



Clínicas Mexicanas de *Gastroenterología*

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Editores huéspedes:
Angélica Hernández Guerrero
Juan Octavio Alonso Larra

Volumen 9

Cáncer de tubo digestivo,
vías biliares y páncreas



Editorial Alfíl

Clínicas Mexicanas de Gastroenterología

Número 9

**CÁNCER DE TUBO DIGESTIVO,
VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS**



Cáncer de tubo digestivo, vías biliares y páncreas

Editor:
Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICUM). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).



Cáncer de tubo digestivo, vías biliares y páncreas

Todos los derechos reservados por:

© 2023 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael

06470 Ciudad de México

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: alfil@editalfil.com

www.editalfil.com

ISBN 978–607–741–355–4

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Revisión editorial:

Berenice Flores, Irene Paiz

Ilustración:

Alejandro Rentería

Diseño de portada:

Arturo Delgado

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 Ciudad de México

15 de septiembre de 2023

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

**Editores huéspedes:
Dra. Angélica Hernández Guerrero**

Departamento de Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología.

Dr. Juan Octavio Alonso Larra

Departamento de Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología.

Autores

AUTOR

Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICCUM). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).

EDITORES HUÉSPEDES

Dra. Angélica Hernández Guerrero

Departamento de Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología.

Dr. Juan Octavio Alonso Larra

Departamento de Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología.

COLABORADORES

Acad. Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Gastroenterólogo Endoscopista. Expresidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, de la Asociación Mexicana de Endoscopia, del Consejo Mexicano de Gastroenterología, de la Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva y de la Academia Mexicana de Cirugía.

Capítulo 4

Dra. Silvia Allende Pérez

Departamento de Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Capítulo 9

Dr. Horacio Astudillo de la Vega

Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 9

Dr. Pablo Alejandro Ávila Sánchez

Departamento de Cirugía Pancreatobiliar, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 11

Dr. Gerardo Blanco Velasco

Adscrito al Servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 7

Dra. María Fernanda Castillo Martínez

Medicina Interna. Residente de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León.

Capítulo 13

Dra. Grecia Celis Valenzuela

Medicina Interna. Residente de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León.

Capítulo 13

Dr. Luis Carlos Chan Núñez

Departamento de Cirugía Pancreatobiliar, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 11

Dra. Laura E. Cisneros Garza

Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Hepatología, Hospital Christus Mu-
guerza Alta Especialidad, Monterrey, N. L.

Capítulo 10

Dra. Gabriela del Ángel Millán

Departamento de Cirugía Pancreatobiliar, Instituto Nacional de Ciencias Médi-
cas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 11

Dr. Daniel Martín Escobedo Paredes

Gastroenterología, Endoscopia y Ultrasonido Endoscópico. Adscrito al Servicio
de Gastroenterología en el Instituto de Pensiones del Estado de Jalisco. Práctica
privada como Endoscopista Avanzado y Endosonografista en la ciudad de Gua-
dalajara, Jalisco.

Capítulo 8

Dr. Juan Sebastián García Herrera

Cirujano Oncólogo.

Capítulo 12

Dr. Paulo César Gómez Castaños

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal. Centro de Investi-
gación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.
Hospital Civil de Culiacán.

Capítulo 3

Dr. Miguel A. Herrera Servín

Médico adscrito al Servicio de Endoscopia del Hospital General de México.

Capítulo 5

Dr. Joel Omar Jáquez Quintana

Medicina Interna. Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Alta especialidad
en Endoscopia Terapéutica y Ultrasonido Endoscópico. Profesor del Servicio de

Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León.

Capítulo 13

Dr. Leonardo Saúl Lino Silva

Maestro en Ciencias Médicas, Patólogo Oncólogo. Jefe de Patología Quirúrgica, Instituto Nacional de Cancerología.

Capítulo 2

Dra. Brenda Angélica López Navarro

Médico en adiestramiento en Endoscopia del Servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 7

Acad. Dr. Heriberto Medina Franco, FACS

Cirujano Oncólogo. Exprofesor de Posgrado de Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de México, y de Pregrado de Oncología, Escuela de Medicina, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey Campus Ciudad de México. Académico de Número, Academia Nacional de Medicina. Académico Titular, Academia Mexicana de Cirugía. Investigador Nacional Nivel II, Sistema Nacional de Investigadores CONACYT. *Fellow* del *American College of Surgeons*. Miembro de la Asociación de Médicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, la Sociedad Mexicana de Oncología, la *Society for Surgery of the Alimentary Tract* y la *Society of Surgical Oncology*.

Capítulo 6

Dr. Javier Melchor Ruan

Departamento de Cirugía y Tumores Gastrointestinales, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Capítulos 9, 12

Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa. Hospital Civil de Culiacán.

Capítulo 3

Acad. Dr. Eduardo Pérez Torres

Cirujano Gastroenterólogo. Adscrito a la Unidad de Gastroenterología Quirúrgica, Hospital General de México. Vocal de la Academia Mexicana de Cirugía.

Capítulo 4

Dr. Javier Ramos Aranda

Departamento de Cirugía Pancreatobiliar, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 11

Dra. Nancy Reynoso Noverón

Centro de Investigación y Prevención. Instituto Nacional de Cancerología. Médico Cirujano especialista en Anestesiología por la UNAM. Doctora en Ciencias. Sistema Nacional de Investigadores, nivel I. Diplomado en Economía de la Salud y Evaluación de Políticas Públicas. Docente de pregrado en la Licenciatura de Médico Cirujano y de posgrado en la especialidad de Anestesiología sede “La Raza”, IMSS. Profesora del Programa de Posgrado en Ciencias Médicas de la Universidad Anáhuac. Investigadora en Ciencias Médicas en el Instituto Nacional de Cancerología.

Capítulo 1

Dra. Karina Angélica Rivera Lara

Médico en adiestramiento en Endoscopia del Servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 7

Dra. Érika Ruiz García

Oncólogo Médico. Departamento de Tumores Gastrointestinales y Laboratorio de Medicina Traslacional, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Capítulo 12

Dra. Rosa Angélica Salcedo Hernández

Doctora en Ciencias Médicas. Cirujana Oncóloga, Instituto Nacional de Cancerología.

Capítulo 2

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa. Hospital Civil de Culiacán.

Capítulo 3

Contenido

Prefacio	XV
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
Prólogo	XVII
1. Epidemiología del cáncer gastrointestinal en México	1
<i>Nancy Reynoso Noverón</i>	
2. Cambios epigenéticos en cáncer de tubo digestivo	21
<i>Leonardo Saúl Lino Silva, Rosa Angélica Salcedo Hernández</i>	
3. Lesiones premalignas en el esófago: esófago de Barrett	39
<i>José Luis Tamayo de la Cuesta, Paulo César Gómez Castaños, Laura Ofelia Olivares Guzmán</i>	
4. Cáncer de esófago	53
<i>Juan Miguel Abdo Francis, Eduardo Pérez Torres</i>	
5. Lesiones premalignas de estómago	69
<i>Miguel A. Herrera Servín</i>	
6. Cáncer gástrico	89
<i>Heriberto Medina Franco</i>	
7. Tumores del intestino delgado	113
<i>Gerardo Blanco Velasco, Brenda Angélica López Navarro, Karina Angélica Rivera Lara</i>	
8. Tumores del estroma gastrointestinal	137
<i>Daniel Martín Escobedo Paredes</i>	

9. Cáncer de colon y recto	149
<i>Érika Ruiz García, Javier Melchor Ruan, Silvia Allende Pérez, Horacio Astudillo de la Vega</i>	
10. Hepatocarcinoma	159
<i>Laura E. Cisneros Garza</i>	
11. Cáncer de páncreas	181
<i>Luis Carlos Chan Núñez, Gabriela del Ángel Millán, Javier Ramos Aranda, Pablo Alejandro Ávila Sánchez</i>	
12. Cáncer de vesícula y vías biliares	195
<i>Javier Melchor Ruan, Érika Ruiz García, Juan Sebastián García Herrera</i>	
13. Tumores neuroendocrinos del tracto digestivo	211
<i>María Fernanda Castillo Martínez, Grecia Celis Valenzuela, Joel Omar Jáquez Quintana</i>	
Índice alfabético	233

Prefacio

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) una serie de libros titulados *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* que se publicarán de manera mensual durante el año 2023 con el fin de actualizar los últimos desarrollos en el conocimiento para cada uno de los tópicos en la gastroenterología, la cual está conformada por un total de 11 obras, que son:

- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Avances en endoscopia terapéutica del aparato digestivo.
- Gastroenterología enfocada en pediatría.
- Principales procedimientos quirúrgicos.
- Cáncer de tubo digestivo, vías biliares y páncreas.
- Neurogastroenterología y motilidad gastrointestinal.
- Trasplante hepático: una guía práctica.
- Hepatología clínica.
- Nutrición y enfermedades gastrointestinales.
- Microbiota y microbiomaterapia en gastroenterología.
- Pancreatitis y neoplasias pancreáticas.

Esta serie de las *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* está desarrollada por expertos en cada una de las áreas de la gastroenterología y va dirigido a estudiantes de medicina, residentes de la especialidad de gastroenterología y sus altas especialidades, médicos internistas, pediatras, gastroenterólogos, cirujanos, nutriólogos y otras áreas afines a la especialidad.

Además, quiero mencionarles que el *slogan* de la Asociación Mexicana de Gastroenterología en el año 2023 de mi presidencia es “Academia y Ciencia”, en donde la academia es una institución como la AMG que realiza colectivamente diversas actividades de educación médica continua y, por otro lado, la ciencia, que es una rama del saber humano constituida por el conjunto de conocimientos objetivos y verificables sobre una materia determinada, en este caso la gastroenterología, cuyos resultados son obtenidos mediante la observación y la experimentación, así como la verificación de hipótesis a través del uso de una metodología científica para la generación de nuevos conocimientos. Ambas van de la mano en el progreso del avance científico y poder transmitir el conocimiento a futuras generaciones debido a los importantes avances en la medicina.

Finalmente, agradezco a todos los editores invitados y autores a nivel nacional e internacional de las diferentes Clínicas por toda su dedicación, entusiasmo y esfuerzo en el desarrollo de esta serie de libros que seguramente tendrán un impacto en la actualización del conocimiento médico, con el fin común de que nuestros pacientes sean beneficiados en la atención diagnóstica y terapéutica oportuna, así como mejorarles su calidad de vida en cada uno de los padecimientos de la gastroenterología.

Prólogo

El cáncer es el crecimiento de tumores malignos en diferentes órganos; es una enfermedad crónico–degenerativa que ha causado muchas defunciones, ya que su diagnóstico se hace en etapas avanzadas. El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) publicó las Estadísticas de defunciones en 2021 sobre la mortalidad en la población mexicana a causa de tumores malignos. Se registraron 1 122 249 defunciones, de las cuales 8% fueron por tumores malignos (90 123). La tasa de defunciones por esta causa aumentó de forma constante, al pasar de 6.09 defunciones por cada 10 000 personas en 2010 a 7.06 en 2021. La prevalencia de los tumores del tracto digestivo ha ido en aumento, y según GLOBOCAN tres tumores del tracto digestivo y hepatopancreatobiliar se encuentran dentro de las diez primeras causas de muerte (colon, hígado y estómago).

El Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, nos invitó a coordinar esta Clínica Mexicana de Gastroenterología con el título de *Cáncer de tubo digestivo, vías biliares y páncreas*. El objetivo fue hacer una revisión concreta de las diferentes neoplasias del tracto digestivo, su frecuencia, factores de riesgo, presentación clínica, tratamiento y pronóstico, así como sobre las lesiones premalignas y su vigilancia. Se invitó a líderes de opinión y expertos en cada uno de los temas para brindar la mejor información. Esta Clínica está dirigida a médicos de primer contacto y especialistas afines al área de la gastroenterología

Epidemiología del cáncer gastrointestinal en México

Nancy Reynoso Noverón

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial, dado que se le atribuyen casi 10 millones de muertes, lo que representa uno de cada seis fallecimientos registrados. Las principales neoplasias relacionadas con cada sexo son el cáncer de mama en las mujeres y el de próstata en los hombres; no obstante, entre los primeros lugares de morbilidad se ubican los cánceres de pulmón, de colon y recto y de estómago.¹

En el presente capítulo se explora la epidemiología de los cánceres del tracto gastrointestinal, incluyendo la boca, la faringe, el esófago, el estómago —en el cual se hará énfasis, porque se sitúa en los primeros sitios de incidencia y mortalidad—, el intestino delgado y el intestino grueso.²

En el mundo las neoplasias del tracto gastrointestinal más relevantes son las de colon y recto y las de estómago, y se sitúan entre los 10 primeros lugares de mortalidad; en México se encuentran entre los seis primeros sitios.³ Asimismo, su relevancia recae en las proyecciones, en las que se esperan incrementos considerables de cáncer de colon y recto; aunque el cáncer de estómago tuvo un ligero descenso en la última década, falta observar los casos provocados por el alto consumo de tabaco y alimentos ultraprocesados.⁴

Debido al vacío de información y al seguimiento extenso de cada uno de los cánceres que abarcan el sistema gastrointestinal, es necesario enfocarse principalmente en el cáncer de estómago, para tener nociones de las neoplasias gastrointestinales y después ahondar en las cifras de cada una de ellas.

HISTORIA

Historia del cáncer gástrico

La primera descripción del cáncer de estómago data del siglo XI, y fue plasmada en la enciclopedia médica de Avicena. En Italia Benivieni realizó la primera necropsia por esta neoplasia entre 1443 y 1502, y se observó que la abertura del estómago se había cerrado y mostraba un endurecimiento en la sección inferior, por lo que llegó a la conclusión de que nada podía pasar a través del órgano, lo cual llevó a la persona a la muerte.⁵

En los siglos XVII a XIX se registraron numerosos casos en Asia, y la enfermedad atacó principalmente a Japón y a los miembros de las familias que controlaban el país; a partir de 1916 los avances en la investigación del cáncer de estómago fueron rápidos. Desde el punto de vista epidemiológico, en Verona, Italia, se llevó a cabo una revisión de la morbimortalidad, estableciendo que de finales de 1700 a principios de 1800 el cáncer gástrico era el de mayor incidencia y mortalidad.⁶

A finales de 1800 se realizaron las primeras gastrectomías, con supervivencias menores de 14 meses. Hasta 1992 se llevó a cabo la primera gastrectomía por laparoscopia en Singapur.⁵

A lo largo de la historia millones de personas han padecido cáncer gástrico, por lo que se debe profundizar en su estudio, detección y tratamiento para reducir la cantidad de personas afectadas y las muertes por esta neoplasia.

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

Considerando todos los órganos que componen el tracto gastrointestinal, los países con mayor incidencia son Japón, Eslovaquia y Hungría, con tasas mayores de 70/100 000 habitantes; México se ubica en la posición 144, con una tasa de 19.3/100 000 habitantes.

Los países con las tasas más bajas son la República de Gambia y Guinea, con menos de 10 casos por 100 000 habitantes³ (figura 1–1).

En relación con la mortalidad, Mongolia, China y Eslovaquia encabezan la lista con tasas mayores de 37/100 000 habitantes; México ocupa el lugar 162 con una tasa de 11.7, y Guinea, junto con otras dos islas, se colocan en los últimos puestos con tasas menores de 8/100 000 habitantes³ (figura 1–2).

En los últimos cinco años Japón ha encabezado la lista de prevalencia con una proporción de 732.3, seguido de Portugal (402.1) y Dinamarca (393.3); México

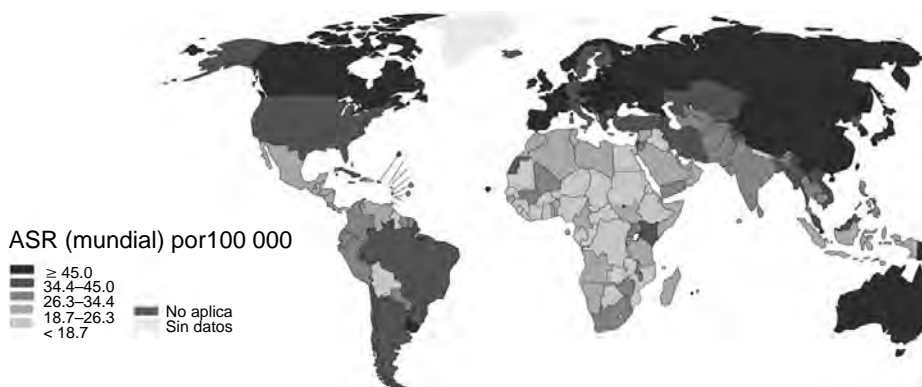


Figura 1–1. Incidencia mundial estimada estandarizada de cáncer de orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, labios, cavidad oral, esófago, estómago y colon y recto de acuerdo con la edad en 2020. Sexos masculino y femenino de todas las edades. ASR: tasa estandarizada por edad.

se encuentra en el puesto 108, con 44.3/100 000 habitantes; los países con menos casos acumulados son Guinea y la República de Gambia, con una proporción menor de 7.7 por cada 100 000 habitantes³ (figura 1–3).

La incidencia y la mortalidad según el sexo se aprecian en las figuras 1–4 a 1–7.

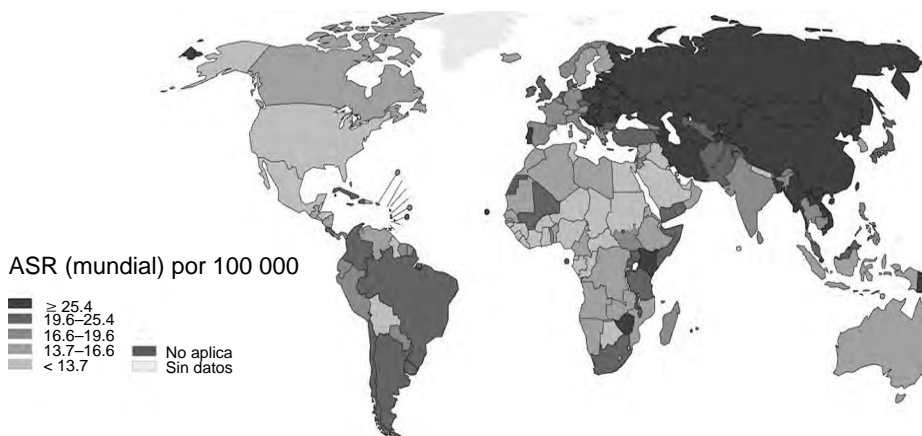


Figura 1–2. Frecuencia mundial de mortalidad estimada estandarizada por cáncer de orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, labios, cavidad oral, esófago, estómago y colon y recto de acuerdo con la edad en 2020. Sexos masculino y femenino de todas las edades. ASR: tasa estandarizada por edad.

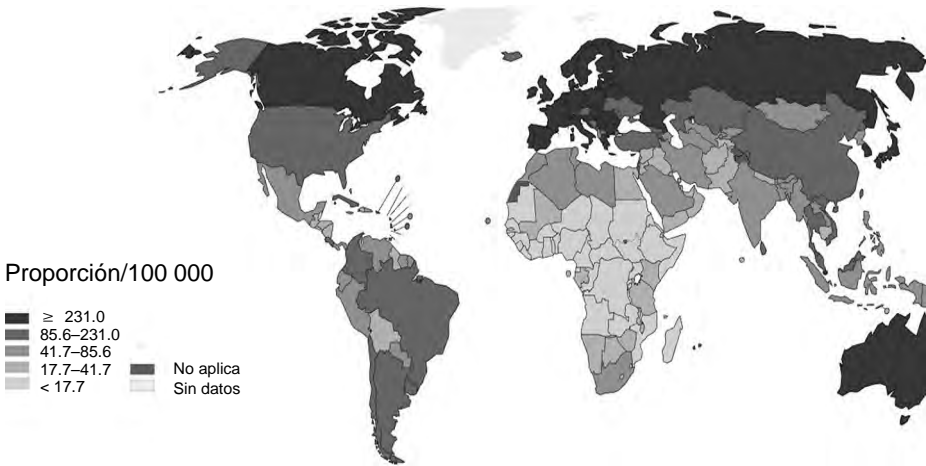


Figura 1–3. Número estimado de casos prevalentes (a cinco años) de cáncer de orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, labios, cavidad oral, esófago, estómago, colon y recto presentados como una proporción hasta 2020. Sexos masculino y femenino de todas las edades.

Cáncer de boca

Es el cáncer que se desarrolla en cualquier sitio de la cavidad bucal, sean los labios, las encías, la lengua, el revestimiento interno de las mejillas, el paladar y la base de la boca; también se conoce como cáncer oral, y se clasifica dentro de

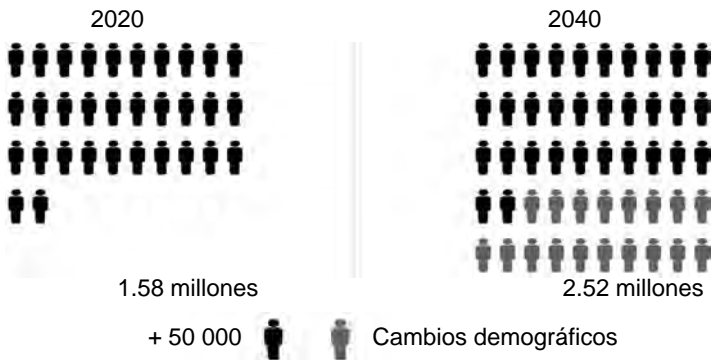


Figura 1–4. Número estimado de casos nuevos de cáncer de labios, cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, esófago, estómago y colon y recto de 2020 a 2040. Sexo femenino, edad de 0 a más de 85 años.

