la quimioterapia se encuentra actualmente bajo evaluación en los Estados Unidos.

ETAPA III

Todos los pacientes con tumores reseables deben ser sometidos a cirugía. Hasta un 15% de pacientes seleccionados en etapa III pueden ser curados con cirugía sola, particularmente si el compromiso de los ganglios linfáticos son mínimos (<7 ganglios linfáticos). La supervivencia general es precaria. Todos los pacientes recién diagnosticados con cáncer del estómago en etapa III deben ser considerados candidatos para ensayos clínicos.

Tratamiento estándar:

Cirugía radical: Los procedimientos curativos con resección se limitan a pacientes que en el momento de la exploración quirúrgica no presentan una afección ganglionar extensa.

ETAPA IV

La destrucción endoscópica de la obstrucción del cardias gástrico es muy útil en los pacientes cuyos tumores han ocluido la entrada gástrica. Aunque no se logra curación ni prolongación de vida con la quimioterapia, en algunos pacientes es posible la paliación y la remisión ocasional duradera.

La supervivencia es precaria con todas las estrategias de tratamiento disponibles ya sean éstas unimodales o multimodales, ninguna estrategia en sí puede considerarse la más avanzada. La resección paliativa, debe reservarse a pacientes con sangrado u obstrucción continuos. La administración de radiación paliativa podría también aliviar el dolor, el sangrado y la obstrucción.

Quimioterapia paliativa con:

FAM: fluorouracilo + doxorubicina + mitomicina C.

FAP: fluorouracilo + doxorubicina + cisplatino.

ECF: epirrubicina + cisplatino + fluorouracilo.

ELF: etopósido + fluorouracilo + leucovorina.

PELF: cisplatino + epidoxorubicina + leucovorina + fluorouracilo con glutatión y filgrastim.

FAMTX: fluoracilo + doxorubicina + metotrexato.

FUP: fluoracilo + cisplatino.

Tumor Recurrente

Se puede aliviar la disfagia de los pacientes con tumores obstructivos en el cardias gástrico con láser Nd:Yag endoscópico o con destrucción de la lesión obstructora por electrocauterización. La administración de radiación paliativa podría también aliviar el dolor, el sangrado y la obstrucción.

Radioterapia y quimioterapia

La dosis y el campo requerido para la aplicación de radioterapia externa limitan la utilidad de esta técnica, por lo que se ha recurrido a la radioterapia intraoperatoria que mejora el control regional de la enfermedad, pero no aumenta la supervivencia de los pacientes.

En cuanto a la quimioterapia, se han empleado diversas combinaciones de fármacos, incluyendo fundamentalmente 5-fluoracilo, metil-CCNU, mitomicina C y doxorubicina. Independientemente de los efectos secundarios, los resultados son poco alentadores. Sólo se observan remisiones parciales en un 30-40% de los casos, pero sin mejorar la supervivencia.

Tratamientos endoscópicos

Se aplican en determinados casos tanto con intención paliativa como potencialmente curativa.

Resección Endoscópica de la Mucosa potencialmente curativa

El potencial curativo se evalúa basado en los resultados de la patología. Según los japoneses, los carcinomas gástricos tempranos tienen una probabilidad alta de curación. Los criterios son los siguientes :

1.- El cáncer de mucosa (M) T1.

2.- Ninguna ulceración cambia la lesión.

3.- Subtipos Papilares o tubulares.

4.- Macroscópicamente el tipo elevado superficial (IIa) de 2cm o menos de diámetro o macroscópicamente el tipo deprimido superficial (IIc) de 1cm o menos de diámetro.

La incidencia de metástasis a ganglios linfáticos con el tumor en submucosa es superior en relación al tumor de mucosa. El tumor de Submucosa era dividido en SM1 y SM2 por dos razones:

Cuando el tumor infiltra la submucosa por un diámetro de >0.5 mm; el diagnóstico clínico de profundidad del tumor que usa el ultrasonido endoscópico es exacto. Sin embargo; casi todos carcinomas SM1 son clínicamente diagnosticados como cáncer de la mucosa (M) T1.