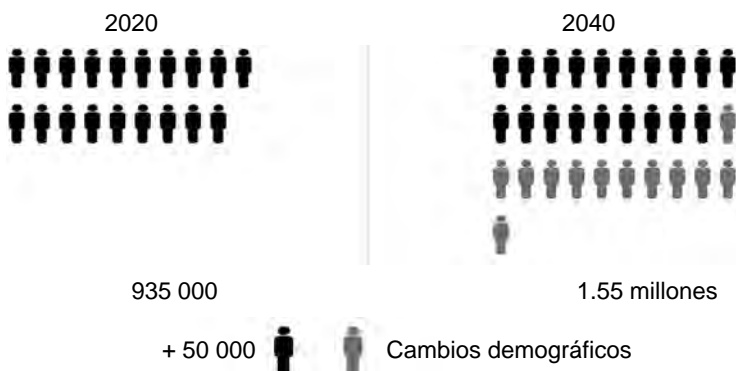


Figura 1-5. Número estimado de muertes por cáncer de labios, cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, esófago, estómago y colon y recto de 2020 a 2040. Sexo femenino, edad de 0 a más de 85 años.

los cánceres de cabeza y cuello.⁷ A nivel mundial en 2020 el cáncer de boca provocó 377 713 casos nuevos con una tasa de 4.1/100 000 habitantes; la tasa en los hombres es de 6/100 000 y en las mujeres es de 2.3/100 000 habitantes (264 211 vs. 113 502 casos nuevos, respectivamente). Anualmente provocó 52 735 muertes, con una tasa de 1.0/100 000 habitantes. En los últimos cinco años se acumularon 303 186 casos, de los cuales aún están con vida una proporción de 7.8/100 000 habitantes.³

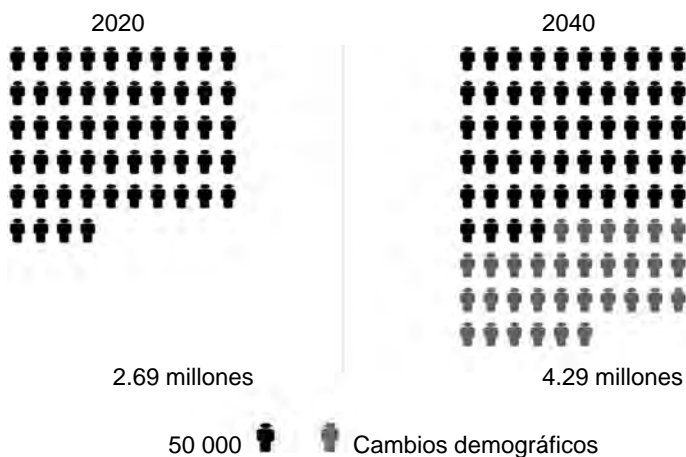


Figura 1-6. Número estimado de nuevos casos en el mundo de cáncer de labios, cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, esófago, estómago y colon y recto de 2020 a 2040. Sexo masculino, edad de 0 a más de 85 años.

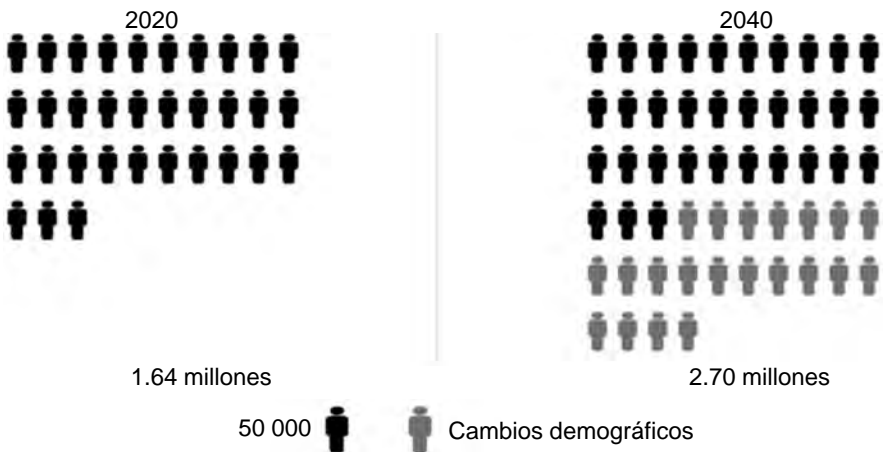


Figura 1–7. Número estimado de muertes en el mundo por cáncer de labios, cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, esófago, estómago y colon y recto de 2020 a 2040. Sexo masculino, edad de 0 a más de 85 años.

Cáncer de faringe

La garganta o faringe es un tubo muscular que inicia en la nariz y continúa hasta el cuello; se divide en tres secciones: nasofaringe, orofaringe y laringofaringe, que también es llamada hipofaringe.⁸

El cáncer de faringe incluye neoplasias en las tres secciones, y equivale principalmente a carcinomas de células escamosas planas y delgadas (escamas).⁹

El cáncer de orofaringe provocó 98 412 casos a nivel mundial, con una tasa de 1.1/100 000 habitantes. Predominó en los hombres, con 79 045 casos y una tasa de 1.8; en las mujeres la tasa fue de 0.4, con 19 367 casos nuevos; la mortalidad llegó a 8 553, con una tasa de 0.17 en 2020; los casos acumulados en los últimos cinco años fueron 51 692 (proporción de 1.3/100 000 habitantes)

El cáncer de nasofaringe tuvo una incidencia de 133 354 casos (tasa de 1.5/100 000), de los cuales 96 371 fueron hombres y 36 983 fueron mujeres (2.2 vs. 0.82, respectivamente), con una mortalidad de 21 914 personas (tasa de 0.47/100 000 habitantes) y una prevalencia en el último lustro de 109 230 casos, lo que representa una proporción de 2.8/100 000 habitantes.³

En lo relativo al cáncer de hipofaringe, la incidencia fue de 84 254 casos (tasa 0.91/100 000 habitantes); la tasa en los hombres fue de 1.6, con 70 254 casos registrados, y en las mujeres fue de 0.29, con 14 000 casos; la mortalidad llegó a 6 296 en un año, con una tasa de 0.13/100 000 y una prevalencia a cinco años de 23 954, con una proporción de 0.62/100 000 habitantes.³

Cáncer de esófago

Hay dos tipos principales de cáncer de esófago:

Carcinoma de células escamosas

La mucosa del esófago está cubierta de células escamosas, y en ella se origina este tipo de neoplasia; normalmente ocurre en la región del cuello o el esófago cervical, y en los dos tercios superiores de la cavidad torácica o esofagotorácica superior y media.¹⁰

Adenocarcinoma

Este tipo de cáncer se origina en la unión del esófago con el estómago (aproximadamente 5 cm del esófago); su comportamiento y tratamiento son como los de cualquier cáncer de esófago.¹⁰

En 2020 el cáncer de esófago originó 604 100 casos nuevos a nivel mundial, con una tasa de 6.3/100 habitantes; fue más común en los hombres que en las mujeres, con 418 350 casos y una tasa de 9.3 en los hombres, y 185 700 casos y una tasa de 3.6 en las mujeres. Las muertes asociadas fueron 169 763 en 2020, con una tasa de 3.2/100 000 habitantes y una prevalencia a cinco años de 204 149 casos acumulados, con una proporción de 5.3/100 000 habitantes.³

Cáncer gástrico

El cáncer gástrico (CG) se sitúa entre los tres principales tipos de cáncer que mayor número de muertes causan a nivel mundial, con 768 000 defunciones, lo cual confiere una tasa de 7.7 muertes por cada 100 000 habitantes. Se reporta una incidencia de más de un millón de personas, lo que ubica al cáncer de estómago en el quinto puesto que más casos de cáncer representa, con una tasa de 11.1/100 000. Afecta principalmente a los hombres (tasa de incidencia de 15.8 vs. 7.0 en las mujeres por cada 100 000, respectivamente); la prevalencia de 2015 a 2020 fue de cerca de dos millones de casos de todas las edades.^{11,12}

En la región de América Latina y el Caribe el cáncer gástrico ocupa el cuarto sitio en la lista de mortalidad, con una tasa de 6.4/100 000 habitantes, y causó 53 000 muertes en 2020, con una tasa de incidencia de 8.3/100 000, lo cual lo coloca en el quinto puesto al causar 67 000 casos nuevos. Sigue el patrón mundial, por lo que afecta más a los hombres que a las mujeres (tasa de incidencia de 11.0 vs. 6.0, respectivamente). Los casos acumulados durante los últimos cinco años que se mantiene con vida son casi 100 000 en la región.¹³

Cáncer de colon y recto

Es uno de los cánceres más frecuentes en la población a nivel mundial.

Los factores de riesgo asociados son la edad, la enfermedad inflamatoria intestinal, los antecedentes heredofamiliares de cáncer o pólipos, y los síndromes de origen genético, como poliposis adenomatosa familiar. Otros factores son los hábitos y los estilos de vida, como la falta de actividad física, la alimentación escasa en frutas, verduras y fibra, y rica en grasas o carnes procesadas, así como el sobrepeso, la obesidad y el consumo de alcohol y tabaco.¹⁴

De acuerdo con los reportes del Observatorio Global del Cáncer, en 2020 se registraron 18 millones de casos nuevos de cáncer, de los cuales 1.9 millones (10.7%) correspondieron a cáncer de colon y recto (CCR). Además, de las muertes por cáncer que fueron reportadas el mismo año 1 de cada 10 fue debida a este tipo de cáncer, lo que le otorga el segundo lugar en mortalidad por enfermedades neoplásicas a nivel mundial. Respecto a la población mexicana, el CCR ha permanecido como el tercer cáncer más prevalente en los últimos cinco años.³

EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL

En México desde hace varios años se han hecho esfuerzos para consolidar un Registro Nacional de Cáncer; sin embargo, aún no se cuenta con un sistema a nivel nacional que permita conocer la incidencia, la prevalencia y la mortalidad de todos los tipos de cáncer; hay información desagregada por institución, enfocada sólo en los principales cánceres o de reportes relacionados con el registro civil de fallecimientos, motivo por el cual el GLOBOCAN 2020 es la fuente más completa hasta el momento.^{15,16}

Cáncer de boca

El cáncer de labio y de la cavidad oral provocó en México 1 500 casos nuevos en 2020, posicionándose como la causa número 22 de incidencia de cáncer, con una tasa de 1.1/100 000 habitantes. Se presenta de forma similar en los hombres (0.98) y las mujeres (1.1); se atribuyeron 586 muertes por neoplasia de la cavidad oral con una tasa de 0.41/100 000 habitantes. En los últimos cinco años se mantienen 4 052 casos vivos de cáncer oral en el país, lo que representa 3.1/100 000 habitantes.³

La supervivencia en estadios tempranos a cinco años es de 85%, aunque sólo 28% de los casos son diagnosticados de forma temprana; hasta 50% de los casos

en estadios avanzados son diagnosticados, con una supervivencia de 68%, en comparación con 18% en las etapas metastásicas, con una supervivencia de 40% a cinco años.¹⁷

Cáncer de faringe

Cáncer de orofaringe

La incidencia de este tipo de cáncer a nivel nacional es de 0.23/100 000 habitantes, lo que en 2020 representó 328 casos nuevos. Es ligeramente mayor en los hombres, con una tasa de 0.35 y 225 casos, en comparación con las mujeres, en las que la tasa constituye la tercera parte que en los hombres (0.13/100 000 habitantes), con 103 casos nuevos registrados en 2020. La mortalidad mostró una tasa de 0.15/100 000 habitantes y se le atribuyeron 212 fallecimientos; en los últimos cinco años se han acumulado 805 pacientes con neoplasia orofaríngea (proporción de 0.62/100 000 habitantes).³

Cáncer de nasofaringe

La incidencia de esta neoplasia es de 0.14/100 000, lo que representó 194 casos nuevos en 2020. En los hombres es ligeramente mayor, con una tasa de 0.23 y 148 casos, y en las mujeres la tasa es tres veces menor que en los hombres (0.06/100 000 habitantes), con 46 casos nuevos registrados en 2020. La mortalidad fue de 0.08/100 000 habitantes, con la atribución de 107 fallecimientos; en los últimos cinco años se han acumulado 559 pacientes con neoplasia nasofaríngea (proporción de 0.43/100 000 habitantes).³

Cáncer de hipofaringe

La incidencia del cáncer de laringofaringe es de 0.09/100 000, lo que en 2020 representó 132 casos nuevos. En los hombres es ligeramente mayor, con una tasa de 0.14 y 94 casos, en comparación con las mujeres, con una tasa 0.09 puntos menor (0.05/100 000 habitantes) y 38 casos nuevos registrados en 2020. La mortalidad se situó con una tasa de 0.05/100 000 habitantes, con 73 fallecimientos. En los últimos cinco años se han acumulado 205 pacientes con neoplasia nasofaríngea (proporción de 0.16/100 000 habitantes).³

En promedio la supervivencia de los cánceres de laringe oscila entre 83 y 52% al ser detectados en etapas tempranas, entre 50 y 33% en etapas avanzadas y entre 42 y 19% en las etapas metastásicas.¹⁸

Cáncer de esófago

La incidencia del cáncer de esófago fue de 1 290 casos nuevos en 2020, con una tasa de 0.73/100 000 habitantes. Afecta principalmente a los hombres, provocando 991 casos nuevos y una tasa de 1.5, en comparación con una tasa de 0.37 en las mujeres y 299 casos nuevos al año. En relación con la mortalidad, la tasa es de 0.87/100 000, con 1 238 muertes anuales. Se puede observar que la cantidad de casos nuevos y muertes es muy cercana, así como las tasas de incidencia y mortalidad; la prevalencia en los últimos cinco años es de 1 341 casos, con una proporción de 1.0/100 000 habitantes.³

Este cáncer presentó bajas tasas de supervivencia en las décadas de 1970 y 1980, dado que únicamente llegaba a 5%, pero en fechas recientes y gracias a los avances del tratamiento se elevó a 20% la supervivencia a cinco años en todas las etapas.¹⁹

Cáncer gástrico

En México entre 2000 y 2013 el número de muertes anuales promedio atribuidas al CG fue de 5 339.²⁰ En 2020 se registraron 6 735 muertes, que colocaron al cáncer gástrico como la quinta neoplasia que más fallecimientos provoca en el país (tasa de 4.7/100 000 habitantes), además de que generó 8 804 casos nuevos, con una tasa de 6.2/100 000 habitantes. Igual que a nivel mundial y en la región de América Latina y el Caribe, en México el CG afecta mayoritariamente a los hombres, con tasas hasta dos veces mayores (incidencia de 7.4 vs. 5.4, respectivamente, por 100 000 habitantes). La prevalencia en el país en los últimos cinco años es de 12 690 casos, con una proporción de 10/100 000 habitantes.²¹

Tanto la incidencia como la mortalidad están íntimamente ligadas a la edad. En la región de América Latina alrededor de 88% de los casos son diagnosticados en los hombres y las mujeres mayores de 50 años de edad, y menos de 20% en los menores de dicha edad. En México 19% de las personas diagnosticadas con cáncer gástrico son hombres jóvenes y 23% son mujeres jóvenes. Las tasas de incidencia se incrementan a la par del aumento de la edad a partir de los 40 años, observándose los niveles máximos después de los 74 años. Las tasas de mortalidad presentan un comportamiento similar; sin embargo, en México después de los 70 años de edad la mortalidad se incrementa considerablemente.²²

En relación con el tipo histológico, se presenta mayoritariamente como adenocarcinoma intestinal en cerca de 65% de los casos, seguido del adenocarcinoma difuso (27%).^{22,23}

Aunque la tendencia en la morbimortalidad en las últimas décadas se ha mantenido o ha descendido ligeramente, se prevé un incremento en los próximos

años, debido a los efectos de la epidemia del tabaco y la obesidad, que aún están por verse.²⁰

El CG es uno de los padecimientos oncológicos con supervivencias más bajas, dado que la supervivencia relativa a cinco años es de 20 a 29%; uno de los motivos de esto es la detección del cáncer en etapas avanzadas. La *American Cancer Society* establece una tasa de supervivencia a cinco años de 71% si el diagnóstico se realiza en la etapa IA; sin embargo, el diagnóstico en etapas IIB o más merma la supervivencia a menos de 30%.²⁴

Resulta de sumo interés establecer programas de tamizaje y detección oportuna para aspirar a una supervivencia de 70%, como ocurre en Japón y Alemania gracias a sus programas de diagnóstico precoz.^{25,26}

Condiciones premalignas

Desde mediados del siglo pasado se fueron identificando lesiones intestinales relacionadas con el cáncer gástrico, las cuales se hacen presentes como una serie de procesos precancerosos de manera prolongada, denominada “cascada precancerosa o premaligna de cáncer gástrico”, en la cual se pueden identificar lesiones bien definidas.²⁷

Gastritis

Se observa un aumento de la infiltración de la lámina propia con leucocitos mononucleares y neutrófilos polimorfonucleares, principalmente relacionado con la infección por *Helicobacter pylori*, con diferencias de acuerdo con la cepa bacteriana.²⁸

Los cambios inflamatorios llegan a ser persistentes durante todo el proceso precanceroso.

Gastritis atrófica

La cascada precancerosa tiene como paso inicial la pérdida del tejido glandular normal, condición relacionada con el desarrollo de aclorhidria, secundaria a la pérdida de tejido glandular estomacal, lo que favorece la infección bacteriana del estómago, incrementando la transformación de compuestos nitrogenados presentes en los alimentos.^{29,30}

El nivel de pepsinógeno I en la sangre puede indicar el grado de atrofia.

Metaplasia intestinal

Se observa un cambio fenotípico de la célula epitelial normal de la mucosa gástrica a un fenotipo intestinal; esto indica un estadio avanzado de la atrofia.

Se presentan dos tipos principalmente: completa o de intestino delgado, en la que las células caliciformes están intercaladas entre los enterocitos absorbentes con citoplasma eosinófilo; este tipo de metaplasia no incrementa el riesgo de desarrollo de CG.

El otro tipo es la incompleta o de colon, en la cual el conjunto de enzimas digestivas desaparece de manera parcial o total. Aumenta más de 10 veces el riesgo de desarrollar CG, y ha llegado a ser considerada una forma leve de displasia.³¹

Displasia

También se conoce como neoplasia intraepitelial o neoplasia invasiva; mantiene la morfología y la organización de un fenotipo neoplásico. Se reconocen cinco categorías de lesiones de acuerdo con la clasificación de Padua:

1. Negativa para displasia.
2. Indefinida para displasia.
3. Neoplasia invasiva.
4. Sospecha de carcinoma invasivo.
5. Adenocarcinoma invasivo.³¹

Carcinoma invasivo

En esta etapa las células neoplásicas ya penetraron en el estroma circundante, lo que implica que las células neoplásicas son capaces de degradar la matriz estromal que las rodea³¹ (figura 1–8).

El hecho de conocer y poder definir las lesiones precursoras que desencadenan el CG—atrofia, metaplasia intestinal y displasia—permite la posibilidad de establecer acciones enfocadas al tamizaje y la detección oportuna de este tipo de cáncer, puesto que se tiene la capacidad de identificar a través de biomarcadores (micro-RNA) a las personas en riesgo de desarrollar dicho mal, mediante la caracterización de las bases moleculares de los estadios premalignos (cuadro 1–1).

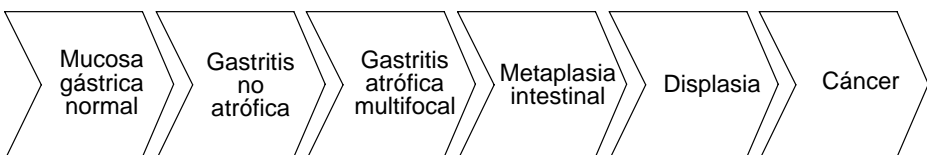


Figura 1–8. Representación esquemática de la secuencia de pasos de la cascada precancerosa. Adaptada de la referencia 31.

Cuadro 1–1. Tipos de cáncer gástrico³²

Tipo de cáncer	Descripción
Adenocarcinoma	Hasta 92% de las neoplasias de estómago se presentan en esta categoría; se originan en la capa más interna del estómago: la mucosa
Linfoma	Estos tumores se detectan en la pared del estómago; son tumores del sistema inmunitario
Tumores del estroma gastrointestinal	Son poco comunes, y se forman en la pared del estómago en las células intersticiales de Cajal; algunos pueden ser benignos y se pueden formar en cualquier sitio del tracto digestivo, aunque se observan principalmente en el estómago
Tumores carcinoides	Tumores originados en las células productoras de hormona del estómago; es poco probable que se propaguen a otros órganos
Otros tipos de cáncer (menos frecuentes)	Carcinoma de células escamosas Carcinoma de células pequeñas Leiomioma

Cáncer de colon y recto

En México la tasa de incidencia estimada de CCR en las personas de 45 años de edad o más fue de 36.5 casos nuevos por cada 100 000 habitantes en 2020. Cabe resaltar que en el caso de los hombres la tasa de incidencia fue de 42.7 casos por 100 000 habitantes y en el grupo de las mujeres fue de 32.6 casos nuevos por cada 100 000 personas. En cuanto a la mortalidad, se estimaron 7 931 muertes por esta entidad clínica en 2020, con una tasa de mortalidad de 22.7 para los hombres y de 16.1 para las mujeres. Por tanto, el CRR representa la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres, precedido por el cáncer de próstata y de pulmón, y la cuarta causa en las mujeres de dicho grupo etario, precedido por el cáncer de mama, de hígado y cervicouterino.³

De manera general, la tasa de mortalidad por CCR se ha incrementado en las últimas dos décadas (de 3.9 en 2000 a 5.4 en 2020), y los estados que presentan las mayores tasas son Baja California Sur, Baja California y Chihuahua.³³

De acuerdo con un estudio descriptivo realizado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, la edad promedio en el momento del diagnóstico del CCR es de 60 años. Hasta 95% de las neoplasias identificadas corresponden a adenocarcinomas, de los cuales 39.4% se encuentran en el colon derecho, 34.7% en el recto y 18.1% en el colon sigmoide. Cabe resaltar que 44% de estos individuos ya presentaban una enfermedad en estadio IV.³⁴

La supervivencia de esta neoplasia en promedio es de 64% a cinco años, pero en etapas tempranas se puede incrementar hasta 91%, en etapas avanzadas a 73% y en etapas metastásicas a 17% en el periodo de un lustro.³⁵

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo asociados al cáncer de boca son los hábitos dietéticos y saludables, como son el consumo de productos derivados del tabaco, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, la exposición excesiva al sol, la infección por el virus del papiloma humano y las afectaciones del sistema inmunitario.³⁶

Este cáncer se puede prevenir al evitar el consumo de tabaco, limitar el consumo de alcohol y proteger los labios de la exposición al sol.⁷

De manera similar al cáncer bucal, los factores asociados al cáncer de faringe son el consumo tabaco y alcohol, la mala alimentación, el virus del papiloma humano, la edad mayor de 65 años, el sexo masculino, la raza blanca, los síndromes genéticos y las exposiciones laborales, como la inhalación de aserrín, vapores de pinturas, productos químicos de la industria metalúrgica y petrolera, plásticos y textiles, así como la enfermedad por reflujo gastroesofágico.³⁷

Aunado a dichos factores, el cáncer de esófago incrementa la probabilidad de presentarse si existe esófago de Barrett, obesidad, sedentarismo, acalasia, tilosis, síndrome de Plummer–Vinson, lesiones del esófago por exposiciones ocupacionales o domésticas, inhalación de limpiadores corrosivos y antecedentes heredo-familiares de cáncer.³⁸

Los principales factores de riesgo relacionados con el cáncer de estómago son el sexo masculino, la edad, el tabaquismo, la historia familiar, la exposición a radiación, el virus de Epstein–Barr y el tipo de dieta, principalmente alta en sales, nitratos y carbohidratos, y deficiente en frutas y verduras; asimismo, la infección por *Helicobacter pylori* —que aumenta hasta seis veces el riesgo de padecer CG—, un nivel socioeconómico bajo, la obesidad, el reflujo gastroesofágico, la enfermedad ulceropéptica, los antecedentes de pólipos gástricos y la gastrectomía previa por condiciones benignas.^{12,39–41} Por el contrario, el uso de antiinflamatorios no esteroideos⁴² y estatinas,⁴³ y la actividad física cotidiana⁴⁴ pueden actuar como factor protector.