La incidencia de metástasis de nódulos linfáticos del carcinoma SM1 es inferior que el de lesiones de SM2.

Técnicas paliativas

Se llevan a cabo en pacientes considerados como inoperables, que precisan repermeabilizar la luz digestiva o para el control de una hemorragia.

El cáncer gástrico puede producir estenosis de la luz a nivel de la unión gastroesofágica y del canal antropilórico. Mediante la aplicación repetida de láser neomidio-Yag puede efectuarse una fotocoagulación de la masa tumoral con restitución temporal del tránsito digestivo. Con la misma finalidad puede recurrirse a la terapéutica fotodinámica que consiste en la administración de hemoporfirinas. Éstas producen fotosensibilización de las células tumorales, que son posteriormente destruidas por la aplicación del láser.

Otra posibilidad de tratamiento, de mayor disponibilidad, es la colocación endoscópica de prótesis plásticas o preferentemente metálicas autoexpandibles, que permiten la alimentación oral en los casos de estenosis de la unión gastroesofá-

gica. La colocación de prótesis en el canal antropilórico para conseguir la evacuación gástrica es una técnica mucho menos empleada y que ofrece peores resultados.

Los métodos endoscópicos para lograr el cese de un sangrado tumoral son los mismos que se emplean en la hemorragia no varicosa: inyección de esclerosantes, coagulación por diatermia, fuente de calor, gas argón y láser, pero los resultados obtenidos son mucho peores en cuanto a lograr una hemostasia definitiva.

Técnicas potencialmente curativas

Esta técnica se aplica a los cánceres intramucosos prominentes o planos (tipos I y II). Consiste en una inyección submucosa para que la lesión se haga más prominente. Luego se procede a su resección con el lazo diatérmico empleado para las polipectomías. Debe limitarse a lesiones menores de 2 cm de diámetro. Los pacientes tratados por láser o mucosectomía deberán ser sometidos a estrictos controles evolutivos.

Pronóstico

El cáncer gástrico tiene un mal pronóstico, que no se ha modificado sustancialmente en los últimos años. La recidiva es muy frecuente, incluso tras una cirugía aparentemente radical, pudiendo llegar a tasas del 80%. Dados los malos resultados, y como medida general, no se aconseja una segunda intervención quirúrgica sobre la recidiva o las metástasis. Entre los factores pronósticos, el de mayor valor predictivo es el estadio según la clasificación TNM .

Adicionalmente se consideran factores de mal pronóstico la imposibilidad de resección completa del tumor o sus adenopatías, la aneuploidía en el estudio del DNA celular por citometría, la localización proximal del tumor (supervivencia a los 5 años del 15% en las neoplasias subcardiales frente al 25% de las de cuerpo y 30% de las antrales) y la linitis plástica. También se ha atribuido un peor pronóstico a los casos con valores preoperatorios aumentados de marcadores tumorales como el Ca 72-4, CEA y Ca 19.9, así como su incremento tras la cirugía.

Está pendiente de confirmación el valor que los estudios iniciales otorgan a la cuantificación por inmunohistoquímica del inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1). La elevación en tejido tumoral de esta antiproteasa conllevaría un peor pronóstico.

Profilaxis

Las medidas de cribado se han mostrado eficaces, pero son aplicables tan sólo en países como Japón, que presenta una alta incidencia de cáncer gástrico y que cuenta con un elevado nivel sanitario para poder atender el volumen y el alto

costo de las exploraciones. Las posibles medidas de prevención incluirían modificaciones en la dieta reduciendo la sal, aumentando la toma de frutas frescas y verduras, asegurando la calidad del agua de consumo y mejorando y anteponiendo los sistemas de conservación de alimentos por el frío a los ahumados, salazones y encurtidos. En un futuro se dispondrá de una vacuna frente al H. pylori, con capacidad para prevenir la infección en los individuos negativos. Una vacunación masiva en la edad infantil podría proporcionar una considerable reducción en la incidencia del cáncer gástrico. Una mejor comprensión de los factores genéticos permitiría identificar a la población con mayor riesgo y aplicar en ella las medidas de cribado.