Factores heredofamiliares

Al puntualizar el carácter heredofamiliar del CG se ha estudiado la mutación de E–cadherina (CDH1); hasta en 30% de los casos de cáncer gástrico difuso hereditario se ha identificado dicha mutación,⁴⁵ con un riesgo de 67% de que los hombres de 80 años de edad padezcan CG y 83% de las mujeres con antecedentes familiares de CG y mutación en el gen CDH1.²⁹ El cáncer gástrico intestinal familiar se ha relacionado principalmente con factores del medio ambiente y algunos síndromes genéticos, como el cáncer colorrectal hereditario no poliposo,

la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz–Jeghers y el síndrome de Li–Fraumeni, los cuales aumentan el riesgo de CG desde 5 hasta 30%.³⁰

Helicobacter pylori

Uno de los principales factores de riesgo relacionados con el CG es la infección por *Helicobacter pylori*, una bacteria gramnegativa que coloniza el epitelio gástrico.⁴⁶ Baena Diez y col. identificaron una prevalencia de 52.4% (IC 95% de 46.4 a 54.4) de la infección en un área urbana, con aumento de la proporción de personas infectadas respecto a la edad; en los menores de 10 años se observó una menor prevalencia (11.5%), la cual en el grupo de 60 a 69 años fue de 87.5%.⁴⁷ Asimismo, diversos estudios han identificado una relación entre la alta prevalencia de *Helicobacter pylori* y la incidencia de CG; la prevalencia en los países desarrollados es menor de 20% en los jóvenes menores de 20 años, pero después de los 40 años aumenta a 50% en EUA y a 80% en Japón.⁴⁶

La prevalencia de *Helicobacter pylori* se ha ligado a un nivel socioeconómico bajo, falta de educación formal, condiciones de vida durante los primeros años de edad, falta de higiene y hacinamiento.

La revisión del *Helicobacter and Cancer Collaborative* muestra que dicho microorganismo se asocia a cáncer distal, con un riesgo relativo de 3.0; asimismo, que la evaluación de *Helicobacter pylori* cercana al diagnóstico oncológico puede subestimar la magnitud de la asociación al cáncer no cardias.⁴⁸

La infección por *Helicobacter pylori* tiene la capacidad de desencadenar la cascada de lesiones premalignas que desemboca en CG.⁴⁹

La cepa de *Helicobacter pylori* que lleva asociado el gen A a la citotoxina (cagA) se ha relacionado con un mayor riesgo de gastritis atrófica grave y CG. En América 60% de las cepas de *Helicobacter pylori* aisladas son cagA+ y en Asia 100% lo son. La presencia de polimorfismos genéticos que llevan a la sobreexpresión de citocina proinflamatoria —interleucina-1B— es un factor del huésped que incrementa el riesgo de CG relacionado con *Helicobacter pylori*.⁴⁶

Los factores de riesgo propios del CCR son la edad mayor de 50 años, los antecedentes personales de cáncer y pólipos colorrectales, los antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal, los antecedentes familiares de cáncer o pólipos adenomatosos, los síndromes hereditarios (p. ej., síndrome de Lynch), la poliposis adenomatosa familiar y la diabetes mellitus tipo 2.⁵⁰

FACTORES DE PRONÓSTICO

Los factores indicativos del progreso y la supervivencia de los pacientes con cáncer gastrointestinal van desde los más comunes, como la edad, el sexo, la localiza-

ción tumoral, la configuración macroscópica del tumor, el estadio, el tipo y el grado histológico; también se han encontrado factores de pronóstico tumorales, contenido de DNA, índices de proliferación tumoral, alteraciones genéticas, factores de crecimiento y sus receptores, moléculas de adhesión y elementos de la matriz extracelular, y enzimas proteolíticas y sus inhibidores, entre otros más específicos de cada órgano afectado.

PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO OPORTUNO

Pruebas de tamizaje de cáncer gástrico

Aunque el cáncer gástrico es uno de los padecimientos que más morbimortalidad generan en el mundo y en México, pocos han sido los esfuerzos para establecer pruebas de tamizaje que permitan identificar fehacientemente a los individuos con mayor riesgo de desarrollarlo. En países como Japón y Corea, donde la prevalencia del CG es alta, se han establecido programas de tamizaje en masa.

Pepsinógeno sérico

Es una prueba serológica no invasiva que determina los dos pepsinógenos séricos (pepsinógeno I y pepsinógeno II). El GI tiende a disminuir con la pérdida de las glándulas de la mucosa del fondo gástrico, sirviendo como indicador de gastritis atrófica; sin embargo, su utilidad se enfoca en la identificación de personas con alto riesgo de padecer CG y no para detectar cáncer (sensibilidad de 77%, especificidad de 74%).⁵¹

Gastrina-17

Esta hormona polipeptídica segregada por las glándulas pilóricas del antro del estómago y por las fibras peptidérgicas del nervio vago se utilizó como marcador para identificar en primera instancia la gastritis atrófica; en los pacientes con CG las cantidades de gastrina-17 aumentan de manera considerable (sensibilidad de 83% y especificidad de 68%).⁵²

Como se mencionó, los micro-RNA se han detectado en la sangre circulante y se han relacionado con la cascada premaligna de cáncer gástrico. El presente estudio propone la identificación y el uso de micro-RNA para detectar a los sujetos en riesgo de desarrollar CG; al establecer un método de tamizaje no invasivo, de bajo costo, altamente sensible y específico será posible dar seguimiento a los sujetos en riesgo de desarrollar el mal oncológico, establecer programas de con-

cientización y prevención en la población en riesgo, dar un diagnóstico y brindar tratamiento de manera oportuna, lo que redundará en un mejor pronóstico para la persona y una menor carga económica para los servicios de salud.

Prevención del cáncer de colon y recto

Prevención primaria

Suficiente evidencia demuestra que la adopción o el fortalecimiento de ciertos hábitos saludables puede disminuir el riesgo de presentar CCR. Se estima que los individuos que realizan 30 min diarios de actividad física tienen 27% menos riesgo que los que no hacen nada.⁵¹ Por otra parte, las personas que consumen más de 800 g de frutas y vegetales al día tienen 26% menos probabilidad, en comparación con los que consumen menos de 200 g al día.⁵² Además, el consumo constante de otros alimentos, como pescado, lácteos, cereales integrales, fibra y vitamina B₆, también ha mostrado ser un factor protector ante el CCR.^{51,53}

Prevención secundaria/métodos de tamizaje

Los métodos de tamizaje están dirigidos a las personas de 45 a 74 años con riesgo promedio para CCR, es decir, que no tengan antecedentes personales de CCR o pólipos adenomatosos, enfermedad inflamatoria intestinal, antecedentes familiares de CCR o síndromes hereditarios relacionados.^{53,54} Existen dos tipos de estudios de detección: el estudio basado en las heces y la visualización directa mediante colonoscopia.^{54,55} Debido al alto costo que conlleva la realización de la endoscopia, se recomienda el uso inicial de pruebas en las heces.

Las pruebas de detección de CCR basadas en las heces incluyen la prueba de sangre oculta en heces de guayaco, la prueba inmunohistoquímica fecal y las pruebas de DNA en heces.⁵⁷ Tanto la prueba de guayaco como la prueba inmunohistoquímica fecal identifican sangre en heces; sin embargo, la primera lo realiza por medio de una reacción química y la segunda mediante anticuerpos; las ventajas de ambas son ampliamente reconocidas actualmente.⁵⁸ La prueba de DNA utiliza biomarcadores de cáncer para identificar las células malignas provenientes del tracto digestivo presentes en la materia fecal. La sensibilidad, la especificidad y la frecuencia del tamizaje pueden variar en cada tipo de prueba.⁵⁷

Las pruebas de visualización directa incluyen la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible y la colonografía. Los tres estudios permiten obtener una imagen del interior del recto, el colon sigmoide y el colon descendente en el caso de la sigmoidoscopia, y del colon completo en el caso de la colonoscopia y la colono-

grafía.⁵⁷ Tanto la colonoscopia como la sigmoidoscopia utilizan una cámara endoscópica, pero la colonografía utiliza rayos X para la emisión de la imagen. Cuando las pruebas de detección basadas en heces, la sigmoidoscopia o la colonografía presentan resultados anormales se requiere la realización de una colonoscopia como estudio complementario.⁵⁷

CONCLUSIÓN

En este contexto, y dada la creciente magnitud de los tumores del tracto gastrointestinal, resulta indispensable fortalecer la investigación en las acciones de prevención primaria para lograr la reducción del número de casos o bien de prevención secundaria, que permitan el diagnóstico oportuno de este grupo de enfermedades.

El conocimiento de la distribución y la frecuencia de esta neoplasia le permite al médico contar con los contextos internacional y nacional para orientar el diagnóstico y proveer al paciente información relacionada con los factores de riesgo, el pronóstico y la supervivencia.

Se pone de manifiesto la necesidad de usar el Registro Nacional de Cáncer que cuente con las cifras más actualizadas de las neoplasias en el país y con base en ellas generar estrategias y recomendaciones para la prevención y el control de dicha enfermedad.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud: *Cáncer*. OMS, 2022.
2. Medline Plus: *Tracto gastrointestinal*. 2022
3. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization: *Number of new cases in 2020, Mexico, both sexes, all ages*. Lyon, WHO, 2020.
4. **Mohar BA, Reynoso NN, Armas TD, Gutiérrez DC, Torres DJA:** Cancer trends in Mexico: essential data for the creation and follow-up of public policies. *J Global Oncol* 2017;3(6):740–748.
5. **Jurado CA:** Cáncer gástrico: visión y misión de un cirujano endoscopista. *Rev Colomb Cir* 2008;23(2):85–89.
6. **Santorio E:** The history of gastric cancer: legends and chronicles. *Gastric Cancer* 2005;8(2):71–74.
7. Mayo Clinic: *Cáncer de boca*. 2022.
8. Mayo Clinic: *Cáncer de garganta (faringe)*.
9. Instituto Nacional del Cáncer: *Cáncer de faringe*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EUA, 2022.
10. American Cancer Society: *¿Qué es el cáncer de esófago?* 2020.
11. The Global Cancer Observatory: *Cancer today: World 2020*. Lyon, International Agency

- For Research on Cancer–WHO, 2021.
12. **Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F:** Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(5):700–713.
 13. The Global Cancer Observatory: *Cancer today: Latin America and the Caribbean*. Lyon, International Agency for Research on Cancer–WHO, 2021.
 14. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: *Cáncer colorrectal. ¿Cuáles son los factores de riesgo?* 2022.
 15. **Reynoso NN, Mohar BA:** El cáncer en México: propuestas para su control. *Salud Púb Méx* 2014;56(5):418–420.
 16. **Brau FH, Palafox PEA, Mohar BA:** El Registro Nacional de Cáncer en México, una realidad. *Gac Mex Oncol* 2020;29(3):107–111.
 17. American Society of Clinical Oncology: *Cáncer oral y orofaríngeo: estadísticas*. Junta Editorial de Cáncer, 2022.
 18. Sociedad Americana Contra el Cáncer: *Tasas de supervivencia de los cánceres de laringe y de hipofaringe*. American Cancer Society, 2019.
 19. Sociedad Americana Contra el Cáncer: *Estadísticas importantes sobre el cáncer de esófago*. American Cancer Society, 2022.
 20. **Mohar BA, Reynoso NN, Armas TD, Gutiérrez DC, Torres DJA:** Cancer trends in Mexico: essential data for the creation and follow-up of public policies. *J Glob Oncol* 2017;3(6):740–748.
 21. The Global Cancer Observatory: *Cancer today: Mexico*. Lyon, International Agency for Research on Cancer–WHO, 2021.
 22. **Sierra MS, Patricia C, Bravo LE, Forman D:** Stomach cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol* 2016;44S:S62–S73.
 23. **Ciendenes AD, Cok GJ, Bussalleu RA:** Tipos histológicos de cáncer gástrico de acuerdo a la clasificación Lauren en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Gastroenterol Perú* 1995;15(3):239–246.
 24. American Cancer Society: *Tasas de supervivencia del cáncer de estómago según la etapa*. 2016.
 25. **Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K et al.:** Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 2011;14:301–316.
 26. **Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher A et al.:** Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 1993;71(10):2918–2925.
 27. **Pelayo C:** Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *Rev Colomb Cir* 2011;26:111–117.
 28. **Valdivia RM:** Gastritis y gastropatías. *Rev Gastroenterol Perú* 2011;31(1):38–48.
 29. **Pharoad P, Guilford P, Caldas C:** Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E–cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121(6):1348.
 30. **Ayala AJC, Lotero GJD:** Tamización de cáncer gástrico. *Univ Med* 2013;54(2):209–222.
 31. **Correa P, Piazuelo BM:** The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13(1):2–9.
 32. American Cancer Society: *¿Qué es el cáncer de estómago?* 2017.
 33. **Espinosa TP et al.:** National and state–level colorectal cancer mortality trends in Mexico, 1998–2018. *Salud Púb Méx* 2021;64(1):1–9.
 34. **Leal OJ et al.:** Demografía del cáncer colorrectal en los últimos cinco años de un hospital oncológico. *Endoscopia* 2019;31(Suppl 2):363–369.
 35. American Society of Clinical Oncology: *Cáncer colorrectal: estadísticas*. Junta Editorial de Cáncer, 2022.

36. **Mateo SA, Somacarrera PML:** Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol* 2015;31(4).
37. Sociedad Americana Contra el Cáncer: *Factores de riesgo de los cánceres de laringe y de hipofaringe*. 2017.
38. Sociedad Americana Contra el Cáncer: *Factores de riesgo para el cáncer de esófago*. 2020.
39. **Martínez MR, Aragón SF:** Cáncer gástrico. En: Medina VE, Martínez MR: *Fundamentos de oncología*. México, 2009:273–278.
40. **Balceca BL, de los Reyes L, Cevallos BE:** Cáncer de estómago. En: Medina VE, Martínez MR: *Fundamentos de oncología*. México, 2006:191–200.
41. **Orloska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E:** Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995;90(12):2152–2159.
42. American Cancer Society: *¿Se puede prevenir el cáncer de estómago?* 2020.
43. **Cuello M, Kato S, Díaz D, Owen G:** Efectos de las estatinas en cáncer: ¿potencial rol en terapéutica y prevención? *Rev Med Chile* 2013;141(2):227–236.
44. Instituto Nacional del Cáncer: *Mayor actividad física asociada con menor riesgo de 13 tipos de cáncer*. 2016.
45. **Guilford PJ, Hopkins JB et al.:** E-cadherin germinale mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999;14(3):249–255.
46. **Crew KD, Neugut AI:** Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;2(3):354–362.
47. **Baena DJM, García LM, Martí FJ, León MI et al.:** Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria: estudio seroepidemiológico. *Aten Primaria* 2002;29(9):553–557.
48. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group: Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;43(3):347–353.
49. **Ishaq S, Nunn L:** *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(Suppl 1):S6–S14.
50. American Cancer Society: *Factores de riesgo del cáncer colorrectal*. 2020.
51. **Miki K:** Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245–253.
52. **Shiotano A, Iishi H, Uedo N et al.:** Histologic and serum risk makers for noncardia early gastric cancer. *Int J Cancer* 2005;115:463–469.
53. **Johnson C, Wei C, Ensor J, Smolenski D, Amos C et al.:** Meta-analyses of colorectal cancer risk factors constance. *Cancer Causes Control* 2013;24(6):1207–1222.
54. **Keum NN, Giovannucci E:** Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(12):713–732.
55. **Wild C, Weiderpass E, Stewart B:** *World Cancer Report: cancer research for cancer prevention*. Lyon, International Agency for Research on Cancer–WHO, 2020.
56. **Sawicki T, Ruskowska M, Danielewicz A, Niedzwiedzka E, Arlukowicz T et al.:** A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers (Basel)* 2021;13(2025):1–23.
57. **Davidson K, Barry M, Mangione C, Cabana M, Caughey A et al.:** Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2021;325(19):1965–1977.
58. **Tinmouth J, Lansdorp VI, Allison JE:** Faecal immunochemical tests *versus* guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organizers need to know. *Gut* 2015;64(8):1327–1337.

Cambios epigenéticos en cáncer de tubo digestivo

Leonardo Saúl Lino Silva, Rosa Angélica Salcedo Hernández

INTRODUCCIÓN

El cáncer se desarrolla a través de los cambios acumulados a nivel cromosómico o a nivel de pares de bases genéticas, lo que puede afectar a los oncogenes (impulsores) o a los genes supresores de tumores (frenos), que eventualmente conducen a la división celular descontrolada, la invasión y la metástasis en varios cánceres de órganos sólidos.¹ Los mecanismos involucrados en las características del desarrollo del cáncer están bien descritos y continúan siendo explorados.² Fundamentalmente, el cáncer es una enfermedad genómica que altera el flujo de información celular para modificar la homeostasis celular y promover el crecimiento, a través de mecanismos descritos como características del cáncer. El descubrimiento de un código genético universal para los genes que codifican proteínas produjo innumerables avances en la comprensión de cómo tales mutaciones provocan el cáncer, estableciendo los principios científicos en los que se basa el desarrollo de terapias dirigidas para las neoplasias malignas. Por lo tanto, tal vez una de las exploraciones más sorprendentes en medicina molecular es el descubrimiento de que los genes estaban alterados en y a través de regiones no codificantes, así como por mecanismos epigenéticos. La epigenética se refiere a los rasgos hereditarios que no son atribuibles a cambios en la secuencia del DNA. En términos más específicos, se puede utilizar para describir cómo las proteínas asociadas a la cromatina y las modificaciones químicas reversibles del DNA y las proteínas histonas mantienen los programas transcripcionales al regular las estructuras de la cromatina.

Los cambios epigenéticos están presentes en todos los cánceres humanos, y ahora se sabe que cooperan con las alteraciones genéticas para impulsar el fenotipo del cáncer a través de las características específicas del cáncer.³

Estos cambios epigenéticos implican mecanismos como la metilación del DNA, los modificadores y lectores de histonas, los remodeladores de la cromatina, los microRNA (miRNA) y otros componentes de la cromatina.⁴ La genética y la epigenética del cáncer están indisolublemente unidas en la generación del fenotipo maligno; los cambios epigenéticos pueden causar mutaciones en los genes y, por el contrario, con frecuencia se observan mutaciones en los genes que modifican el epigenoma. Las terapias epigenéticas, en las que el objetivo es revertir estos cambios, ahora se están incorporando como tratamiento estándar para algunos tipos de enfermedades malignas.⁵ La aplicación de terapias epigenéticas en el tratamiento de tumores sólidos también se perfila como una opción terapéutica potencial.⁶ En particular, la epigenética no es un campo nuevo en la ciencia básica, y se ha explorado desde la década de 1940.⁷ Sin embargo, sólo recientemente ha tenido el potencial de uso como biomarcador, y las opciones terapéuticas han convertido a la epigenética del cáncer en un aliado más cercano para la atención clínica convencional del cáncer.⁸

En este capítulo exploraremos algunas áreas en las que la epigenética del cáncer desempeña un papel en la comprensión del cáncer como una enfermedad. Como ejemplo, el cáncer colorrectal (CCR) se mencionará específicamente como un modelo de enfermedad, ya que un análisis de cada tipo de cáncer estará más allá del alcance de este capítulo.

Debido al vasto campo de investigación en desarrollo, las referencias se eligen principalmente por su visión actualizada y exhaustiva de la revisión de expertos. La descripción general de este capítulo se centrará en gran medida en las áreas de importancia inmediata o futura para comprender la epigenética y su papel en el cáncer.

INFLUENCIAS EPIGENÉTICAS A LO LARGO DE LA VIDA Y RIESGO DE CÁNCER

Los estudios epigenéticos incluyen la investigación de la metilación del DNA, las modificaciones de las histonas, la remodelación de la cromatina y la regulación génica por RNA no codificantes (ncRNA). Las alteraciones epigenéticas son fundamentales para los procesos de desarrollo temprano, el silenciamiento del cromosoma X inactivo y la regulación de genes específicos de tejido. Ahora está surgiendo una imagen completa de los patrones epigenéticos en las células normales; estos patrones se alteran en enfermedades humanas como el cáncer.⁹

Las marcas epigenéticas cambian durante el desarrollo fetal, durante la vida adulta y con el envejecimiento.^{10,11} Algunos cambios juegan un papel importante en el establecimiento y la regulación de los programas genéticos, pero otros parecen ocurrir sin ningún papel fisiológico aparente. Un desafío futuro importante en el campo de la epigenética será describir cómo el medio ambiente afecta el cambio epigenético, y aprender si la interacción entre varias influencias epigenéticas puede determinar fenotipos saludables de aquellos atribuidos al riesgo de enfermedad durante la vida. Esto puede brindar la oportunidad de posibles intervenciones de reducción de riesgos, cambios en el estilo de vida o incluso terapia preventiva epigenética.

Los estresores ambientales químicos y físicos, la dieta, los hábitos de vida y los tratamientos farmacológicos pueden afectar el epigenoma.¹² El uso potencial de modificadores epigenéticos naturales en la quimioprevención del cáncer para vincular la salud pública, el medio ambiente y el estilo de vida se explora cada vez más, y ha ganado interés desde una perspectiva de salud pública y para la prevención de enfermedades.¹³

La forma en que se utiliza la energía en las células está determinada por la influencia de factores ambientales, como la disponibilidad nutricional.¹⁴ La adaptación metabólica se logra principalmente a través de la modulación de la expresión de genes metabólicos,¹⁵ y también puede involucrar mecanismos epigenéticos que permiten la regulación a largo plazo. Estudios recientes han identificado que los nutrientes y sus metabolitos ejercen una importante influencia sobre el epigenoma, ya que sirven como sustratos y/o coenzimas para las enzimas modificadoras epigenéticas. Se ha demostrado que algunos factores epigenéticos regulan los genes metabólicos que conducen a un cambio en el flujo de energía. Estos hallazgos sugieren el concepto de diálogo metabólico-epigenoma, que puede contribuir a la formación de un fenotipo metabólico a largo plazo.¹⁴ Esto es particularmente relevante para la patogenia de la obesidad y los trastornos metabólicos asociados, en los que las condiciones nutricionales prenatales y posnatales afectan los riesgos de enfermedad en la edad adulta. Además, la mucosa colorrectal humana envejecida desarrolla patrones aberrantes de metilación del DNA que pueden contribuir a su creciente vulnerabilidad al cáncer.¹⁶ La evidencia sugiere que la pérdida de metilación global dependiente de la edad, junto con la hipermetilación de las islas CpG asociadas con genes relacionados con el cáncer, puede estar influenciada por factores nutricionales y metabólicos.¹⁷ Varios compuestos de la nutrición, como los folatos y las vitaminas, son esenciales para el mantenimiento de la metilación normal del DNA. Se sabe que el metabolismo del folato modifica los mecanismos epigenéticos en condiciones experimentales, y hallazgos más recientes han explorado las importantes funciones de las vitaminas C y D en el mantenimiento del epigenoma.^{18,19} Los ensayos de intervención humana y los estudios transversales sugieren un papel de los folatos y otros facto-

res nutricionales y metabólicos como determinantes de la metilación del DNA de la mucosa colorrectal.¹⁶ Además, la mayoría de las células cancerosas aprovechan las vías metabólicas para su actividad hiperproliferativa,²⁰ mientras que la desregulación metabólica conduce a una regulación epigenética anómala en algunos tipos de cáncer.²¹

MECANISMOS DE LA EPIGENÉTICA EN EL CÁNCER

Los mecanismos genéticos de mutación, alteración del número de copias, inserciones, deleciones y recombinación son particularmente adecuados como vehículos de cambios fenotípicos persistentes en el cáncer. Varios estudios de cáncer anteriores investigaron esto y desarrollaron modelos de progresión secuencial, como el presentado para el cáncer colorrectal.²² Por esta razón el cáncer se ha visto durante mucho tiempo como una enfermedad genética, aunque se observaron diferentes perfiles de metilación en diferentes genes en el mismo modelo de tumor.

Los eventos genéticos ocurren con baja frecuencia y, por lo tanto, no son un medio particularmente eficiente para la transformación maligna.²³ Sin embargo, algunas células cancerosas superan este cuello de botella al adquirir defectos de reparación del DNA, lo que aumenta la tasa de mutación, como se observa en los tumores deficientes en la reparación de errores de emparejamiento que conducen a una alta incidencia de inestabilidad de microsatélites (MSI) en todo el genoma.²⁴ Los mecanismos de control epigenético ofrecen un camino alternativo para adquirir rasgos oncogénicos estables.²⁵ Los estados epigenéticos son flexibles, pero persisten a través de múltiples divisiones celulares y ejercen efectos claros sobre el fenotipo celular. Aunque se sabe desde hace mucho tiempo que las células cancerosas experimentan cambios epigenéticos, los análisis genómicos y epigenómicos a escala del genoma han revelado recientemente la aparición generalizada de mutaciones en los reguladores (epi)genéticos y la amplitud de las alteraciones del epigenoma en las células cancerosas. Hay varias clases de reguladores epigenéticos: los que escriben las marcas (escritores doblados), DNA metiltransferasas, histona metiltransferasas (HMT) e histona acetiltransferasas (HAT); los que leen las marcas (lectores doblados), las proteínas *bromodomain*, *chromodomain* y *tudor*; los que borran las marcas (los llamados borradores), las histonas deacetilasas (HDAC) y las histonas desmetilasas (HDM); y los que remodelan la cromatina, como los componentes del complejo SWI/SNF.²⁶ La mutación frecuente y recurrente de modificadores epigenéticos específicos en una variedad de cánceres demuestra que la regulación epigenética alterada juega un papel importante en la conducción de la tumorigénesis. Si bien la epigenética re-

presenta una amplia gama de cambios que regulan la expresión génica, pero no causa cambios en la secuencia primaria de pares de bases del DNA en sí misma, éstos pueden definirse ampliamente como metilación del DNA, modificaciones de histonas, impresión del genoma y RNA no codificante (RNAnc).

Metilación del DNA

El marcador/mecanismo epigenético más conocido y explorado es la metilación del DNA, la cual ocurre en el contexto de modificaciones químicas mediante la adición de un grupo metilo al DNA en el carbono 5 del anillo de pirimidina de citocina que precede a una guanina.

La metilación del DNA tiene funciones críticas en el control de la actividad génica y la arquitectura del núcleo de la célula. La hipometilación y la hipermetilación alterarán, en consecuencia, el acceso y la expresión de ciertos genes o partes del DNA. Además, las histonas no son simplemente proteínas que empaquetan el DNA, sino estructuras moleculares que participan en la regulación de la expresión génica y, por tanto, su modificación química también puede alterar estas funciones. Las histonas almacenan información epigenética a través de modificaciones postraduccionales como la acetilación de lisina, la metilación de arginina y lisina y la fosforilación de serina. Estas modificaciones afectan la transcripción de genes y la reparación del DNA. En humanos la metilación del DNA ocurre en las citocinas (C) que preceden a las guaninas (G); éstos se llaman dinucleótidos “CpG”.

Las regiones del DNA que contienen muchos nucleótidos C y G adyacentes se denominan “islas CpG”. La “p” en CpG se refiere al enlace fosfodiéster entre la citocina y la guanina. Estas islas ocurren en aproximadamente 40% de los promotores de genes humanos. Los sitios CpG no se distribuyen al azar en el genoma, sino que hay regiones ricas en CpG (islas CpG), que abarcan el extremo 5' de la región reguladora de muchos genes. Estas islas CpG no suelen estar metiladas en las células normales. Si bien las islas CpG generalmente no están metiladas en las células normales, y los genes corriente abajo de estos promotores no metilados se transcriben en presencia de activadores transcripcionales, las plataformas genómicas han confirmado que casi 10% de las islas CpG de promotores normalmente no metilados, muchas de las cuales pertenecen a genes supresores de tumores, se metilan anormalmente y, por lo tanto, se silencian en el cáncer.²⁴ En el CCR²⁷ se ha reconocido un fenotipo metilador de isla CpG (CIMP) como un grupo molecular separado (además de los tumores inestables de microsatélites y cromosómicos) que tiene características clínicas y patológicas distintas. Por un lado, se ha demostrado que el pronóstico es consistentemente peor con el grupo CIMP.²⁸

Modificación de histonas

La heterocromatina es una conformación de cromatina cerrada que a menudo se asocia con la metilación del DNA y la transcripción de genes inactivos. Por el contrario, el estado de eucromatina se encuentra en una conformación abierta y se asocia con la transcripción activa de genes, presumiblemente como consecuencia del aumento de la unión del factor de transcripción. Las DNA metiltransferasas y las MBD funcionan con enzimas modificadoras de histonas con el fin de regular todos los procesos basados en plantillas de DNA, incluida la transcripción, la reparación, la replicación y la recombinación.²⁹ Las colas N-terminales de las histonas pueden sufrir muchas modificaciones químicas, como acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación. Dependiendo de la combinación particular de modificaciones en una región genómica específica, la cromatina permanece más o menos empaquetada, bloqueando o permitiendo los procesos nucleares. Es importante destacar que este código de histonas no es estático, sino que cambia de manera dependiente del contexto para facilitar o reprimir, por ejemplo, la transcripción de genes. La influencia de estas marcas en el depósito, la interpretación y el borrado de otras modificaciones de histonas se conoce como diafonía de histonas, y es de gran importancia para la lectura transcripcional de un gen. Las enzimas responsables de tales modificaciones a lo largo de las colas de histonas incluyen HAT, HDAC y sirtuinas, HMT, HDM, histona cinasas y fosfatasas, histona ubiquitina ligasas y deubiquitininas.

DNA no codificante

Aunque las secuencias más estudiadas en el genoma humano son las de los genes que codifican proteínas, estas regiones traducidas representan sólo 2% del DNA completo. La parte restante del genoma transcrita pero que no codifica proteínas está formada por ncRNA, que se reconoce cada vez más como fundamental para la embriogénesis y el desarrollo, y también se interrumpe en enfermedades como el cáncer.³⁰ Los ncRNA incluyen miRNA, RNA que interactúan con PIWI (piRNA), RNA nucleolar pequeño (snoRNA), RNA de interferencia pequeño (siRNA) y RNA largo no codificante (lncRNA).

Importancia de los cambios epigenéticos junto con las alteraciones genéticas

En particular, los tumores evolucionan en tres amplias fases.³¹ En la fase de ruptura una célula adquiere una mutación del gen conductor y comienza a proliferar

de manera anormal. Se necesitan muchas divisiones celulares y muchos años para que las células resultantes de esta proliferación sean observables clínicamente, si es que alguna vez lo son. Por ejemplo, los nevos en la piel y los pequeños adenomas en el intestino se detectan sólo porque se pueden observar fácilmente en una inspección visual o una colonoscopia. Las lesiones de tamaño similar en los órganos internos (p. ej., los riñones o el páncreas) generalmente serían indetectables clínicamente. La fase de expansión está impulsada por una segunda mutación del gen conductor que permite que la célula prospere en su entorno local a pesar de las bajas concentraciones de factores de crecimiento, nutrientes, oxígeno y contactos apropiados de célula a célula.³¹ Las tasas de mutación del cáncer conocidas sugieren que es poco probable que esta segunda mutación ocurra en ausencia de un gran aumento en el número de células durante la fase de ruptura.²² Por lo tanto, la probabilidad de progresión depende tanto de la tasa de mutación como del número de células en riesgo de adquirir otra mutación. Las dos primeras mutaciones conducen a la proliferación anormal y la arquitectura celular desordenada que define a los tumores benignos. Las mutaciones subsiguientes permiten que las células invadan los tejidos normales y crezcan en entornos hostiles; tales células son por definición malignas. La mutación que inicia la fase de avance suele ser muy específica; un número limitado de vías reguladoras del crecimiento parecen capaces de iniciar la neoplasia en un tipo de célula dado. A medida que los tumores progresan esta especificidad parece perderse progresivamente, por lo que una mayor cantidad de genes impulsores puede transformar una célula de la fase de expansión a la fase invasiva. El hecho de que se requieran tan pocas mutaciones genéticas en la transformación neoplásica deja varias preguntas sin respuesta. Esta respuesta probablemente esté controlada e influenciada por mecanismos epigenéticos.

La secuenciación de todo el genoma ha demostrado que cada tumor alberga miles de alteraciones genéticas (y epigenéticas) que no están presentes en la línea germinal del paciente. Es de notar que sólo una fracción muy pequeña de estas alteraciones se encuentran en los “genes impulsores”, genes que, cuando mutan, otorgan a la célula tumoral una ventaja de crecimiento sobre las células circundantes.²²

Las alteraciones restantes son “pasajeros” que se encuentran en las células tumorales sólo porque ocurrieron coincidentemente durante la larga marcha hacia la tumorigénesis. Se ha demostrado que sólo alrededor de 200 de los 20 000 genes del genoma humano actúan como genes impulsores de los cánceres comunes.³¹ Además, estos genes parecen funcionar a través de un número limitado de vías que regulan el crecimiento y el destino de las células. Por lo tanto, las implicaciones de los genes en el inicio del tumor pueden reducirse a unos pocos principios generales en el desarrollo del cáncer desde la preneoplasia hasta el cáncer invasivo.

No se comprende completamente cómo la epigenética involucra a la genética en la carcinogénesis (y viceversa). La investigación en epigenética se ha centrado en gran medida en la metilación del DNA, ya que esta característica es la marca más estable que sobrevive al procesamiento de varias muestras, incluida la extracción de DNA, e incluso la fijación con formalina y la inclusión en parafina.³² Sin embargo, se están explorando los mecanismos y las relaciones con la reprogramación epigenética en las células cancerosas, los papeles en la plasticidad celular y el papel de la heterogeneidad intratumoral, de los cuales algunas relaciones se mencionan brevemente aquí.

Se ha propuesto la reprogramación epigenética de las células neoplásicas,³³ ya que, mediante la activación de factores de transcripción específicos y la modulación de los reguladores de cromatina colaboradores, las células cancerosas pueden regular dinámicamente sus circuitos epigenéticos para reconfigurar las células cancerosas diferenciadas en células similares a células madre, reabasteciendo así el crecimiento del cáncer.³³ Si bien la idea de las células madre o *stemness* sigue siendo un tema controvertido en sí mismo, la idea y la teoría de este modelo de plasticidad celular son muy consideradas como un mecanismo para comprender el desarrollo del cáncer y como un modo de intervención potencial.³⁴

Se ha propuesto que la plasticidad epigenética de las células tumorales es fundamental para que las células tumorales puedan hacer metástasis.³⁵ Se han identificado células madre cancerosas (CSC) en varios tumores, y se definen por su potencial para iniciar tumores tras el trasplante, la autorrenovación y la reconstitución de la heterogeneidad tumoral.³⁶ Las modificaciones del epigenoma pueden favorecer el inicio del tumor al afectar la integridad del genoma, la reparación del DNA y la plasticidad de las células tumorales. Es importante destacar que una comprensión profunda de las alteraciones epigenómicas que subyacen a la transformación neoplásica puede abrir nuevas vías para el tratamiento del cáncer dirigido a la cromatina, ya que estos cambios epigenéticos podrían ser inherentemente más susceptibles de inhibición y reversión que las alteraciones genómicas programadas.

Epigenética en heterogeneidad intratumoral y resistencia terapéutica

En el momento del diagnóstico el tumor de cualquier paciente puede consistir en decenas de miles o incluso millones de células que se han diferenciado y creado varios subclones dentro del tumor. Esta mezcla heterogénea de células cancerosas funcionalmente distintas puede ser causada por niveles variables de actividad del receptor, diferenciación y estados metabólicos y epigenéticos distintos. Hay varias clases de reguladores epigenéticos donde escritores, lectores y borradores

se han implicado en los mecanismos que conducen a la heterogeneidad intratumoral y a la resistencia a la quimioterapia.³⁷ Las implicaciones clínicas son varias, se exploran los mecanismos y se amplía el conocimiento. En primer lugar, el conocimiento y la capacidad para realizar biopsias de los cambios tumorales en los subclones en el momento del diagnóstico y también durante el seguimiento pueden ayudar a adaptar la terapia adecuada a la estructura genética y epigenética del tumor. Además, las marcas epigenéticas pueden utilizarse como biomarcador del éxito del tratamiento; ya sea para medir la respuesta o como indicador de recurrencia. Finalmente, se pueden usar fármacos epigenéticos específicos junto con fármacos convencionales para lograr una respuesta más adaptada y específica al tumor en cuestión.

CLASIFICACIÓN GENÉTICA Y EPIGENÉTICA DEL CÁNCER

Históricamente los tumores se han clasificado en función de su (probable) tejido de origen, diferenciación y/o grado. Esto todavía representa el pilar para el diagnóstico y el pronóstico, pero cada vez más las características moleculares ayudan a clasificar los tumores en distintas clases terapéuticas y pronósticas. En el CCR el sistema tumor–ganglios (nodos)–metástasis (TNM) se usa para el pronóstico y las decisiones terapéuticas, pero se reconoce que tiene varias limitaciones con el riesgo de tratamiento excesivo e insuficiente.³⁸ Además, no captura las vías genéticas subyacentes específicas involucradas, aunque hasta cierto punto están incorporadas en las pruebas de rutina para algunas mutaciones seleccionadas (por ejemplo, el estado de mutación RAS para el tratamiento con anti–EGFR).³⁹ Las alteraciones comúnmente observadas en los CCR esporádicos ahora han permitido su clasificación en al menos tres posibles grupos distintos,²⁴ y se proponen marcadores emergentes de comportamiento de la enfermedad.⁴⁰ Para la evaluación de los CCR primarios hay al menos tres clasificaciones sugeridas que se tienen en cuenta.

Uno es un grupo hipermutado que incluye la reparación defectuosa del desajuste de DNA con mutaciones MSI y POLE (alrededor de 15% de los pacientes con CCR), que contiene múltiples genes con marco de lectura desplazado y BRAF_{V600E}. El segundo es un grupo no hipermutado con múltiples alteraciones del número de copias somáticas y aneuploidía, anteriormente conocido como tipo de inestabilidad cromosómica (CIN) de tumores (en ~85%), que contiene activación oncogénica de KRAS y PIK3CA y mutación y pérdida de heterocigosidad de genes supresores de tumores, como APC y TP53. Un tercer grupo se denomina CRC de tipo fenotipo metilador de isla CpG (CIMP) (en ~20%) que se superpone en gran medida con CRC MSI y algunos CRC no hipermutados. Los

tumores CIMP tienen islas CpG metiladas, y las alteraciones epigenéticas son esenciales en estos cánceres. Por último, un cuarto grupo (o, tal vez más apropiado, un grupo o rasgo modificador que se presenta en todos los demás grupos) lleva el nombre de alteraciones elevadas de microsatélites en repeticiones de tetranucleótidos seleccionados (EMAST) (que se encuentran en hasta ~60% de CRC) que se asocia con el comportamiento metastásico en los grupos hipermutados y no hipermutados.

Los componentes de estas clasificaciones ahora se utilizan como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y tratamiento; sin embargo, no se ha llegado a un acuerdo universal sobre esta nueva clasificación. Los biomarcadores comunes adicionales pueden provenir de estudios de asociación de todo el genoma y miRNA, entre otras fuentes, así como del perfil de alteración único de un CCR individual para aplicar un enfoque de medicina de precisión a la atención moderna del cáncer. La delimitación de marcadores moleculares en la metástasis de CCR también está madurando, y puede desempeñar un papel aún mayor con el avance de las terapias epigenéticas en el futuro.⁴¹ A modo de ejemplo, el comportamiento clínico del CCR está determinado por varios factores, incluidos los datos demográficos (edad, sexo, raza), la presentación del tumor (ubicación, estadio) y el momento de presentación de la metástasis (sincrónica o metacrónica). Incrustadas en las células cancerosas están las vías moleculares, que siguen distintas formas de inestabilidad genómica pero con áreas parcialmente superpuestas. Los cánceres hipermutados pertenecen a los cánceres inestables de microsatélites (MSI) y en parte a los cánceres CIMP. Los no hipermutados siguen en gran parte las vías impulsadas por la inestabilidad cromosómica (CIN), que a menudo involucran mutaciones de KRAS desde una etapa temprana. La propensión a desarrollar metástasis posiblemente puede modificarse a través de alteraciones elevadas de microsatélites en la repetición de tetranucleótidos seleccionados (EMAST) y mecanismos asociados, como la regulación de miRNA o la actividad y el número de células inmunitarias CD8+. Finalmente, el microambiente contiene numerosos factores que pueden facilitar o propagar la metástasis para invadir, diseminarse y asentarse en sitios de un nuevo órgano, particularmente el hígado y los pulmones. Los casos “favorables” susceptibles de cirugía tienen menos rasgos genéticos adversos, como menos probabilidad de mutaciones BRAF o mutaciones KRAS, y es más probable que tengan EMAST y MSI-L de baja frecuencia.⁴²

Los pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares concomitantes tienen una biología tumoral “adversa”, y es más probable que tengan frecuencias más altas de mutaciones tanto en KRAS como en BRAF y que respondan mal a cualquier línea de tratamiento. Los nuevos biomarcadores pueden ayudar a comprender la agresividad de la metástasis hepática, ayudar en la toma de decisiones clínicas y ayudar a encontrar terapias nuevas y más eficientes.

Limitaciones a la clasificación y el pronóstico epigenéticos

La generalizabilidad y la reproducibilidad en el uso de marcadores epigenéticos para la clasificación y el diagnóstico se han visto obstaculizadas por la falta de protocolos y diseños analíticos estandarizados y unificados. Por ejemplo, encontramos en un estudio que la llamada clasificación CIMP se desviaría sustancialmente entre casos dependiendo de qué definiciones, genes y paneles se usaron para definir el estado CIMP.⁴³ Una revisión sistemática examinó todos los estudios publicados sobre el pronóstico del CCR según las diferentes definiciones de CIMP e identificó 36 estudios.⁴⁴ Entre ellos, 30 (83%) estudios informaron la asociación de CIMP y el pronóstico del CCR y 11 (31%) estudios informaron la asociación de CIMP con la supervivencia después de la quimioterapia. En general, se identificaron 16 definiciones diferentes de CIMP.⁴⁴ La mayoría de los estudios informaron un peor pronóstico para los pacientes con CCR positivo para CIMP que para los pacientes con CCR negativo para CIMP. Los resultados inconsistentes o las distintas intensidades de los efectos no pudieron explicarse mediante las diferentes definiciones del CIMP utilizadas. No se encontró una variación consistente en la respuesta a terapias específicas según el estado CIMP. Como concluyen los autores, se necesitan análisis comparativos de diferentes paneles CIMP en las mismas grandes poblaciones de estudio para aclarar aún más el papel de las definiciones CIMP y descubrir cómo se puede utilizar mejor la información de metilación para predecir el pronóstico del CCR y la respuesta a terapias específicas para el CCR.

BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS EN CÁNCER

La capacidad para identificar a los pacientes de alto y bajo riesgo de cáncer más allá del sistema TNM que se usa habitualmente es aún deficiente. A lo largo de los años la biología molecular ha proporcionado información sobre los principios básicos del inicio y el desarrollo del cáncer y, cada vez más, se están explotando como biomarcadores, y se han propuesto varios marcadores o herramientas epigenéticas en varios tumores. Esto incluye aberraciones que aumentan el riesgo de desarrollo de tumores, cambios (epi-)genéticos asociados con la progresión gradual de la enfermedad y errores que predicen la respuesta a un tratamiento específico. Como se producen varios cambios epigenéticos antes de que se presenten los cambios histopatológicos, pueden servir como biomarcadores para el diagnóstico de cáncer y la evaluación del riesgo.⁴⁵ Muchos cánceres pueden permanecer asintomáticos hasta etapas relativamente tardías; en el manejo de la enfermedad los esfuerzos deben centrarse en la detección temprana, la predicción

precisa de la progresión de la enfermedad y el control frecuente. Con base en información epigenómica se han identificado varios biomarcadores que pueden servir como herramientas de diagnóstico; dichos biomarcadores también pueden ser útiles para identificar a las personas que responderán a la terapia.^{46,47} A medida que se desarrollan las técnicas y se amplían las investigaciones crece la lista putativa de biomarcadores epigenéticos potenciales. Sin embargo, el estado de metilación es el biomarcador más investigado.⁴⁸ Además, los ncRNA pueden servir como biomarcadores, ejemplificados como perfiles de miRNA. Sin embargo, como el metiloma del CCR promedio tiene cientos o miles de genes anormalmente metilados y docenas de miRNA alterados,⁴⁹ es difícil definir cualquier marcador como válido. Además, la validez y la solidez de los biomarcadores dependen de la etapa de la enfermedad (p. ej., preneoplasia, etapa temprana o situación metastásica); probablemente dependerá de un conjunto de marcadores (p. ej., relacionados con otras mutaciones genéticas o como un conjunto de miRNA) y alteraciones, y depende del resultado como punto final (es decir, si es adecuado para el diagnóstico, el pronóstico o la predicción de la terapia).⁵⁰ Por lo tanto, aún queda mucho por aprender sobre el mejor uso y el papel exacto de los marcadores epigenéticos en la predicción del resultado de la enfermedad del cáncer.