LINFOMA PRIMITIVO DEL ESTÓMAGO

Concepto

Se trata siempre de linfomas no-hodgkinianos (LNH); cuyo origen gástrico se considera como altamente probable. En este sentido se sigue un criterio general aplicable a todos los linfomas extraganglionares. Así, un LNH se considera de origen extraganglionar cuando más del 75% del tumor asienta fuera de los ganglios y menos del 25% de su volumen es de localización ganglionar.

Epidemiología e incidencia

El tubo digestivo es el lugar de afección extraganglionar más frecuente de los LNH. Predominan en el estómago (50%-60%) y con menor frecuencia asientan en el intestino delgado (30%) y grueso (10%).

El LNH representa del 3% al 10% de todos los tumores gástricos y después del adenocarcinoma es la neoplasia maligna más frecuente del estómago.

La demostración etiológica del *H. pylori* en los tumores que

se originan en el tejido linfoide asociado a mucosas o linfomas MALT (de Mucosa Associated Lymphoid Tissue) constituye uno de los avances más espectaculares de la oncología actual.

Cuadro clínico y diagnóstico

Suele consistir en dolor epigástrico, anorexia, sensación de saciedad exagerada e inmediata tras ingesta de escasa cantidad y, eventualmente, hemorragia digestiva. A veces hay sintomatología general como astenia y fiebre. El examen radiológico permite descubrir las lesiones de tipo tumoral cuya localización preferente es el antro, seguida del cuerpo y cardias. La TC es útil para la valoración de las adenopatías regionales y puede poner de manifiesto un engrosamiento de la pared gástrica. Puede utilizarse técnicas endoscópicas, tales como fibrogastroscoopia (con la obtención de muestras biópsicas) y ecografía endoscópica.

Clasificación histológica

El reconocimiento de los linfomas MALT ha hecho necesario modificar la clasificación histológica.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS LINFOMAS GASTROINTESTINALES DE TIPO PRIMARIO
Células B
Tipo MALT
De bajo grado
De alto grado (con o sin componente de bajo grado)
Enfermedad inmunolinfoproliferativa del intestino delgado
De bajo grado
De alto grado (con o sin componente de bajo grado)
Linfoma de células del manto (poliposis linfomatosa)
Linfoma de Burkitt o tipo Burkitt
Otros tipos (bajo o alto grado) correspondientes a los equivalentes ganglionares
Células T
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Otros tipos no asociados a enteropatía

R. Sáinz Samitier, F. Mearín Manrique, Piqué Badia et al: Enfermedades del estómago y el duodeno; Medicina Interna de Farreras-Rozman 14ava edición. Tomo II Editorial Harcourt 2000, Pág.: 172.

Pronóstico

Además de los factores pronósticos adversos propios de los LNH en general (edad avanzada, estadio avanzado, mal estado general, aumento de LDH y B2-microglobulina en suero, número de localizaciones extraganglionares, gran ta-

maño del tumor, histología de alto grado), hay datos específicos del LNH de tubo digestivo.

En este sentido tienen peor pronóstico los linfomas intestinales que los gástricos, los que cursan con adenopatías paraaórticas en comparación con los que se acompañan sólo

de adenopatías locales (paragástricas o paraintestinales) y los que alcanzan la serosa para extenderse a los órganos vecinos. El índice pronóstico internacional ampliamente empleado hoy en día en la valoración de los LNH parece útil también para predecir la evolución en los linfomas gastrointestinales de alto grado.