Epigenoma del cáncer en epidemiología

La epidemiología epigenética incluye el estudio de la variación en los rasgos epigenéticos y el riesgo de enfermedad en las poblaciones. Su aplicación al campo del cáncer ha proporcionado información sobre cómo el estilo de vida y los factores ambientales influyen en el epigenoma y cómo los eventos epigenéticos pueden estar involucrados en la carcinogénesis.⁵¹ Además, tiene el potencial de brindar beneficios a los pacientes a través de la identificación de marcadores de diagnóstico que permiten la detección temprana de la enfermedad y marcadores de pronóstico que pueden informar sobre las estrategias de tratamiento adecuadas. Sin embargo, hay una serie de desafíos asociados con la realización de dichos estudios y con la identificación de biomarcadores que se pueden aplicar al entorno clínico.

La finalización del genoma humano hace una década sentó las bases para el uso de la información genética en la evaluación del riesgo para identificar individuos y poblaciones que tienen probabilidades de desarrollar cáncer y diseñar tratamientos adaptados al perfil genético de una persona (lo que acuñó el término medicina de precisión). Los GWAS completados durante los últimos años han identificado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con el riesgo que se pueden usar como herramientas de detección en estudios epidemiológicos de una variedad de tipos de tumores. Así como los GWAS surgieron del campo

de la epidemiología genética, también los estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS) se derivan del floreciente campo de la epidemiología epigenética, con el objetivo de comprender la base molecular del riesgo de enfermedad. Ahora se informan nuevos proyectos en los que los SNP funcionales candidatos se evalúan primero mediante mapeo fino, perfiles epigenómicos y edición del epigenoma, y luego se interrogan sobre la función causal mediante el uso de la edición del genoma para crear líneas celulares isogénicas seguidas de caracterización fenotípica,⁵² que puede generar nuevos conocimientos sobre la causalidad y las relaciones entre la genética y la epigenética y la relación con el riesgo de enfermedad.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Si bien el riesgo genético de enfermedad actualmente no se puede modificar, existe, al menos en teoría, la posibilidad de que el riesgo epigenético pueda ser reversible o modificable. Ha habido numerosas enfermedades, exposiciones y factores de estilo de vida investigados con EWAS, con varias asociaciones significativas ahora identificadas.⁵³ Actualmente ha sido difícil para los investigadores comprender el riesgo de enfermedad a partir de los resultados de GWAS,⁵⁴ ya que la mayoría de los SNP identificados por GWAS se encuentran en regiones no codificantes del genoma. Por lo tanto, el campo de GWAS se ha quedado con el enigma de cómo un cambio de un solo nucleótido en una región no codificante podría conferir un mayor riesgo de una enfermedad específica. Una posible respuesta al enigma de la causalidad es que los SNP variantes provocan cambios en los niveles de expresión génica en lugar de provocar cambios en la función de las proteínas.⁵⁴ La hipótesis actual es que uno o más de estos SNP no codificantes asociados con el riesgo provocan cambios en la expresión génica de un gen crítico.⁵⁴ Sin embargo, los experimentos de seguimiento funcional son costosos y requieren mucho tiempo, y no se puede probar la causalidad de cada SNP candidato posible. Muchos de los SNP que se encuentran en regiones no codificantes están relacionados con promotores y potenciadores. Si bien los investigadores pueden identificar bioinformáticamente los SNP promotores, es más difícil identificar los SNP dentro de los potenciadores.⁵⁴ A diferencia de los promotores, los potenciadores no se encuentran a una distancia definida de un sitio de inicio de la transcripción (TSS). Sin embargo, pueden identificarse por perfiles epigenómicos específicos.⁵⁴

Se espera que la información obtenida de GWAS y EWAS tenga potencial para aplicaciones en el control y el tratamiento del cáncer en el futuro.⁵³

LA EPIGENÉTICA COMO OBJETIVOS TERAPÉUTICOS DEL CÁNCER

Las mutaciones genéticas y los defectos estructurales graves en la secuencia de DNA alteran permanentemente los *loci* genéticos de manera que interrumpen significativamente la función de los genes. En contraste, los genes alterados por modificaciones epigenéticas aberrantes permanecen estructuralmente intactos y, por lo tanto, están sujetos a la reversión parcial o completa de las modificaciones que restauran el estado original (es decir, sin enfermedad). Tal reversibilidad hace que las modificaciones epigenéticas sean objetivos ideales para la intervención terapéutica. En particular, la terapia epigenética actualmente se considera en algunas enfermedades malignas, más notablemente en un trastorno preleucémico llamado síndrome mielodisplásico (MDS) y en la leucemia mielógena aguda (AML) usando agentes hipometilantes de DNA (HMA).⁵⁵ El papel de la epigenética en los cánceres de órganos sólidos aún es incipiente y está a la espera de más ensayos. Varios otros agentes reguladores epigenéticos se están sometiendo a ensayos, incluidos los inhibidores de HDAC (HDACi),⁵⁶ actualmente en desarrollo para su uso como agentes anticancerígenos tras la aprobación por la FDA de dos HDACis, a saber, vorinostat y romidepsina.⁵⁷ Las áreas que se están explorando son la sensibilización epigenética a la radioterapia, la sensibilización epigenética a la quimioterapia citotóxica y la modulación inmunitaria epigenética y preparación para la terapia inmunitaria.^{58,59} Las terapias emergentes dirigidas a modificaciones epigenéticas específicas o enzimas modificadoras epigenéticas, ya sea solas o en combinación con otros regímenes de tratamiento, ahora se están estudiando ampliamente para las neoplasias malignas hematológicas y los tipos de cáncer sólido por igual. Varios mecanismos nuevos y posibles ensayos de fase temprana se analizan con más detalle en otro lugar.^{60,61} Las limitaciones que plantean los tratamientos contra el cáncer implican (entre otras) las modificaciones epigenéticas no deseadas que pueden resultar en la exacerbación de la progresión del tumor, un efecto secundario que claramente contradiría el uso de la terapia epigenética con fines curativos. Además, con la próxima generación de dianas y fármacos existe la esperanza de que las nuevas terapias epigenéticas puedan mejorar la orientación y la administración de fármacos, optimizar los programas de dosificación y mejorar la eficacia de las modalidades de tratamiento preexistentes, como la quimioterapia, la radiación y la inmunoterapia.

CONCLUSIONES

Para el cáncer como una enfermedad genética se han producido avances considerables en las últimas décadas con conocimientos sobre una colección diversa de

fenómenos biológicos que no pueden explicarse sólo con la genética. Cada vez es más claro que una amplia gama de vías epigenéticas, que afectan a los ácidos nucleicos y las proteínas histonas, son dinámicas y reversibles, lo que ofrece una promesa considerable para una mejor comprensión de la biología normal, los procesos fisiopatológicos y con el potencial para el tratamiento del cáncer.⁶² Estas ideas han tenido un impacto de cambio de paradigma en nuestra comprensión del desarrollo normal y el alterado. De hecho, el epigenoma dinámico agrega una capa adicional de complejidad a la función de nuestro genoma, lo que lleva a “una suma mayor que sus partes”. Los avances en la edición del genoma, la tecnología de visualización y los análisis de todo el genoma han revelado una complejidad sin precedentes de las vías de la cromatina. La investigación combinada de los estudios GWAS y EWAS puede producir una mejor determinación de los factores de riesgo para mejorar el control del cáncer; los avances en las terapias epigenéticas pueden generar nuevas opciones de terapia para la neoplasia refractaria a la radiación y la quimioterapia sin otras opciones de tratamiento,⁶³ y para otros tipos de cáncer puede generar una gama más amplia de opciones adaptadas a los mecanismos (epi-)genéticos subyacentes del cáncer para una terapia oncológica personalizada.⁶⁴

REFERENCIAS

1. **Makohon MA, Iacobuzio DCA:** Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer* 2016;16(9):553–565.
2. **Hanahan D, Weinberg RA:** Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–674.
3. **Shen H, Laird PW:** Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell* 2013;153:38–55.
4. **Dawson MA, Kouzarides T:** Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell* 2012;150:12–27.
5. **Song Y, Wu F, Wu J:** Targeting histone methylation for cancer therapy: enzymes, inhibitors, biological activity and perspectives. *J Hematol Oncol* 2016;9:49.
6. **Brien GL, Valerio DG, Armstrong SA:** Exploiting the epigenome to control cancer-promoting gene-expression programs. *Cancer Cell* 2016;29:464–476.
7. **Esteller M:** Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1148–1159.
8. **Rodríguez PM, Esteller M:** Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med* 2011;17:330–339.
9. **Weichenhan D, Plass C:** The evolving epigenome. *Hum Mol Genet* 2013;22:R1–R6.
10. **Torano EG, García MG, Fernández MJL et al.:** The impact of external factors on the epigenome: *in utero* and over lifetime. *Biomed Res Int* 2016;2016:2568635.
11. **López OC, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G:** The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153(6):1194–1217.
12. **Paul B, Barnes S, Demark WW, Morrow C, Salvador C et al.:** Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin Epigenetics* 2015;7:112.

13. **Romani M, Pistillo MP, Banelli B:** Environmental epigenetics: crossroad between public health, lifestyle, and cancer prevention. *Biomed Res Int* 2015;2015:587983.
14. **Hino S, Nagaoka K, Nakao M:** Metabolism–epigenome crosstalk in physiology and diseases. *J Hum Genet* 2013;58:410–415.
15. **Hagland HR, Soreide K:** Cellular metabolism in colorectal carcinogenesis: influence of lifestyle, gut microbiome and metabolic pathways. *Cancer Lett* 2015;356:273–280.
16. **Johnson IT, Belshaw NJ:** The effect of diet on the intestinal epigenome. *Epigenomics* 2014;6:239–251.
17. **Boukouris AE, Zervopoulos SD, Michelakis ED:** Metabolic enzymes moonlighting in the nucleus: metabolic regulation of gene transcription. *Trends Biochem Sci* 2016;41:712–730.
18. **Camarena V, Wang G:** The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:1645–1658.
19. **Fetahu IS, Hobaus J, Kallay E:** Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol* 2014;5:164.
20. **Pavlova NN, Thompson CB:** The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab* 2016;23:27–47.
21. **Hagland HR, Berg M, Jolma IW, Carlsen A, Søreide K:** Molecular pathways, and cellular metabolism in colorectal cancer. *Dig Surg* 2013;30:12–25.
22. **Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC et al.:** Genetic alterations during colorectal–tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525–532.
23. **Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Díaz LA Jr et al.:** Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546–1558.
24. **Carethers JM, Jung BH:** Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015;149:1177–1190.e3.
25. **Kumar R, Li DQ, Muller S, Knapp S:** Epigenomic regulation of oncogenesis by chromatin remodeling. *Oncogene* 2016;35(34):4423–4436.
26. **Soshnev AA, Josefowicz SZ, Allis CD:** Greater than the sum of parts: complexity of the dynamic epigenome. *Mol Cell* 2016;62(5):681–694.
27. **Nazemalhosseini ME, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR:** The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013;6:120–128.
28. **Juo YY, Johnston FM, Zhang DY, Juo HH, Wang H et al.:** Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal cancer patients: a systematic review and meta–analysis. *Ann Oncol* 2014;25:2314–2327.
29. **Sandoval J, Esteller M:** Cancer epigenomics: beyond genomics. *Curr Opin Genet Dev* 2012;22:50–55.
30. **Liz J, Esteller M:** lncRNAs and microRNAs with a role in cancer development. *Biochim Biophys Acta* 2016;1859:169–176.
31. **Vogelstein B, Kinzler KW:** The path to cancer—three strikes and you’re out. *N Engl J Med* 2015;373:1895–1898.
32. **Laird PW:** Principles and challenges of genomewide DNA methylation analysis. *Nat Rev Genet* 2010;11:191–203.
33. **Suva ML, Riggi N, Bernstein BE:** Epigenetic reprogramming in cancer. *Science* 2013; 339:1567–1570.
34. **Easwaran H, Tsai HC, Baylin SB:** Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem–like states, and drug resistance. *Mol Cell* 2014;54:716–727
35. **Bedi U, Mishra VK, Wasilewski D, Scheel C, Johnsen SA:** Epigenetic plasticity: a central regulator of epithelial–to–mesenchymal transition in cancer. *Oncotarget* 2014;5:2016–2029.

36. **Avustinova A, Benitah SA:** The epigenetics of tumour initiation: cancer stem cells and their chromatin. *Curr Opin Genet Dev* 2016;36:8–15.
37. **Mazor T, Pankov A, Song JS, Costello JF:** Intratumoral heterogeneity of the epigenome. *Cancer Cell* 2016;29:440–451.
38. **Lea D, Haland S, Hagland HR, Søreide K:** Accuracy of TNM staging in colorectal cancer: a review of current culprits, the modern role of morphology and stepping–stones for improvements in the molecular era. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1153–1163.
39. **Berg M, Soreide K:** EGFR and downstream genetic alterations in KRAS/BRAF and PI3K/AKT pathways in colorectal cancer: implications for targeted therapy. *Discov Med* 2012;14:207–214.
40. **Søreide K, Watson MM, Hagland HR:** Deciphering the molecular code to colorectal liver metastasis biology through microsatellite alterations and allelic loss: the good, the bad, and the ugly. *Gastroenterology* 2016;150(4):811–814.
41. **Abdelfatah E, Kerner Z, Nanda N, Ahuja N:** Epigenetic therapy in gastrointestinal cancer: the right combination. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:560–579.
42. **Koi M, García M, Choi C, Kim HR, Koike J et al.:** Microsatellite alterations with allelic loss at 9p24.2 signify less–aggressive colorectal cancer metastasis. *Gastroenterology* 2016; 150:944–955.
43. **Berg M, Hagland HR, Soreide K:** Comparison of CpG island methylator phenotype (CIMP) frequency in colon cancer using different probe– and gene–specific scoring alternatives on recommended multi–gene panels. *PLoS One* 2014;9:e86657.
44. **Jia M, Gao X, Zhang Y, Hoffmeister M, Brenner H:** Different definitions of CpG island methylator phenotype and outcomes of colorectal cancer: a systematic review. *Clin Epigenetics* 2016;8:25.
45. **Verma M:** The role of epigenomics in the study of cancer biomarkers and in the development of diagnostic tools. *Adv Exp Med Biol* 2015;867:59–80.
46. **Meseure D, Drak AK, Nicolas A, Bieche I, Morillon A:** Long noncoding RNAs as new architects in cancer epigenetics, prognostic biomarkers, and potential therapeutic targets. *Biomed Res Int* 2015;2015:320214.
47. **Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z:** Cancer hallmarks, biomarkers, and breast cancer molecular subtypes. *J Cancer* 2016;7:1281–1294.
48. **Lin X, Barton S, Holbrook JD:** How to make DNA methylome wide association studies more powerful. *Epigenomics* 2016;8:1117–1129.
49. **Reis AH, Vargas FR, Lemos B:** Biomarkers of genome instability and cancer epigenetics. *Tumour Biol* 2016;37(10):13029–13038.
50. **Søreide K:** Receiver–operating characteristic curve analysis in diagnostic, prognostic and predictive biomarker research. *J Clin Pathol* 2009;62:1–5.
51. **Barrow TM, Michels KB:** Epigenetic epidemiology of cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;455:70–83.
52. **Spisák S, Lawrenson K, Fu Y, Csabai I, Cottman RT et al.:** CAUSEL: an epigenome– and genome–editing pipeline for establishing function of noncoding GWAS variants. *Nat Med* 2015;21:1357–1363.
53. **Verma M:** Genome–wide association studies and epigenome–wide association studies go together in cancer control. *Future Oncol* 2016;12(13):1645–1664.
54. **Tak YG, Farnham PJ:** Making sense of GWAS: using epigenomics and genome engineering to understand the functional relevance of SNPs in non–coding regions of the human genome. *Epigenetics Chromatin* 2015;8:57.
55. **Yun S, Vincelette ND, Abraham I, Robertson KD, Fernández ZME et al.:** Targeting epi-

- genetic pathways in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review of hypomethylating agents trials. *Clin Epigenetics* 2016;8:68.
56. **Olzscha H, Bekheet ME, Sheikh S, La Thangue NB:** HDAC inhibitors. *Methods Mol Biol* 2016;1436:281–303.
 57. **West AC, Johnstone RW:** New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest* 2014;124:30–39.
 58. **Min HY, Lee SC, Woo JK, Jung HJ, Park KH et al.:** Essential role of DNA methyltransferase 1-mediated transcription of insulin-like growth factor 2 in resistance to histone deacetylase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2017;23(5):1299–1311.
 59. **Beg AA, Gray JE:** HDAC inhibitors with PD-1 blockade: a promising strategy for treatment of multiple cancer types? *Epigenomics* 2016;8:1015–1017.
 60. **Morera L, Lubbert M, Jung M:** Targeting histone methyltransferases and demethylases in clinical trials for cancer therapy. *Clin Epigenetics* 2016;8:57.
 61. **Isaacs JS:** Hsp90 as a “chaperone” of the epigenome: insights and opportunities for cancer therapy. *Adv Cancer Res* 2016;129:107–140.
 62. **Schwartzman O, Tanay A:** Single-cell epigenomics: techniques and emerging applications. *Nat Rev Genet* 2015;16:716–726.
 63. **Morales La Madrid A, Hashizume R, Kieran MW:** Future clinical trials in DIPG: bringing epigenetics to the clinic. *Front Oncol* 2015;5:148.
 64. **Miozzo M, Vaira V, Sirchia SM:** Epigenetic alterations in cancer and personalized cancer treatment. *Future Oncol* 2015;11:333–348.

Lesiones premalignas en el esófago: esófago de Barrett

*José Luis Tamayo de la Cuesta, Paulo César Gómez Castaños,
Laura Ofelia Olivares Guzmán*

INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB) se define como el reemplazo del epitelio escamoso que normalmente recubre la porción distal del esófago por epitelio columnar, de cualquier longitud, sospechado por visión endoscópica y corroborado por el estudio histopatológico con el reporte de metaplasia intestinal. La importancia de esta lesión radica en que es una alteración premaligna y es el principal factor de riesgo para desarrollar adenocarcinoma de esófago (AcE).¹

La incidencia de AcE ha aumentado significativamente en los últimos 40 años, pues es la neoplasia maligna que ha tenido la incidencia de más rápido incremento del mundo occidental (aproximadamente 500%) en las últimas tres décadas, con mal pronóstico cuando se diagnostica después de la aparición de los síntomas y una tasa de supervivencia a cinco años menor de 20%.²

FISIOPATOLOGÍA

Se supone que la mayoría de los casos de AcE surgen del epitelio de la metaplasia de Barrett; sin embargo, la estratificación y la predicción del riesgo clínico de cáncer son limitadas, debido a la falta de evidencia en la literatura. La identificación de los mecanismos subyacentes al origen y el desarrollo de la metaplasia de Barrett es de importancia crítica, dado que tales procesos moleculares pueden

identificar los marcadores biológicos del inicio de la enfermedad que quizá puedan ser objetivo de la prevención efectiva del EB y del desarrollo de AcE, y mejorar así el pronóstico de los pacientes.

En los pacientes con EB el epitelio cilíndrico metaplásico, que contiene células epiteliales con características gástricas e intestinales, reemplaza a la mucosa escamosa esofágica. El término “metaplasia” fue utilizado por vez primera en 1884 por Rudolf Virchow para describir el tejido normal en una ubicación anormal.³ En la actualidad J. M. Slack ha definido la metaplasia como la conversión de un tipo de tejido en otro, señalando que los tejidos metaplásicos comprenden múltiples tipos dispares de células diferenciadas.⁴ Las metaplasias suelen desarrollarse en los pacientes con lesión tisular crónica, y se acepta ampliamente que la patogenia del EB comienza con una lesión esofágica crónica causada por la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Sin embargo, no está claro cómo la mucosa columnar reemplaza a la mucosa escamosa dañada por el reflujo gastroesofágico. La metaplasia intestinal especializada es el tipo histológico más frecuente y el único que ha demostrado poseer un claro potencial maligno. Histológicamente se caracteriza por la presencia de criptas intestinales revestidas de células columnares secretoras de moco y de las típicas células caliciformes y vellosidades que la diferencian de la mucosa gástrica normal.

Se cree que el EB progresa a AcE de forma escalonada a través de grados crecientes de displasia. El AcE parece surgir a través de una secuencia de metaplasia–displasia–carcinoma en la que la metaplasia de Barrett puede progresar a displasia de bajo grado (DBG) y luego a displasia de alto grado (DAG), antes de convertirse en carcinoma intramucoso y finalmente en carcinoma invasor. En las células del epitelio de Barrett se acumulan variaciones genéticas que les brindan propiedades de autosuficiencia; durante la carcinogénesis las células de Barrett demuestran inestabilidad genómica, manifestada como ganancias o pérdidas de segmentos de cromosomas, que alteran el contenido del DNA celular, promoviendo así la carcinogénesis.⁵

Un mecanismo potencial de la patogenia del EB implica la transdiferenciación, en la que las células escamosas esofágicas, completamente diferenciadas, se transforman en células columnares completamente diferenciadas, sea directamente (sin sufrir una división celular) o indirectamente (a través de la división celular). Los estudios han demostrado que las células diferenciadas se pueden reprogramar para adquirir características de células progenitoras inmaduras, y que varios tipos de células maduras tienen la capacidad de diferenciarse, presentando características de células progenitoras. Por lo tanto, la transdiferenciación en el esófago podría ocurrir a través de un proceso de dos etapas de reprogramación inducida por el reflujo gastroesofágico, en el que las células escamosas maduras invierten su diferenciación para adquirir una plasticidad similar a la de las células progenitoras antes de cambiar a un fenotipo columnar.