Tratamiento

En los casos localmente avanzados y diseminados, con histología agresiva, el tratamiento de elección es la poliquimioterapia. La situación es más discutible en los LNH localizados (estadio IE) con histología agresiva. Existe una tendencia a abandonar la gastrectomía que tendría la ventaja de prevenir complicaciones graves tipo hemorragia y perforación y preferir la radioterapia, seguida o no de poliquimioterapia. Los linfomas MALT de bajo grado y localizados deben tratarse, por lo menos inicialmente, mediante la terapia destinada a erradicar el *H. pylori*, la cual conducirá probablemente a la resolución de la mayoría de los casos. La posibilidad de curar un tumor maligno con antibióticos constituye uno de los conceptos más revolucionarios de la oncología moderna.

OTROS TUMORES DE ESTOMAGO

Son poco frecuentes y pueden ser malignos o benignos.

Entre los tumores malignos destaca fundamentalmente el leiomioma, de localización habitual en la pared anterior o posterior del fundus. Con frecuencia se ulcera o provoca hemorragia. Los síntomas generales son raros. Al mostrar a menudo un crecimiento muy lento, puede alcanzar un gran tamaño. No rara vez lo descubre el propio paciente al palpar su epigastrio. No suele extenderse a los órganos vecinos y, de modo característico, no se acompaña de metástasis ganglionares, pero sí puede diseminarse hacia el hígado o pulmón. Se trata mediante exéresis quirúrgica, la cual se sigue de una supervivencia a los 5 años de un 50%. En las formas metastásicas, la poliquimioterapia suele ser de eficacia limitada, aunque el pronóstico es algo mejor que en otras afecciones metastásicas.

Constituyen una rareza clínica otros tumores malignos, tales como liposarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma o sarcoma neurogénico (a veces asociado a la enfermedad de von Recklinghausen). El cuadro clínico es similar al del leiomioma. El estómago puede ser lugar de asiento de metástasis provenientes de otros tumores, como el cáncer de mama, pulmón, ovario, colon, testículo o melanoma. Las metástasis pueden presentar una ulceración central (lesión en "donut").

Son poco frecuentes los tumores benignos tales como leiomioma, neurofibroma (eventualmente en el contexto de la

enfermedad de von Recklinghausen), neuroma, linfangioma, ganglioneuroma, lipoma y pólipo hamartomatoso (asociado al síndrome de Peutz-Jeghers). Entre todos ellos, los menos raros son los leiomiomas que se descubren en numerosas autopsias, pero pocas veces tienen significado clínico. A veces crecen a la vez hacia la cavidad gástrica y hacia el exterior en forma de una masa de apariencia extrínseca, dando una imagen en reloj de arena. El diagnóstico diferencial con el leiomioma puede resultar difícil, incluso tras examen histopatológico.

Por último, procede mencionar los adenomas que son también raros. La mayoría de pólipos son lesiones hiperplásicas y no neoplásicas. Los pólipos adenomatosos constituyen el tipo neoplásico de pólipo.

BIBLIOGRAFIA

1. Armijo R, Orellana M, Medina E, et al. Epidemiology of gastric cancer in Chile. A case-control study. *Int J Epidemiol* 1981; 10:53-6.
2. Arroyo Yustos M, de Portugal Fernández del Rivero T, et al: *Cáncer de estómago: Medicine* 8(59), 3151; 2001.
3. Axon ATR, Moayyedi P. Eradication of *Helicobacter pylori*: Omeprazole in combination with antibiotics. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl 215): 82-9.
4. Axon ATR. *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: (Suppl A): 61-8.
5. Bayerdorffer E, Miehke S, Mannes GA, et al. Double blind trial of 120 mg omeprazole plus amoxicillin for *H. pylori* eradication in duodenal ulcer patients. [Abstract]. *Gastroenterology* 1994; 106:A48.
6. Besasso H. *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996; 26:63.
7. Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cáncer Res* 1995; 55:2111-5.
8. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(suppl 205): 1-5.
9. Boer WA de, Driessen WMM, Potters HVPJ, et al. Randomised study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1993-7.
10. Boer WA de, Driessen WMM, Tytgat GNJ. Only four days of quadruple therapy can effectively cure *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:633-7.
11. Boer WA, Tytgat GNJ. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: should efficacy or side-effect profile determine our choice? *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:401-7.
12. Boixeda D, Gisbert JP, Arocena C, et al. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en el adenocarcinoma gástrico y en la gastritis crónica. *Rev Esp Enf Dig* 1996; 88:403-8.
13. Buck GE, Gourley WK, Lee WK, et al. Relation of *Campylobacter pyloridis* to gastritis and peptic ulcer. *J Infect Dis* 1986; 153:664-9.
14. Charles S. Fuchs, Robert J. Mayer: Gastric Carcinoma; *N Engl J Med* 1995; 333(1): 32-39.
15. Chen LH, Boissoneault GA, Glauert HP. Vitamin C, vitamin E and cancer. *Anticancer Res* 1988; 8:739-48.
16. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297-306.
17. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population. Cohort follow-up. *Cáncer Res* 1990; 50:4737-40.
18. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554-60.
19. Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 504-9.
20. Correa P. How does *Helicobacter pylori* infection increase gastric cancer risk? *Eur Gastroenterol Hepatol* 1994; 6:1117-8.
21. Correa P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis. *Front Gastrointest* 1980; 6:98-108.
22. Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? *N Engl J Med* 1991;325:1170-1
23. Crabtree JE, Wyatt JL, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993; 34:1339-43.
24. Crabtree JL. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (Suppl1): 29-7.
25. Davies GR, Rumpton DS. *Helicobacter pylori*, free radicals and gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol hepatol* 1994; 6:1-10.
26. Delgado JD, Rios JJ, Rivera F, et al. Morphopathological changes in antral mucosa with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991; 100(Suppl): A573.
27. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321:1562-6.
28. Festen HPM. Profound gastric acid inhibition: advantages and potential hazards. *Res Clin For* 1988; 10:71-77.
29. Forman D, Sitas F, Newell DG, et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; 46:608-11.
30. Fox JG, Correa P, Taylor NS, et al. *Campylobacter pylori*-associated gastritis and immune response in a population at increased risk of gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:775-81.
31. Fukada T, Kimura S, Arakawa T. Possible role of leukotriens in gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *J Clin*

Gastroenterol 1990; 12 (Suppl 1): S131-S134.

32. Gomez NA. Comparative study to clinical evaluation for triple therapy treatment of H. pylori eradication using Lansoprazole/Amoxiciline/Clarithromycin in 7 versus 15 days. *Can J Gastroenterol* 1999; 13 Suppl B: 144B

33. Gomez NA, Alvarez LR, Reyes G, et al. Comparative Study Between Premier Platinum HpSAg with Serologic and Histopathologic Tests for Detection of Helicobacter pylori (Hp) Presence. *Revi Gastroenterol Peru* 2001; 21 (4): S76

34. Graham DY, Adam E, Klein PD, et al. Epidemiology of Campylobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13:84B-89B.

35. Graham DY. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96:615-25.

36. Graham DY. Helicobacter pylori: its epidemiology and its relation in duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:105-13.

37. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, et al. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49:969-88.

38. Haot J, Jouret-Mourin A, Delos M, et al. Anatomoclinical study of a series of chronic gastritis characterized by intraepithelial lymphocytic infiltration. *Acta Endoscop* 1986; 16:69-74.

39. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58:295-300.

40. Ishihara S, Fukuda R, Fukumoto S. Citokine gene expression in the gastric mucosa: its role in chronic gastritis. *J Gastroenterol* 1996; 31:485-90.

41. Jaskiewicz K, Louwrens HD, Woodroof CW, et al. The association of Campylobacter pylori with mucosal pathological changes in a population at risk of gastric cancer. *S Afr Med J* 1989; 75:417-9.

42. Jaskiewicz K, Louwrens HD. Chronic atrophic gastritis in a population at risk for gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1991; 11:835-40.

43. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981; 13:931- 939.

44. Katai H, Yoshimura K, Sasako M, et al: Evaluation of the new international union against cancer TNM staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000;15(88):1796-1800

45. Kato T, Sairo Y, Niwa M, et al. Helicobacter pylori infection in gastric carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6(Suppl 1): 593-6.