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN DEL ESÓFAGO DE BARRETT

Una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la prevalencia de EB en varias poblaciones con y sin factores de riesgo establecidos para EB y AcE estudió la prevalencia de EB en la población general, con base en la presencia de factores de riesgo, que incluían ERGE, sexo masculino, edad > 50 años, antecedentes familiares de EB y de AcE, y obesidad (definida como un índice de masa corporal > 35). La prevalencia de EB varió considerablemente según la presencia de varios factores de riesgo junto con una variabilidad significativa entre las poblaciones occidentales y no occidentales. El mayor riesgo parece presentarse en los pacientes con antecedentes familiares de EB o AcE. Al controlar los posibles factores de confusión el análisis de metarregresión reveló que la tasa de EB se incrementó 1.2% por cada factor de riesgo adicional estudiado.⁶ La prevalencia de EB fue de 0.8% en la población general de bajo riesgo (intervalo de confianza [IC] 95% de 0.6 a 1.1%), de 3% en la ERGE (IC 95% de 2.3 a 4%), de 12.2% en la ERGE más la presencia de cualquier otro factor de riesgo (IC 95% de 10.2 a 14.6%), de 23.4% en presencia de antecedentes familiares (IC 95% de 13.7 a 37.2%), de 6.1% en las personas de más de 50 años de edad (IC 95% de 4.6 a 8.1%), de 1.9% en la obesidad (IC 95% de 1.2 a 3%) y de 6.8% en el sexo masculino (IC 95% de 5.3 a 8.6%). Estos resultados añaden mayor credibilidad a las recomendaciones actuales de las guías y los consensos que recomiendan la detección o el escrutinio en presencia de múltiples factores de riesgo.⁷

El riesgo anual absoluto de progresión a EAC sigue siendo un tema de debate. De acuerdo con una revisión sistemática que incluyó 7 780 publicaciones, la tasa de progresión más aceptada en la actualidad es de 0.5% por año⁸ (cuadro 3–1), pero los estudios más recientes, basados en grandes registros de patología, han demostrado que el riesgo es aún menor y que varía de 0.12 a 0.22% por paciente-año de seguimiento.⁹ Hay un marcado predominio de EB en los hombres (67% hombres *vs.* 33% mujeres) que se acentúa aún más en el caso de AcE (89% en hombres *vs.* 11% en mujeres). El riesgo de progresión a AcE en los pacientes con EB es marcadamente mayor en los hombres que en las mujeres (razón de momios [OR] ajustada 2.2, IC 95% de 1.8 a 2.5).¹⁰ Por lo tanto, es probable que la detección de EB en las mujeres tenga un bajo rendimiento en términos de reducción de la incidencia de AcE, excepto en el caso de las mujeres con múltiples factores de riesgo, después de discutir con la paciente los pros y los contras de tal enfoque.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EB requiere dos criterios endoscópicos: el primero de ellos es la presencia de epitelio de aspecto columnar que mida al menos 1 cm por encima

Cuadro 3–1. Tasas de progresión estratificada de acuerdo con el grado de displasia

Grado de displasia	Tasa de progresión a adenocarcinoma de esófago
Sin displasia	De 3.3 a 5.9/1 000 pacientes–año
Displasia de bajo grado	16.9/1 000 pacientes–año
Displasia de alto grado	65.8/1 000 pacientes–año

Tomado de la referencia 8.

de los pliegues gástricos (el punto de referencia anatómico para la unión gastroesofágica). El segundo criterio es que exista evidencia histológica de metaplasia intestinal caracterizada por la presencia de células caliciformes en las biopsias obtenidas en la endoscopia, del área de metaplasia columnar.¹¹

La sospecha endoscópica de EB se debe definir con precisión, reconociendo el límite proximal de los pliegues del estómago con la insuflación moderada de aire durante la endoscopia. La extensión del esófago de Barrett se debe describir al utilizar la clasificación de Praga y considerar la longitud circunferencial máxima (C) y la extensión máxima de lengüetas o islas (M).¹² Los pacientes que presentan lengüetas de epitelio de aspecto columnar menores de 1 cm y ningún segmento confluyente o circunferencial no deben ser diagnosticados con EB, pero sí se debe reportar este hallazgo como “línea Z irregular”. Los pacientes con este último hallazgo endoscópico no requieren vigilancia endoscópica.

En una revisión sistemática se demostró que 25% de los AcE son diagnosticados dentro de los primeros 12 meses posteriores a la endoscopia inicial,¹³ lo cual demuestra, dada la progresión natural de la enfermedad, la probabilidad de que la mayoría de estos adenocarcinomas se desarrollaron a partir de lesiones pasadas por alto. Cuanto mayor tiempo se invierte en la inspección de los segmentos de EB mayor es la detección de neoplasias, por lo que se debe dedicar al menos un minuto para inspeccionar cada centímetro del segmento,¹⁴ prestando especial atención a la pared lateral derecha del esófago y al segmento proximal, ya que es ahí donde se encuentra más comúnmente el cáncer en etapa temprana.^{15,16}

La detección temprana de neoplasias es la justificación de la evaluación endoscópica del EB. Por lo tanto, se recomienda utilizar endoscopios de alta definición con modo para cromoendoscopia virtual, para ayudar a la detección de las neoplasias.^{17–20} Existen sistemas de clasificación validados para estas modalidades de cromoendoscopia virtual; típicamente todos estratifican las lesiones como displásicas o no displásicas según los patrones mucosos o vasculares. Los criterios BING, ideados por Sharma y col.,²¹ demostraron el potencial de las imágenes de banda estrecha como reemplazo de la cromoendoscopia convencional. Mediante un sistema simple de clasificación de patrones vasculares y mucosas mostraron

una precisión diagnóstica de 92%, una sensibilidad 91% y una especificidad de 93% en la identificación de lesiones displásicas tempranas en imágenes fijas.

Se recomienda utilizar el protocolo de Seattle para tomar muestras de los cuatro cuadrantes de la mucosa con pinza jumbo o de gran capacidad a partir de la unión gastroesofágica y luego cada 2 cm hasta el límite proximal del segmento de Barrett.²² El protocolo de biopsia de Seattle detecta claramente más displasia que las biopsias aleatorias,²³ pero el error de muestreo es inevitable, ya que este protocolo muestrea < 5% del epitelio del EB.²⁴ La clasificación de Viena ha mejorado el grado de concordancia interobservador entre los patólogos en lo referente a la estadificación de la neoplasia intraepitelial temprana en el esófago, aunque los cambios citológicos y arquitectónicos en la DBG pueden ser sutiles y el nivel de acuerdo entre los patólogos sigue siendo muy bajo ($\kappa = 0.11$).²⁵

En los últimos años se han desarrollado herramientas de mínima invasión, como esponjas encapsuladas y globos con superficie rugosa con cuerdas unidos a ellos, que se degluten, se expanden y luego se extraen al tirar de la cuerda, lo que brinda un muestreo circunferencial del esófago. Se utiliza la muestra celular para buscar biomarcadores moleculares (factor de trébol-3 y marcadores de DNA metilado) para el diagnóstico de EB, con una sensibilidad de 78 a 100% y una especificidad de 90 a 100%.^{26,27} Estos dispositivos son bien tolerados y al parecer menos costosos que la endoscopia con sedación. Los compuestos orgánicos volátiles exhalados también se han utilizado para detectar el EB en los estudios piloto de prueba de concepto, con una sensibilidad y una especificidad moderadas.²⁸

Se han publicado indicadores de calidad para guiar a los médicos en el diagnóstico endoscópico y para juzgar la idoneidad del diagnóstico y el manejo del EB.²⁹ Estos indicadores incluyen la delineación cuidadosa de los puntos de referencia endoscópicos (pinzamiento diafragmático y unión gastroesofágica) y el uso de la clasificación de Praga para medir la longitud del EB.³⁰ Se ha demostrado que la adherencia a los indicadores de calidad y al protocolo de biopsias de Seattle conduce a una tasa de diagnóstico de displasia de dos a tres veces mayor.^{31,32}

DETECCIÓN Y VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

Con el propósito de prevenir las muertes asociadas al AcE, las sociedades médicas de varios países del mundo han recomendado la detección y la vigilancia del EB^{7,17} (cuadro 3-2). Las guías de práctica clínica constituyen un servicio importante para respaldar las normas de buena práctica médica y se utilizan para homogeneizar y mejorar la atención de los pacientes; sin embargo, la falta de evidencia científica sólida en varios campos de detección y vigilancia ha dado lugar a declaraciones con bajos niveles de evidencia. Ninguna de las sociedades científicas

Cuadro 3–2. Recomendaciones actuales de distintas sociedades internacionales de gastroenterología para el tamizaje, la vigilancia y el tratamiento del esófago de Barrett

	AGA	ASGE	ACG	BSG
Criterios de tamizaje	Pacientes con múltiples factores de riesgo para AcE	Pacientes con múltiples factores de riesgo Informar al paciente que la evidencia es insuficiente	Individualizar las poblaciones específicas con factores de riesgo	Pacientes con múltiples factores de riesgo para AcE
Vigilancia del EBND	Cada 3 a 5 años	Cada 3 a 5 años	Cada 3 años	Cada 2 a 3 años
Vigilancia de la displasia de bajo grado	Cada 6 a 12 meses	Repetir la endoscopia a los 6 meses, después cada año	Repetir la endoscopia en 6 meses y después cada año hasta 2 estudios consecutivos sin displasia	Cada 6 meses
Vigilancia de la DAG	Cada 3 meses	Sólo para pacientes no candidatos o que rechazan la terapia endoscópica	Cada 3 meses	De preferencia TEA
Tratamiento de la DAG/ACIM	TEA	TEA: ARF o REM, o ambas	Tratamiento individualizado; TEA vs. cirugía vs. vigilancia	De preferencia TEA

AGA: *American Gastroenterological Association*; ASGE: *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*; ACG: *American College of Gastroenterology*; BSG: *British Society of Gastroenterology*; AcE: adenocarcinoma de esófago; EBND: esófago de Barrett no displásico; DAG: displasia de alto grado; ACIM: adenocarcinoma intramucoso; TEA: terapia endoscópica de ablación; ARF: ablación con radiofrecuencia; REM: resección endoscópica de la mucosa.

más importantes recomienda la detección del EB para la población en general. La *American Gastroenterological Association* aconseja la detección de EB en las personas mayores de 50 años con ERGE sintomática y al menos un factor de riesgo adicional para AcE. Dado que entre 10 y 20% de los adultos de la población occidental experimentan síntomas de ERGE, un número sustancial de personas serían objetivo de la detección.

El objetivo de la vigilancia del EB es la detección precoz de la displasia. La vigilancia endoscópica en las personas con diagnóstico establecido de EB se considera un método relativamente seguro y sensible para la detección temprana de AcE tratable y de displasia de bajo y alto grados, que pueden justificar una mayor vigilancia o el ofrecimiento de terapia endoscópica de resección o ablación. Varios estudios observacionales han demostrado que los pacientes con cáncer en el

EB detectados a través de programas de vigilancia endoscópica tienen tumores en etapas más tempranas y una mejor supervivencia que los pacientes con tumores esofágicos diagnosticados cuando presentan síntomas de cáncer.^{33,34} Una revisión sistemática reciente mostró que la vigilancia del EB se asoció a una reducción en la mortalidad relacionada con el AcE, aunque los resultados fueron susceptibles al sesgo de tiempo de anticipación y duración, además de existir una heterogeneidad sustancial entre los estudios.³⁵

BIOMARCADORES

Las alteraciones genéticas y epigenéticas que ocurren en el esófago de Barrett y en el cáncer de esófago en etapa temprana tienen el potencial de usarse como biomarcadores de detección temprana. Algunos marcadores candidatos incluyen la expresión de P53, pérdida de heterocigosidad (LOH) para el cromosoma p17, los cambios en el número de copias en los cromosomas detectados por hibridación fluorescente *in situ*, la aneuploidía/tetraploidía, los marcadores de DNA metilado y otros paneles de marcadores moleculares epiteliales y estromales.^{36,37} Algunos reportes interesantes han demostrado que los pacientes con aneuploidía o tetraploidía presentes en la biopsia tuvieron una mayor incidencia de riesgo de cáncer a cinco años que los que no la tenían (28 vs. 0%, respectivamente).³⁸ El mismo grupo de investigadores analizó el uso de un panel de tres biomarcadores: aneuploidía/tetraploidía, 17p LOH y 9p LOH, y encontró una incidencia de cáncer de 80% a los seis años en los que tenían las tres anomalías, en comparación con una incidencia de 12% a los 10 años en aquellos sin anomalías.³⁹ Aunque existen varios biomarcadores que han sido estudiados para ayudar a predecir la progresión de la EB, no están actualmente disponibles para su uso clínico.

TRATAMIENTO

Después del diagnóstico inicial y la confirmación de los hallazgos histológicos, el manejo del EB considera la vigilancia endoscópica periódica, la supresión agresiva de la secreción de ácido por medio de fármacos antiseoretos, las estrategias de quimioprevención, la ablación endoscópica del segmento metaplásico, la resección endoscópica y finalmente la resección quirúrgica del esófago.

Tratamiento endoscópico del esófago de Barrett

El objetivo de la endoterapia es la eliminación del epitelio de Barrett mediante la extirpación del tejido (resección mucosa endoscópica o disección submucosa

endoscópica) o por ablación del tejido con radiofrecuencia (ARF), crioterapia o coagulación con plasma de argón híbrido.

Los avances en la endoterapia durante las últimas dos décadas han hecho factible la intervención en la etapa displásica para prevenir la progresión a AcE sin recurrir a la esofagectomía, que tiene una mortalidad y una morbilidad posoperatoria sustanciales a corto y largo plazos. Varios ensayos controlados aleatorizados han evaluado el riesgo de progresión de EB con DBG a la siguiente etapa neoplásica, y han comparado la endoterapia con ARF endoscópica con la vigilancia endoscópica. Sin embargo, el número de casos en estos estudios es limitado y los resultados han sido algo inconsistentes.⁴⁰⁻⁴⁴ Dos estudios de metaanálisis recientes que compararon el riesgo de progresión del EB con DBG a DAG y AcE en los pacientes sometidos a endoterapia con ARF vs. la vigilancia endoscópica únicamente llegaron a la conclusión de que la terapia endoscópica de ARF parece disminuir de manera significativa el riesgo de progresión de EB con DBG a DAG y a AcE, logrando de manera simultánea una mayor tasa de erradicación completa de la displasia y de la metaplasia intestinal, tanto al final de tratamiento endoscópico como durante el seguimiento. La terapia de erradicación endoscópica con ARF debe ser el enfoque de manejo preferido para el EB con DBG.^{45,46}

Las lesiones visibles requieren resección mucosa endoscópica en una sola pieza, si es posible, para tener la mejor histología y, en consecuencia, la mejor decisión médica de acuerdo con la profundidad de la invasión.

Otros métodos ablativos, como la crioablación o la coagulación híbrida con plasma de argón, aunque menos evaluados, pueden desempeñar un papel alternativo o adicional en el futuro. Sin embargo, si después de la ARF de un segmento grande quedan pequeños islotes o pequeñas lengüetas de EB, el uso de plasma de argón para su ablación puede ser adecuado, considerando el alto costo de los catéteres de ARF.

QUIMIOPREVENCIÓN

En el caso de las neoplasias la quimiopreención se define como el uso de agentes químicos naturales, sintéticos o biológicos para revertir, suprimir o prevenir la fase inicial de la carcinogénesis o la progresión de las células neoplásicas a cáncer. En el caso específico del EB, el propósito de dicha estrategia es lograr los siguientes objetivos:

1. Prevenir la aparición de metaplasia intestinal.
2. Prevenir la aparición y la progresión de la displasia.
3. Impedir la invasión de células epiteliales neoplásicas a través de la membrana basal.

4. Prevenir la recurrencia de metaplasia intestinal y la displasia después de haber sido erradicada con un procedimiento de ablación endoscópica.

Durante mucho tiempo se han sugerido candidatos para la quimioprevención en el EB y ha habido datos observacionales que respaldan muchos medicamentos, incluidas las estatinas, la terapia hormonal de reemplazo, la metformina, la terapia con inhibidores de la bomba de protones y la Aspirina®; los dos últimos son los más prometedores.

Una serie de estudios observacionales han encontrado una asociación entre el tratamiento antirreflujo y una menor tasa de progresión a adenocarcinoma de esófago, incluso en los pacientes sin síntomas de ERGE.^{47,48} Los efectos secundarios clínicamente significativos fueron raros. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como forma de quimioprevención han mostrado resultados prometedores en la reducción potencial del riesgo de desarrollar AcE.^{49,50} En 2014 se publicó un metaanálisis de nueve estudios observacionales que incluyeron 5 446 pacientes con EB, en los que el uso de Aspirina® redujo 37% (riesgo relativo [RR] 0.63; IC de 0.43 a 0.94) el riesgo de DAG/AcE y los antiinflamatorios no esteroideos lo disminuyeron 50% (RR 0.50; IC de 0.32 a 0.78).⁵¹ Los estudios clínicos con estatinas han demostrado que son promisorias en lo referente a la quimioprevención. Un estudio anidado de casos y controles encontró que un grupo de pacientes con EB que había tomado una estatina tenía 35% menos riesgo de desarrollar AcE que el grupo que no recibía estatinas, incluso cuando se ajustaron las variables por confusión.⁵² Otro estudio más reciente de casos y controles basado en la base de datos SEER–Medicare mostró 85% de reducción del riesgo de AcE con el uso de estatinas (OR 0.15; IC de 0.13 a 0.17) en la población general y una disminución similar del riesgo en la población con EB que consumía estatinas (OR 0.13; IC de 0.08 a 0.21).⁵³ Un metaanálisis publicado en 2018 demostró una reducción de 40% del riesgo de desarrollar AcE con el uso de estatinas en pacientes con EB (OR 0.59; IC de 0.50 a 0.68), así como en la población general (OR 0.57; IC de 0.43 a 0.76).⁵⁴ En un metaanálisis de siete estudios observacionales que incluyó 2 813 pacientes con EB el uso de IBP se asoció a una reducción de 71% del riesgo de DAG/AcE (OR ajustada 0.29; IC 95% de 0.12 a 0.79).⁵⁵ La evidencia más fuerte relacionada con el efecto quimiopreventivo de los IBP proviene de un estudio aleatorizado, multicéntrico y con diseño factorial —el ensayo ASPECT— que incluyó a 2 557 pacientes con EB con metaplasia intestinal confirmada, los cuales fueron seguidos durante una mediana de ocho y nueve años con recolección de datos casi completa (99.9%). El objetivo primario fue evaluar si la terapia con dosis altas o bajas de esomeprazol (40 mg dos veces al día vs. 20 mg una vez al día) con o sin Aspirina® (300 mg diarios) disminuía la mortalidad o la tasa de conversión de metaplasia de Barrett a AcE o a DAG. Los autores concluyeron que la terapia con IBP en dosis altas (80 mg de esome-

prazol por día) prolonga el tiempo hasta el criterio de valoración compuesto de todas las causas mortalidad, AcE y DAG en pacientes con EB, en comparación con dosis bajas de IBP (20 mg/día), y que la Aspirina® parece tener un efecto aditivo al tratamiento con IBP.⁵⁶

CONCLUSIONES

El EB es un precursor reconocido de AcE, con una transformación maligna que puede ocurrir de manera escalonada a partir del EB no displásico a DBG, DAG y, en última instancia, adenocarcinoma invasivo. Esto proporciona la ventana para la detección temprana mediante la detección y la vigilancia. Recientemente se logró un progreso sustancial en el desarrollo de enfoques no endoscópicos de mínima invasión para la detección de EB y displasia relacionada, junto con una terapia endoscópica eficaz de la displasia, lo que reduce el riesgo de progresión a AcE y tiene excelentes tasas de supervivencia, en comparación con la esofagectomía. El régimen de tratamiento más eficaz puede ser multimodal e individualizado para el paciente con resección endoscópica/disección endoscópica de las lesiones nodulares/elevadas, seguida de ARF de la MI residual. Se recomienda que la endoterapia del EB se realice en centros de excelencia de alto volumen para garantizar resultados óptimos. La vigilancia endoscópica continua después de una endoterapia exitosa es esencial para detectar y tratar las recurrencias. Los desafíos que probablemente deban ser abordados en los próximos años incluyen lograr que la vigilancia sea más eficiente y efectiva (probablemente utilizando nuevas estrategias moleculares y de imágenes), integrar la estratificación del riesgo, identificar a los que probablemente no respondan al tratamiento e integrar medidas de calidad (evaluar el diagnóstico, la vigilancia y el tratamiento del EB displásico) en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. **Uscanga DL, Tamayo de la Cuesta JL, Esquivel AF et al.**: Guía de diagnóstico y tratamiento del esófago de Barrett. Definición, fisiopatogenia y riesgo. *Rev Gastroenterol Méx* 2010;75(1):112–114.
2. **Pohl H, Welch HG**: The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):142–146.
3. **Virchow R**: Ueber metaplasie: vortrag, gehalten auf dem internationalen medicinischen Congress in Kopenhagen. *Virchows Archiv* 1884;97:410–430.
4. **Slack JM**: Metaplasia and transdifferentiation: from pure biology to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:369–378.
5. **Que J, Garman KS, Souza RF, Spechler SJ**: Pathogenesis and cells of origin of Barrett's

- esophagus. Pathogenesis and cells of origin of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2019; 157(2):349–364.
6. **Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S et al.:** Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2019;90(5):707–717.
 7. **Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al.:** Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol* 2022;117:559–587.
 8. **Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM et al.:** The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168(3):237–249.
 9. **Hvid JF, Pedersen L, Drewes AM et al.:** Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365(15):1375–1383.
 10. **Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K et al.:** Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1046–1055.
 11. **Spechler SJ, Souza RF:** Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2014;371(9):836–845.
 12. **Sharma P et al.:** The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392–1399.
 13. **Visrodia K, Singh S, Krishnamoorthi R et al.:** Magnitude of missed esophageal adenocarcinoma after Barrett's esophagus diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150:599–607.
 14. **Gupta N, Gaddam S, Wani SB et al.:** Longer inspection time is associated with increased detection of high grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012;76:531–538.
 15. **Enestvedt BK, Lugo R, Guarner Argente S et al.:** Location, location, location: does early cancer in Barrett's esophagus have a preference? *Gastrointest Endosc* 2013;78:462–467.
 16. **Cotton CC, Duits LC, Wolf A et al.:** Spatial predisposition of dysplasia in Barrett's esophagus segments: a pooled analysis of the SURF and AIM-dysplasia trials. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1412–1419.
 17. **Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis Ribeiro M et al.:** Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy* 2017;49:191–198.
 18. **Sharma P, Bergman JJ, Goda K, Kato M et al.:** Development and validation of a classification system to identify high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2017;150:591–598.
 19. **Lipman G et al.:** Systematic assessment with I-SCAN magnification endoscopy and acetic acid improves dysplasia detection in patients with Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2017;49: 1219–1228.
 20. **Subramaniam S et al.:** OC-068 blue light imaging for Barrett's neoplasia classification (BLINC): the development and validation of a new endoscopic classification system to identify Barrett's neoplasia. *Gut* 2017;66:A36–A37.
 21. **Sharma P, Bergman JJ, Goda K et al.:** Development and validation of a classification system to identify high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2016;150:591–598.
 22. **Levine DS et al.:** Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1152–1157.
 23. **Abela J, Going JJ, Mackenzie JF et al.:** Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:850–855.
 24. **Harrison R, Perry I, Haddadin W et al.:** Detection of intestinal metaplasia in Barrett's

- esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1154–1161.
25. **Vennalaganti P, Kanakadandi V, Goldblum JR et al.:** Discordance among pathologists in the United States and Europe in diagnosis of low-grade dysplasia for patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2017;152:564–570.
 26. **Ross ICS, Debiram BI, O'Donovan M et al.:** Evaluation of a minimally invasive cell sampling device coupled with assessment of trefoil factor 3 expression for diagnosing Barrett's esophagus: a multi-center case-control study. *PLoS Med* 2015;12(1):e1001780.
 27. **Iyer PG, Taylor WR, Johnson ML et al.:** Highly discriminant methylated DNA markers for the non-endoscopic detection of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2018;113(8):1156–1166.
 28. **Chan DK, Zakko L, Kavel H et al.:** Breath testing for Barrett's esophagus using exhaled volatile organic compound profiling with an electronic nose device. *Gastroenterology* 2017;152:24–26.
 29. **Sharma P, Katzka DA, Gupta N et al.:** Quality indicators for the management of Barrett's esophagus, dysplasia, and esophageal adenocarcinoma: international consensus recommendations from the American Gastroenterological Association Symposium. *Gastroenterology* 2015;149:1599–1606.
 30. **Sharma P, Dent J, Armstrong D et al.:** The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131(5):1392–1399.
 31. **Antony A, Pohanka C, Keogh S et al.:** Adherence to quality indicators in endoscopic surveillance of Barrett's esophagus and correlation to dysplasia detection rates. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:591–596.
 32. **Ooi J, Wilson P, Walker G et al.:** Dedicated Barrett's surveillance sessions managed by trained endoscopists improve dysplasia detection rate. *Endoscopy* 2017;49:C1.
 33. **El-Serag HB, Naik AD, Duan Z et al.:** Surveillance endoscopy is associated with improved outcomes of oesophageal adenocarcinoma detected in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 2016;65:1252–1260.
 34. **Qiao Y, Hyder A, Bae SJ et al.:** Surveillance in patients with Barrett's esophagus for early detection of esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e131.
 35. **Codipilly DC, Chandar AK, Singh S et al.:** The effect of endoscopic surveillance in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:2068–2086.
 36. **Sikkema M, Kerkhof M, van Dekken H et al.:** Evaluation of p53, Ki67 and flow cytometry for prediction of neoplastic progression in Barrett esophagus. *Gastroenterology* 2008;134(4):A378–A379.
 37. **Krishnamoorthi R, Iyer PG:** Molecular biomarkers added to image-enhanced endoscopic imaging: will they further improve diagnostic accuracy? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(4):561–573.
 38. **Reid BJ, Levine DS, Longton G et al.:** Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1669–1676.
 39. **Galipeau PC, Li X, Blount PL et al.:** NSAIDs modulate CDKN2A, TP53, and DNA content risk for progression to esophageal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2007;4(2):e67
 40. **Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF et al.:** Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277–2288.

41. **Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL et al.:** Radiofrequency ablation vs. endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1209–1217.
42. **Barrett M, Pioche M:** Endoscopic radiofrequency ablation or surveillance in patients with Barrett's oesophagus with confirmed low-grade dysplasia: a multicentre randomized trial. *Gut* 2021;70:1014–1022.
43. **Kahn A, Al-Qaisi M, Kommineni VT et al.:** Longitudinal outcomes of radiofrequency ablation versus surveillance endoscopy for Barrett's esophagus with low-grade dysplasia. *Dis Esophagus* 2018;31(4):120.
44. **Small AJ, Araujo JL, Leggett CL, Mendelson AH, Agarwalla A et al.:** Radiofrequency ablation is associated with decreased neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus and confirmed low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2015;149(3):567–576.
45. **Klair JS, Zafar Y, Nagra N et al.:** Outcomes of radiofrequency ablation versus endoscopic surveillance for Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis* 2021;39:561–568.
46. **Wang Y, Ma B, Yang S et al.:** Efficacy and safety of radiofrequency ablation vs. endoscopic surveillance for Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2022;12:801940.
47. **Cooper BT, Chapman W, Neumann CS et al.:** Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(6):727–733.
48. **El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S et al.:** Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):1877–1883.
49. **Corley DA, Kerlikowske K, Verma R et al.:** Protective association of Aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124(1):47–56.
50. **Vaughan TL, Dong LM, Blount PL et al.:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study. *Lancet Oncol* 2005;6(12):945–952.
51. **Zhang S, Zhang XQ, Ding XW et al.:** Cyclooxygenase inhibitors use is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:2378–2388.
52. **Nguyen T, Duan Z, Naik AD et al.:** Statin use reduces risk of esophageal adenocarcinoma in US veterans with Barrett's esophagus: a nested case-control study. *Gastroenterology* 2015;149:1392–1398.
53. **Loomans KHA, Chaloux M, Richmond E et al.:** Association of common use pharmaceuticals in reducing risk of esophageal adenocarcinoma: a SEER-Medicare analysis. *Cancer Prev Res* 2020;14:195–204.
54. **Thomas T, Loke Y, Beales ILP:** Systematic review and meta-analysis: use of statins associated with a reduced incidence of oesophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2018;49:442–454.
55. **Singh S, Garg SK, Singh PP et al.:** Acidsuppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:1229–1237.
56. **Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB et al.:** Esomeprazole and Aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomized factorial trial. *Lancet* 2018;392:400–408.

Cáncer de esófago

Juan Miguel Abdo Francis, Eduardo Pérez Torres

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago primario es un cáncer agresivo que causa una alta mortalidad y representa una patología importante, ya que ocupa el sexto sitio entre las neoplasias del tubo digestivo, superado por el cáncer gástrico, el cáncer de colon y las neoplasias malignas de la glándula pancreática, la vesícula biliar y las vías biliares.

Es una patología compuesta de dos entidades epidemiológica y patológicamente distintas: el cáncer de esófago de células escamosas (CECE) y el adenocarcinoma esofágico (ACE).

Actualmente el CECE es el cáncer esofágico más común a nivel mundial, pero el ACE es más común en los países desarrollados, debido en parte a los estilos de vida y la prevalencia de reflujo y esófago de Barrett. Desde el punto de vista histológico el CECE comparte muchas características con los carcinomas escamosos de la cabeza y el cuello, y el ACE comparte características genéticas con el adenocarcinoma gástrico.

Debido a la agresividad de este cáncer, es de suma importancia reconocer a las personas con factores de riesgo y lesiones precursoras para ambos tipos histológicos. En estadio avanzado o metastásico ambos subtipos tienen una media de supervivencia de menos de un año después del diagnóstico. En México y en muchos países el diagnóstico suele ocurrir en los estadios tardíos, debido a que los pacientes acuden al médico tras periodos de disfagia progresiva y pérdida de peso involuntaria, características de una enfermedad avanzada.

En un estudio realizado en el Hospital “Juárez” de México de 2010 a 2015, se observó que la etapa de estadificación más frecuente en ambos citotipos fue el estadio IV, con 61.5% para ACE y 66.6% para CECE. Cuando el cáncer esofágico alcanza estas etapas avanzadas es necesario un tratamiento radical, que muchas veces incluye esofagectomía, quimioterapia y radioterapia. El tratamiento de las etapas avanzadas del cáncer esofágico afecta de manera importante la calidad de vida de los pacientes. Es tanto el deterioro de la calidad de vida en esta enfermedad que entre otros tipos de cánceres gastrointestinales, incluyendo el cáncer de estómago, de páncreas y hepatocelular, se estima que el cáncer de esófago causa la pérdida de un tercio de los años de vida ajustados por discapacidad.

Las lesiones precursoras se pueden tratar con ablación local; en los estadios tempranos la resección endoscópica ha mostrado ser efectiva en la mayoría de los casos. La diferencia de pronóstico, los años libres de cáncer y la calidad de vida postratamiento son inmensamente diferentes en los estadios tempranos y tardíos de la enfermedad. Desafortunadamente, el diagnóstico precoz continúa siendo un reto, debido a la rapidez de la progresión, la falta de tamizaje en la población general y la atención médica tardía tras el inicio de la sintomatología.¹⁻³

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de esófago se presenta con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima décadas de la vida, y es más frecuente en el sexo masculino, con una relación de 3:1 respecto al sexo femenino.

Los países con mayor incidencia de CECE son Irán, Irak, Siria, Turquía, Afganistán, las ex Repúblicas Soviéticas del Sur, Siberia, Mongolia y la provincia de Honan, en China. La incidencia en esta vasta región va de 100 a 400/100 000 habitantes, cifra que contrasta con la incidencia de 3/100 000 en EUA. La alta incidencia en Asia Central, el norte de Irán y China ha llevado a llamar a esta región el “cinturón de cáncer de esófago del mundo”.

Durante los últimos 40 años muchos países han visto disminuir sustancialmente la incidencia del CECE, en parte atribuido a los cambios de dieta y el menor consumo de tabaco y alcohol. Adicionalmente, debido a la alta incidencia en ciertos países, se han implementado tamizajes que han logrado disminuir la mortalidad de este tipo de cáncer.

En contraste, el ACE tiene una prevalencia relativamente alta en el continente americano, Europa y Australia, y es el subtipo más prevalente en estas áreas, en las que se ha experimentado un cambio epidemiológico que empezó alrededor de 1970 con la disminución de la incidencia del CECE y el incremento de la incidencia de ACE, tendencia que ha prevalecido hasta la actualidad. El aumento de

ACE está quizá relacionado con el aumento concomitante de la obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y la disminución de CECE está asociada a los factores mencionados.²

En México se ha informado que la incidencia es de 2.5 personas por cada 100 000 hombres y de 1.5 por cada 100 000 mujeres. En un estudio realizado en el Hospital Juárez de México se demostraron similitudes respecto a la epidemiología global. En este estudio el cáncer de esófago fue más común en los hombres que en las mujeres (76.6 vs. 23.4%) con una edad promedio de presentación de 58.7 años y un rango entre los 22 y los 89 años de edad. El ACE se presentó en promedio a los 57 años de edad y el CECE a los 61 años. El subtipo histológico más frecuente en este estudio fue el ACE, con 67.1% vs. 32.9% del CECE. En concordancia con la alta mortalidad descrita en la literatura, en el Hospital “Juárez” se presentó una mortalidad de 18% dentro de los primeros 30 días.³

ETIOLOGÍA

Se han determinado varios factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de esófago.

La ingestión de alimentos ahumados o con conservadores, como los que contienen nitrosaminas, se han relacionado con esta patología. Los elementos nitrogenados necesitan su transformación para formar alquilantes que interactúan con las moléculas de DNA para alterar su estructura. Xia y col.⁴ determinaron que algunas especies de hongos producen toxinas mutagénicas y carcinogénicas, como *Fusarium* y *Alternaria*. Asimismo, encontraron la asociación de *Candida albicans* con la hiperplasia y el carcinoma temprano.

La misma ingesta de alimentos calientes puede ocasionar cambios en la reestructuración de la mucosa del esófago, con cambios significativos por traumatismo físico crónico.

Las sustancias carcinogénicas del tabaquismo ocupan también un lugar importante. El estudio de Auerbach y col.⁵ demostró que 6.6% de los pacientes no fumadores mostraron algunos núcleos atípicos en la capa basal, sin carcinoma *in situ*. En el grupo de fumadores encontró núcleos atípicos en 79.8% de los casos y carcinoma *in situ* en 1.9%.

El alcohol aumenta la exposición de las células a los oxidantes, por lo que se eleva el daño del DNA, lo que puede favorecer la presencia de neoplasia.⁶ La deficiencia vitamínica (vitaminas A y C) con disminución en la protección de la mucosa es un factor que se debe considerar.

El gen C-MYC se encuentra asociado al ciclo celular, la transformación, la diferenciación y la muerte celular. Su actividad ha sido encontrada en 15% de los

tumores epidermoides estudiados en China.⁷ La mutación del gen p53 supresor se relaciona con el cáncer de esófago. Los rangos de mutación varían de 30 a 85%.⁸

Existen enfermedades esofágicas relacionadas con el riesgo de desarrollar carcinoma. La tilosis, un padecimiento dermatológico caracterizado por hiperqueratosis plantar y palmar, se ha relacionado con papilomatosis del epitelio del esófago, con una elevada incidencia de carcinoma epidermoide estimada en más de 95% de los casos.⁹ La anemia ferropriva asociada a las membranas esofágicas, como en los síndromes de Kelly–Patterson y de Plummer–Vinson, en los que las membranas presentan cambios displásicos y ocasionalmente carcinoma *in situ*, conlleva a enfermedad diverticular del esófago. El divertículo de Zenker puede originar cambios estructurales en la mucosa, y se relaciona también con esta enfermedad en un rango que varía de 0.3 a 0.4%.¹⁰ Los trastornos motores del esófago, como la acalasia, en 1 a 2% de los casos pueden llevar al desarrollo de cambios en la estructura de la mucosa con la presencia de cáncer.

Una entidad que se debe recordar es la quemadura por ingestión de cáusticos, que en forma tardía (> 20 años) puede originar cambios en la regeneración celular y dar como resultado el desarrollo de displasia, con el consecuente carcinoma de esófago.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico representa un riesgo considerable para el desarrollo de ACE. Los pacientes con esófago de Barrett tienen una incidencia anual de 0.6% de desarrollo de adenocarcinoma. Los estudios de citometría de flujo para determinar el DNA anormal en la metaplasia del esófago de Barrett han observado una progresión que va de metaplasia a adenocarcinoma.¹¹

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la actualidad el porcentaje de presentación de un carcinoma epidermoide y un adenocarcinoma es muy similar, lo cual se debe al incremento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la presencia de epitelio de Barrett.¹² Desde el punto de vista macroscópico, el tumor puede ser vegetante, ulcerado o escirroso (infiltrante). La neoplasia del esófago se presenta con mayor frecuencia en el tercio medio de este órgano y ocupa cerca de 48%, seguida muy de cerca de 46% de su localización en el tercio inferior y el otro porcentaje en el tercio superior.

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico en las etapas tempranas es difícil. Entre 80 y 85% de los casos son diagnosticados en estadios avanzados. De los que son detectados en estadios de probable curación entre 15 y 20% tendrán una sobrevida a cinco años.

La sintomatología de la neoplasia en estadios temprano no es característica, ya que para que exista sintomatología se requiere que al menos 50% de la luz del esófago se encuentre ocupada.

Existe la posibilidad de detección temprana, sobre todo en los casos de diagnóstico de esófago de Barrett, en los que la vigilancia endoscópica cada tres años puede encontrar la presencia de displasia grave y ofrecer opciones terapéuticas.

La mayoría son diagnosticados por la presencia de un síndrome de estenosis esofágica. Los datos clínicos son disfagia progresiva de alimentos sólidos a líquidos, con la posibilidad de diagnóstico diferencial en los trastornos motores del esófago por la presencia de disfagia paroxística, primero a líquidos y luego a sólidos, ya que se trata de vencer la resistencia por la presión de columna que se presenta en el esófago.

Al presentar imposibilidad del paso del alimento éste se acumula en el esófago y, por lo tanto, el paciente manifiesta regurgitación. Su permanencia a largo plazo hace que se descomponga, por lo que el paciente presenta halitosis.

En un intento de vencer la resistencia al paso se presenta exacerbación del reflejo esófago salival de Roger, por lo que el paciente puede sufrir ptialismo y sialorrea.

Los datos de alteración pulmonar, como tos o problema de la bronquitis por la regurgitación, se pueden presentar con paroxismos de predominio nocturno. En casos excepcionales puede ocurrir una broncoaspiración masiva (síndrome de Mendelson) con riesgo de muerte por asfixia.

La pérdida de peso secundaria a la desnutrición se hace evidente, así como el estreñimiento secundario a la falta de alimentos.

La localización del tercio superior de la neoplasia de acuerdo con su evolución puede ocasionar disfonía cuando se toma el nervio laríngeo recurrente y en su caso el problema de la vena cava superior.

En pocos casos la adhesión del esófago a las vías respiratoria puede ocasionar fístulas esofagotraqueales o esofagobronquiales con la presencia de tos inmediata tras la ingestión de alimentos y problemas graves de neumonitis.

En raros casos se han reportado fístula esofagoaórtica, con un alto grado de mortalidad.

Durante la exploración física en la mayoría de los casos no se encuentran datos relevantes, ya que el esófago es un órgano con localización posterior del mediastino y protegido por el esternón.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico es sugestivo de la patología. En los pacientes menores de 50 años de edad hay que descartar en primera instancia la enfermedad esofágica por

reflujo complicada, así como los trastornos motores del esófago y el cáncer de esófago. En los pacientes mayores de 50 años de edad se invierte la secuencia.

Los estudios de laboratorio no son diagnósticos. Se puede encontrar en la biometría hemática anemia crónica compensada. Las pruebas de funcionamiento hepático pueden indicar en forma indirecta la desnutrición del paciente por la alteración de las proteínas totales y de la relación de albúmina y globulina.

Los marcadores tumorales se han utilizado, pero no son específicos, y sus valores pueden ser normales o estar alterados. Los más utilizados son el antígeno carcinoembrionario y la alfa-fetoproteína.

Los estudios de gabinete corroboran el diagnóstico una vez hecho el estudio de anatomía patológica.

En la serie esofagogastroduodenal con doble contraste la imagen normal del esófago con los bordes bien definidos y los pliegues normales se aprecia alterada con defectos de llenado negativo y positivo. El defecto de llenado es positivo cuando se llena con bario, como en el caso de una neoplasia ulcerada. La mayoría de las imágenes demuestran defecto de llenado negativo; la masa tumoral en el esófago no se impregna de bario, por lo que escurre por sus bordes, lo que hace que los mismos se pierdan y se muestre la neoplasia en forma indirecta. Existe la imagen en “manzana mordida”, que orienta al diagnóstico de neoplasia (figura 4-1).

La panendoscopia brinda una visión directa del esófago, indica a qué distancia de la arcada dentaria superior se encuentra la patología e indica macroscópicamente el tipo. La toma de biopsia y el cepillado conforman el diagnóstico. Se



Figura 4-1. Esofagograma. Se observa neoplasia en el tercio distal del esófago.

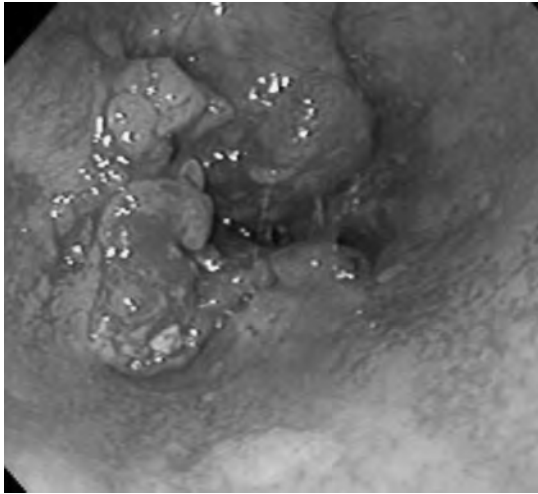


Figura 4–2. Estudio de panendoscopia. Lesión tumoral vegetante en el esófago.

podría mencionar que sería el estudio de primera instancia, pero en ocasiones la estenosis es tan importante que el endoscopio no pasa, ni la pinza de biopsia. Por ello el estudio contrastado con bario o medio hidrosoluble suele ser complementario, indicando la longitud del tumor y su localización (figura 4–2).

La estadificación local se realiza con la ecoendoscopia, ya que al funcionar el transductor ultrasonográfico indica las capas del esófago que han sido tomadas por el tumor e incluso se puede tomar una biopsia guiada con mayor facilidad. Tiene una seguridad de 84% para el tamaño tumoral y de 77% para los ganglios linfáticos, en comparación con una seguridad de 50% de la tomografía axial computarizada (TAC).¹³ La determinación de la resecabilidad se debe llevar a cabo mediante estudios de estadificación.

Los estudios sencillos y de utilidad pueden ser la telerradiografía de tórax, para determinar si existen o no metástasis en la región pulmonar, y el ultrasonido hepático con determinación de metástasis en este órgano. Debido a la irrigación venosa, arterial y linfática, las metástasis a distancia ocurrirán en el hígado y luego en los pulmones. Por ello lo más conveniente es realizar una TAC de abdomen y tórax para una estadificación adecuada. Los criterios de estadificación para el esófago mediastinal se basan en el efecto de masa y en la pérdida de planos grasos. La pérdida de planos grasos indica la invasión de estructuras adyacentes. La especificidad para determinar metástasis ganglionares es de 83 a 95% y la sensibilidad es de 22 a 58% (figura 4–3).