46. Katz K, Corti RE, López Gaston A, et al. Helicobacter

pylori. Datos recientes en fisiopatogenia y terapéutica de la patología gastroduodenal. *Arch Argent Enf Aparat Dig* 1993; 7:75-8.

47. Kochiyama T. Clinical study of Campylobacter pylori in stomach disease. *Gastroenterol Endosc* 1989; 31:3-13.

48. Kutz J. Cuáles son y qué importancia revisten las distintas cepas patógenas del Hp en el desarrollo de la enfermedad asociada a la infección? *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996; 25:33-4.

49. Lambert R, André C, Moulinier B, et al. Difuse varioliform gastritis. *Digestion* 1978; 17:159-67.

50. Lauren P. The two histologic main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1956; 64:31-49.

51. Lian JX, Garrick J, Lee A, et al. Metronidazole resistance significantly affects eradication of Helicobacter pylori infection. [abstract] *Gastroenterology* 1993; 104:A133.

52. Luna P. ¿Cuáles son los porcentajes de erradicación del Helicobacter pylori con esquemas de terapia dual y triple terapia? *Acta Gastroenterol Latinoam* 1995; 26:37-40.

53. M. Arroyo Yustos, T. de Portugal Fernández del Rivero et al: Cáncer de estómago. *Medicine* 2001; 8(59):3151

54. Marshall B. J, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulcerations. *Lancet* 1984; 1:1311-5.

55. Marshall BJ. Helicobacter pylori. *J Gastroenterol* 1984; 89:116-28.

56. Ming SC. Gastric Carcinoma. A pathological classification. *Cancer* 1977; 39:2475-2485.

57. Mirvish SS, Wallcave L, Eagan M, et al. Ascorbate-nitrite reaction: possible means of blocking the formation of carcinogenic N-nitroso compounds. *Science* 1972; 177:65-8

58. Moayyei P, Axon ATR. Patients factors can predict failure of omeprazole, claritromycin and tinidazole to eradicate Helicobacter pylori. [Abstract] *Gut* 1995; 36(Suppl1): 46.

59. Moayyei P, Sahay P, Tompkins DS, et al. Efficacy and optimum dose of omeprazole in a new one week triple therapy regimen to eradicate Helicobacter pylori. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:835-40.

60. Mohar BA. Factores de riesgo para cáncer gástrico. *Cancerología* 1997; 43:7-8.

61. Mooney C, Keenan J, Munster D, et al. Neutrophil activation by Helicobacter pylori? *Gut* 1991; 32:853-7.

62. Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al. Cancer incidence

- in five continents. Vol 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1987 (IARC scientific publications no.88).
63. Muñoz N, Correa P, Cuello C, et al. Histologic types of gastric cancer in high- and low-risk areas. *Int J Cancer* 1963; 3:809-18.
 64. Murakami K, Fujioka T, Kodama R, et al. Helicobacter pylori infection accelerates human gastric mucosal cell proliferation. *J Gastroenterol* 1997; 32:184-8.
 65. Naomi Uemura, Shiro Okamoto, Soichiro Yamamoto, et al: Helicobacter Pylori infection and the development of Gastric Cancer. *N.Engl.J.Med*; 2001; 345(11):784-788.
 66. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among japanese americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325:1132-6.
 67. O'Morain C, Buckley M, Coche JC. Le cancer gastrique: une conséquence à long terme de l'infection à Helicobacter pylori? *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18:187-9.
 68. Paniagua ME, González CM, Gra BO, et al. Gastritis crónica Gastrum 1997; 147:9-29.
 69. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41:184-97.
 70. Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS. Estimates of worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull WHO* 1984; 62:163-82.
 71. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-30.
 72. Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:89-104.
 73. Parsonnet J. Helicobacter pylori as a risk factor for gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5(Supp 1): 5103-7.
 74. Peck RM, Miller GG, Tham KT, et al. Detection of CagA expression in vivo and demonstration of preferential cytokine expression by CagA+ Helicobacter pylori strains gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1344.
 75. R. Sáinz Samitier, F.Mearín Manrique, Piqué Badia et al: Enfermedades del estómago y el duodeno; Medicina Interna de Farreras-Rozman 14ava edición, Tomo I editorial Harcourt 2000; pág.: 171.
 76. Rivera F, Diaz-Cano S, Rios JJ, et al. Non- inflammatory changes in superficial-foveolar gastric epithelium with Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1993; 104(Suppl): A179.
 77. Rosh JR, Kurfist LA, Benkov KL, et al. Helicobacter pylori and gastric lymphonodular hyperplasia in children. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:135-9.
 78. Rubio CA. Five types of pyloric cells in the antral mucosa of the stomach. *Pathol Res Pract* 1992; 188:157-61.
 79. Rubio HW. ¿Cuál es la población de riesgo? Lesiones pre-noplásicas. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996; 26:62-3.
 80. Scott N, Lansdown M, Diamant R, et al. Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in a gastric cancer family. *Lancet* 1990; 335:728.
 81. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Early gastric cancer: its surveillance and natural course. *Endoscopy* 1995; 27:27-31.
 82. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985; 35:173-7.
 83. Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992; 45:319-23.
 84. Sipponen P, Riihelä M, Hyvärinen H, et al. chronic non-atrophic ("superficial") gastritis increases the risk of gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:336-40.
 85. Sipponen P. Gastric cancer: a long-term consequence of Helicobacter pylori infection? *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:24-7.
 86. Smith JTL, Pounder RE, Nwokolo CU, et al. Inappropriate hypergastrinaemia in asymptomatic healthy subjects with Campylobacter pylori. *Gut* 1990; 31:522-5.
 87. Sobala GM, Pignatelli B, Schorah CJ, et al. Levels of nitrite, nitrate, N-nitroso compounds, ascorbic acid and total bile acids in gastric juice of patient with and without precancerous conditions of the stomach. *Carcinogenesis* 1991; 12:193-198.
 88. Sobala GM, Schorah CJ, Shires S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1999; 34:1038-41.
 89. Stockbrugger RW. Bacterial overgrowth as a consequence of reduced gastric acidity. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(suppl.111):7-16.
 90. Takashi Aiko and Mitsuru Sasako: La nueva clasificación japonesa de carcinoma gástrico. *Gastric Cancer* 1998;1: 25-30.
 91. Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, et al. Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1734-9.
 92. Thijs JC, Van Zwet AA, Oey HB. Efficacy and side effects of a triple drug regimen for the eradication of Helicobacter

pylori. Scand J Gastroenterol 1993; 28:934-8.

93. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Ammonia: a possible promotor in Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis. Cancer Letters 1992; 65:15-18.

94. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cell kinetics of mucosal atrophy in rat stomach induced by long-term administration of ammonia. Gastroenterology 1993; 104:796-801.

95. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Mechanism of gastric mucosal damage induced by ammonia. Impairment of energy metabolism due to ammonia. Gastroenterology 1992; 102:1881-8.

100. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss T, et al. Regression of primary low-grade B cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1993; 342:571-4.

101. Wallach CB, Kurtz RC. Gastrointestinal cancer in the elderly. Gastroenterol Clin North Am 1990; 19:419-32.

102. Yamashiro K, Suzuki H, Nagayo T. Electron microscopic study of signet ring cells in diffuse carcinoma of the human stomach. Virchows Arch 1977; 374: 275

103. Zerbib F, Vialette G, Cayla R, et al. Les gastrites folliculaires de l'adulte. Relations avec Helicobacter pylori, aspects histologiques et endoscopiques. Gastroenterol Clin Biol 1993; 17:529-34.

Sitios Web:

http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol14_3_98/onc06398.htm

http://www.cancer.gov/cancer_information/doc_pdq.aspx?viewid=A10F75E38748-454A-A48B-496273601872&version=1

<http://www.methodisthealth.com/spanish/digest/stomach.htm>