La tomografía por emisión de positrones utiliza 18F–fluorodesoxiglucosa, por lo que es posible detectar metástasis a distancia que no son evidentes a través de

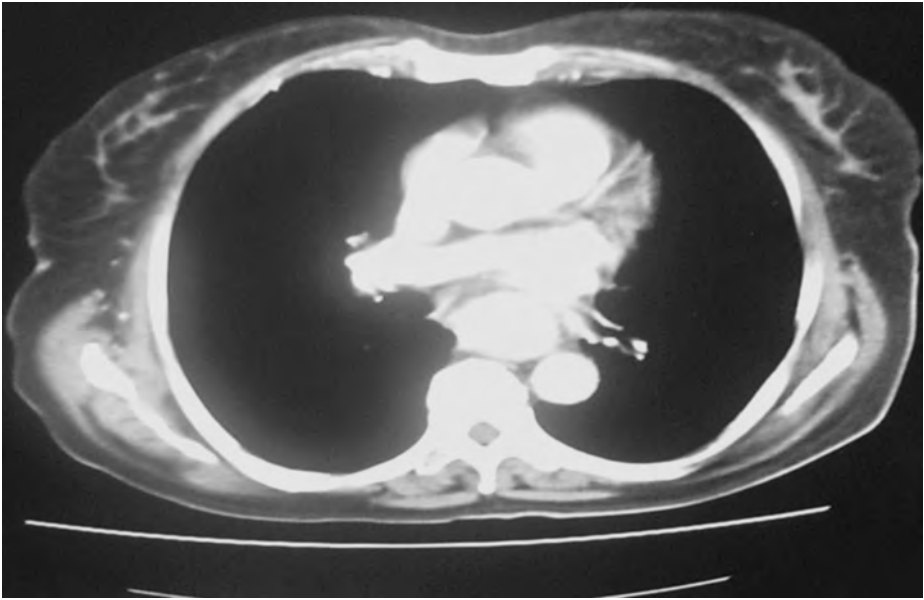


Figura 4–3. Tomografía computarizada que muestra una lesión del esófago torácico que ocupa la luz del órgano.

la TAC.¹⁴ No se ha encontrado diferencia entre el uso de la resonancia magnética y la TAC.

La toracoscopia y la laparoscopia se utilizan para detectar las metástasis en las regiones mediastinal y subdiafragmática. Algunos procedimientos, como la laringoscopia y la broncoscopia, pueden ser utilizados en caso de que el tumor invada la porción del nervio laríngeo recurrente o de las vías respiratorias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar con las patologías más frecuentes que afectan el esófago e incluyen:

- Estenosis esofágica secundaria a quemaduras por cáusticos.
- Divertículos esofágicos con compresión extrínseca del órgano.
- Masas tumorales mediastinales.
- Trastornos motores del esófago.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico complicada por estenosis péptica.
- Ingestión de cuerpos extraños.

ETAPIFICACIÓN

Para realizar un tratamiento adecuado de esta neoplasia se requiere una adecuada estadificación, que incluye realizar estudios de gabinete. La TAC se debe llevar a cabo y debe ser toracoabdominal con medio de contraste oral e intravenoso; su importancia radica en que muestra la localización del tumor, su diseminación local y a distancia, y las metástasis ganglionares.

La tomografía por emisión de positrones se utiliza para determinar la actividad tumoral y ganglionar, y las metástasis a distancia. Se indica que es aproximadamente 47% más precisa para mostrar metástasis a distancia que la TAC. Se ha utilizado para valorar la respuesta que se tiene respecto a las posibilidades de tratamiento.

El ultrasonido endoscópico valora la invasión local e indica las capas del esófago que han sido tomadas por la neoplasia, así como los ganglios periesofágicos y sugestivos de malignidad. Se puede realizar biopsia con aguja fina.

En algunos casos la broncoscopia se lleva a cabo con el objetivo de descartar la invasión de las vías respiratorias, sobre todo en neoplasia que se localiza en el mediastino medio y superior, así como en los tumores del esófago cervical.

La serie esofagogastroduodenal no queda descartada, y es útil para determinar la localización del tumor y su longitud, sobre todo ante estenosis franca.

El estudio de las biopsias reporta el tipo histológico y los subtipos, así como el grado de diferenciación, y permite realizar múltiples marcadores para poder predecir la respuesta al tratamiento.

La laparoscopia se utiliza con el objetivo de una estadificación más apropiada. Ésta puede ser diagnóstica en caso de duda, sobre todo si se piensa en diseminación peritoneal, durante la cual se puede hacer un lavado peritoneal para la citología y la biopsia de lesiones sospechosas. También es útil para evaluar la cavidad peritoneal antes de iniciar la resección, ya que en caso de lesiones en el peritoneo se optará por el manejo médico neoadyuvante.¹⁵

El *American Joint Committee on Cancer* utiliza el sistema TNM para estadificar los tumores. La "T" clasifica la invasión del tumor en las diferentes capas del esófago o estructuras vecinas. La "N" equivale a la invasión ganglionar (ganglios regionales, desde los ganglios cervicales hasta los ganglios del tronco celiaco. La "M" determina las metástasis a distancia (cuadro 4-1).

De este modo se indica la subdivisión: T0 sin tumor, Tx tumor no localizado, TiS tumor *in situ*, T1 tumor en la mucosa, T2 tumor en la capa muscular, T3 tumor en la capa adventicia y T4 tumor en los órganos adyacentes; N0 sin ganglios y N1 ganglios positivos, y M0 sin metástasis y M1 con metástasis.

- **Tumores del esófago inferior:** M1a metástasis en ganglios celiacos, M1b otras metástasis a distancia.

Cuadro 4–1. Estadificación del cáncer de esófago

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa 1	T1	N0	M0
Etapa IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Etapa III	T3	N1	M0
	T4	Cualquier N	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Etapa IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Etapa IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

T: tumor; N: nódulo o ganglio; M: metástasis.

- **Tumores del esófago medio:** M1a no aplicable, M1b ganglios linfáticos no regionales y otras metástasis a distancia.
- **Tumores del esófago superior:** M1a metástasis en ganglios cervicales, M1b otras metástasis a distancia.

TRATAMIENTO

El tratamiento curativo es el quirúrgico. La posibilidad de una resección curativa varía de 15 a 20% de los casos y la supervivencia media a cinco años es de 15 a 20%.

La resección quirúrgica se puede realizar por medios endoscópicos cuando el tumor se encuentra confinado a la mucosa. La resección endoscópica de la mucosa y las técnicas de ablación de la mucosa han cambiado el tratamiento del cáncer incipiente de esófago. Se hace una marcación de los límites del tumor y por medio de endoscopia se infiltra solución salina submucosa que eleva esta capa, la cual es retirada con electrocauterio. Las complicaciones que se pueden presentar son hemorragia y perforación, con un porcentaje de 3.6 a 20%.¹⁶

En los pacientes con neoplasia con tumor avanzado se indica la esofagectomía. Los procedimientos pueden ser por vía abdominal o toracoabdominal con cirugía abierta o de mínima invasión.

Cuando el tumor se localiza en el tercio proximal la resección puede abarcar una laringectomía, una faringectomía parcial, una esofagectomía total y una traqueostomía terminal.

Para las neoplasias del tercio medio la operación de Lewis–Tanner es adecuada, y para las neoplasias del tercio inferior la de Orringer (Akiyama) es la que se considera.

Orringer ha señalado los siguientes criterios para una indicación quirúrgica:

1. Una mortalidad operatoria no mayor de 15%.
2. Estancia hospitalaria posoperatoria que no exceda dos semanas.
3. Que el paciente pueda deglutir una dieta normal.
4. Una baja posibilidad de complicaciones tardías que indiquen rehospitalizaciones.
5. Una sobrevida esperada mínima de un año después de la operación.

Abordaje de Ivor–Lewis para lesiones del tercio medio

Esta técnica fue descrita en 1946, y en un principio se diseñó para ser realizada en dos tiempos: el abdominal con movilización gástrica y yeyunostomía, seguido de la toracotomía derecha con resección esofágica y anastomosis esofagogástrica en el vértice del hemitórax derecho. Este procedimiento ha sido aceptado para las lesiones de la parte media e incluso la inferior del esófago (figura 4–4).

Esofagectomía transhiatal sin toracotomía (Orringer)

El procedimiento se realiza a través de una incisión cervical izquierda y abdominal superior. La resección empieza con el componente abdominal, seguido del componente torácico a través del hiato; la disección del esófago se completa en el cuello para seguirla en el tórax superior, y se lleva a cabo la movilización del



Figura 4–4. Toracotomía derecha. Disección de una neoplasia de esófago en el tercio medio.

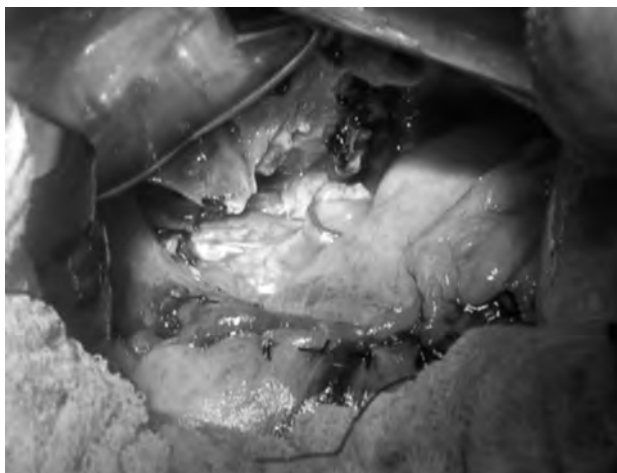


Figura 4-5. Ascenso gástrico con anastomosis esofágica después de la esofagectomía por cáncer de esófago.

estómago, preservando la irrigación de la curvatura mayor con la formación de un tubo gástrico; entonces se realizan las correspondientes vaguectomía y piloroplastia. Se lleva a cabo el ascenso gástrico para anastomosarlo al esófago cervical (figura 4-5).

TORACOLAPAROTOMÍA

Para la neoplasia del tercio inferior del esófago la toracotomía izquierda proporciona una excelente exposición. Se realiza la disección del esófago y la zona ganglionar, y se construye un tubo gástrico, o bien se asciende el colon a la región cervical.¹⁷⁻¹⁹

La linfadenectomía en dos campos incluye la resección de relevos linfáticos localizados en el tercio superior del abdomen y del mediastino.

La linfadenectomía en tres campos reseca los relevos ganglionares del abdomen, el mediastino y la porción cervical.²⁰

TRATAMIENTO PALIATIVO

La radioterapia se utiliza en pacientes con cáncer epidermoide, ya que es radiosensible. La quimioterapia con 5-fluorouracilo y cisplatino se lleva a cabo con

un mejor control locorregional. Los estudios con radioterapia neoadyuvante han documentado un aumento del porcentaje de reseccabilidad.

La posibilidad de que el paciente pueda comer hace que el tratamiento paliativo se realice con endoprótesis o *stents*. Desde el uso de la prótesis clásica de Celestin hasta las actuales prótesis expandibles con globos de Silastic® o metálicas, el objetivo central es lograr la apertura de la luz.

Se trata de mallas de poliéster incrustadas en una membrana de silicona, creando una cubierta externa de malla de poliéster con un forro interior de silicona lisa que está presente en toda su longitud. Se ajustan a las angulaciones anatómicas y pueden ser extraídas con facilidad. El extremo proximal está ensanchado para evitar la migración distal, pero las partes media y distal tienen el mismo diámetro. Las puntas de la malla están protegidas por silicona para evitar la impactación o el daño tisular.

Los *stents* esofágicos han evolucionado por etapas a lo largo de los años. Los utilizados clínicamente en la actualidad suelen incluir *stent* metálico autoexpandible de acero inoxidable o nitinol y *stent* plástico autoexpandible.

Hay muchas opciones de diferentes tipos de *stents* y tamaños, con una gran competencia entre los fabricantes. La tecnología actual de los *stents* permite contar con un *stent* metálico autoexpandible o un *stent* plástico autoexpandible descubiertos, parcialmente cubiertos y completamente cubiertos, aunque el *stent* ideal sigue siendo difícil de lograr (figura 4–6).

La nueva técnica de impresión en 3D puede traer un nuevo potencial promotor para la fabricación de *stents* esofágicos personalizados. Los *stents* liberadores de fármacos podrían ser la nueva vía para hacer algo más que abrir una esteno-

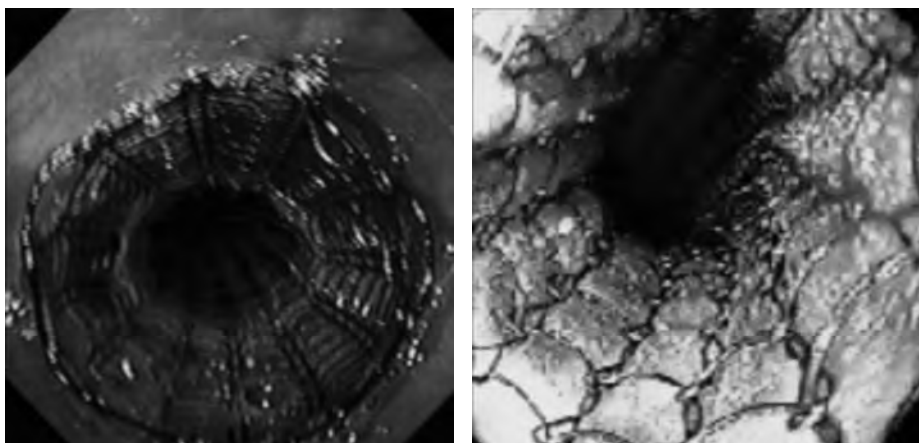


Figura 4–6. Prótesis esofágica expandible ya colocada.

sis o cubrir un defecto en la luz esofágica, y ser una posibilidad de probar la terapia local contra el cáncer simultáneamente.²¹⁻²³

La lisis tumoral con alcohol absoluto u otra sustancia esclerosante se lleva a cabo a través de un procedimiento endoscópico; se inyecta en el tumor la sustancia que lo necrosa, lo que permite la apertura o el no cierre de la luz esofágica. La lisis con uso de rayo láser es similar a la anterior.

La fototerapia se fundamenta en el uso de agentes fotosensibilizadores y el daño tisular con luz. Se utilizan derivados de porfiratos que se adhieren al tumor y se activan con luz láser a través del endoscopio. Los efectos adversos pueden ser dolor, fiebre, náusea, perforación y estenosis esofágica.

Cuando el paciente presenta la neoplasia y existe la posibilidad de que el endoscopio llegue al estómago se puede colocar por vía endoscópica una sonda de gastrostomía para alimentación.

En casos seleccionados la gastrostomía por vía quirúrgica abierta o de mínima invasión se puede realizar como tratamiento paliativo de esta neoplasia.²⁴⁻²⁶

CONCLUSIONES

El cáncer de esófago es una patología que ocupa un lugar importante en las neoplasias malignas del tubo digestivo.

El diagnóstico en el mayor porcentaje de los casos se realiza en estadios avanzados.

El dato clínico cardinal es la disfagia.

El único tratamiento curativo es el quirúrgico.

REFERENCIAS

1. **Cortés GR, Villaseñor CR:** Cáncer de esófago. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62 (3):149-159.
2. **Pérez PJ, Frisancho VO:** Cáncer de esófago: características epidemiológicas, clínicas y patológicas en el Hospital Rebagliati-Lima. *Rev Gastroenterol Perú* 2009;29(2):118-123.
3. **Gómez UJM, Manrique MA, Chávez GMA, Cerna CJ, Pérez CT et al.:** Epidemiología del cáncer de esófago en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia* 2017;29(1):11-15.
4. **Xia SH, Zhan Y:** Fungal invasion in esophageal tissue and its possible relation to esophageal carcinoma (in Chinese). *Chin Med J* 1978;58:392-396.
5. **Auerbach O, Stout AP:** Histologic changes in relation to smoking habits. *Arch Environm Health* 1965;11:4-15.
6. **Blot WJ:** Alcohol and cancer. *Cancer Res (Suppl)* 1992;52:2119-2123.
7. **Lu SH, Hsieh LL:** Amplification del REGF and c-myc genes in human esophageal cancers. *Int J Cancer* 1998;42:502-505.
8. **Jaskiewicz K, De Groot KM:** P53 gene mutants expression, cellular proliferation and dif-

- ferentiation in oesophageal carcinoma and non-cancerous epithelium. *Anticancer Res* 1994;14:37–40.
9. **Harper PS, Harper RMJ:** Carcinoma of the oesophagus with tylosis. *Q J Med* 1979;39: 317–333.
 10. **Pérez TE, Pérez PJ, Bernal SF, Abdo FJ, Murguía DD:** Diagnóstico y tratamiento del divertículo de Zenker. *Rev Méd Hosp Gen Méx* 2005;68(3):155–159.
 11. **Giménez A, Minguela A:** Flow cytometric DNA analysis and p53 protein expression show a good correlation with histologic findings in patients with Barrett's esophagus. *Cancer* 1998;83:641–651.
 12. **Alpern HD, Buell C, Olson J:** Increasing percentage of adenocarcinoma in primary carcinoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1989;84:574.
 13. **Van Dam J, Rice TW:** High-grade malignant stricture is predictive on esophageal tumor stage. *Cancer* 1993;71:2910–2917.
 14. **Choi JY, Lee LH:** Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nuc Med* 2000;41:808–815.
 15. Esophagus. En: *AJCC Cancer staging manual*. 5ª ed. EUA, Lippincott–Raven, 1997:65–68.
 16. **Snell TG, Sontag SJ, Chejfec G:** Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607–1619.
 17. **Sugarbaker D, de Camp M, Liptay M:** Procedimientos quirúrgicos para reseca y reemplazar el esófago. En: Zinner MJ, Ashley SW: *Maingot operaciones abdominales*. Buenos Aires, Panamericana, 1998:821–844.
 18. **Wilkins E:** Techniques of esophageal reconstruction. En: Yeo CJ: *Shackelford. Surgery of the alimentary tract*. 3ª ed. W. B. Saunders, 1991;1:387–407.
 19. **Orringer M:** Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: what difference does it make? *Ann Thorac Surg* 1987;44:116–118.
 20. **Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H:** Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220:364–372.
 21. **Araujo CM, Souhami L:** A randomized trial comparing radiation therapy vs. concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67:2258–2261.
 22. **Herssovich A, Martz K, Sarraf M:** Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl Med* 1992;326: 1593–1598.
 23. **Kelsen DP, Minsky B, Smith M:** Preoperative therapy for esophageal cancer: a randomized comparison of chemotherapy vs. radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:1352–1361.
 24. **Von Rahden BH, Stein HS:** Staging and treatment of advanced esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 21:472–477.
 25. **Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Chir M:** Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355: 11–20.
 26. **Lagergren J:** Adenocarcinoma of oesophagus: ¿what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005;54:1–5.

Lesiones premalignas de estómago

Miguel A. Herrera Servín

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) ocupa el tercer lugar a nivel mundial,¹ aunque en México ocupa el sexto lugar. El cáncer de tubo digestivo es el segundo más frecuente después del cáncer de colon, con una incidencia de 6.2:100 000 habitantes y un total de 8 804 nuevos casos en 2020.²

El CG se divide histológicamente en tipo intestinal, tipo difuso y formas mixtas; el de tipo intestinal es el más frecuente en las áreas de alta incidencia y en los pacientes de mayor edad; el tipo difuso es menos frecuente, de rápido crecimiento y afecta a los pacientes más jóvenes.³

El tipo intestinal sigue la cascada descrita por Correa⁴ en relación con la infección por *Helicobacter pylori*: gastritis aguda–crónica–atrofia–metaplasia–displasia–cáncer. Aunque la infección por *Helicobacter pylori* es considerada un carcinógeno tipo 1, también la gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal (MI) son condiciones precancerosas^{5,6} para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, con una incidencia de CG anual de 0.1 a 0.25% y una progresión a 10 años de 0.8%⁷ para la gastritis crónica atrófica, de 0.25% para la MI,^{8,9} de 0.23 para la displasia de bajo grado, de 6% para displasia de alto grado⁹ y < 0.5% para la infección por *Helicobacter pylori*; este riesgo se acumula con los años de enfermedad.

También se ha demostrado la asociación de gastritis autoinmunitaria en los pacientes seronegativos para *Helicobacter pylori* y en el desarrollo de cáncer gástrico, sobre todo en los lugares de baja prevalencia de *Helicobacter pylori*.¹⁰

A continuación se revisan las características de las principales condiciones premalignas gástricas y en algunas de ellas sus rasgos endoscópicos.

PÓLIPOS GÁSTRICOS

Los pólipos usualmente son un hallazgo incidental, con una prevalencia de 4.6 a 6%¹¹ durante los procedimientos endoscópicos; 67% de los pólipos se encuentran en la mucosa oxíntica a una edad promedio de 58 años (de 19 a 94); rara vez son la causa de los síntomas (motivo de la endoscopia) y son principalmente asintomáticos; los síntomas pueden consistir en sensación de distensión abdominal, melena o síndrome anémico, oclusión gástrica, anorexia, náusea y vómito, piro-sis, regurgitación o disfagia.

Los pólipos gástricos pueden ser clasificados como neoplásicos y no neoplásicos; los pólipos que nacen de la superficie del epitelio pueden ser de tipo foveolar o intestinal, y pueden nacer de la mucosa nativa o bien del epitelio metaplásico. Otro tipo de pólipos pueden derivarse de componentes glandulares más profundos, como las glándulas pilóricas/oxínticas¹¹ (figura 5–1).

En los cuadros 5–1 y 5–2 se resumen las características de los pólipos más frecuentes y cómo se observan a través de la endoscopia^{9,11–15} (figura 5–2). Los tipos de pólipos menos frecuentes son los siguientes:^{13,16}

- **Pólipo inflamatorio–fibroide o tumor de Vanek:** es un tumor raro (0.1%) que emerge de la submucosa (granuloma con infiltración eosinofílica) y es

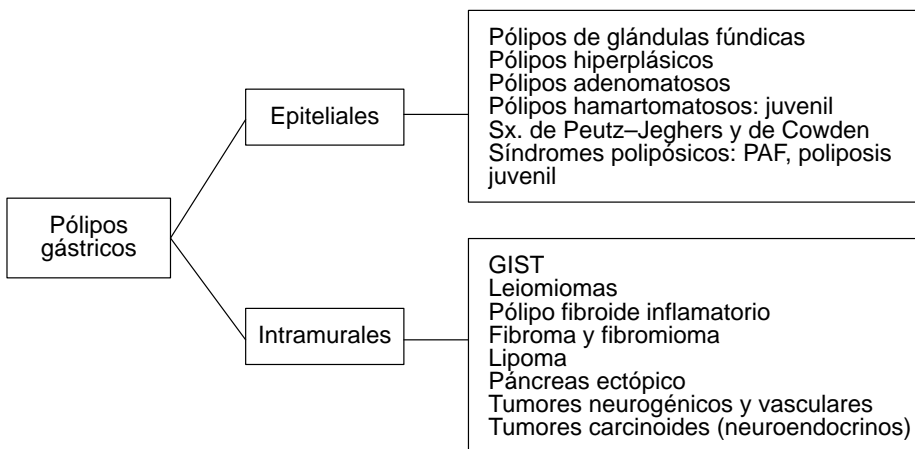


Figura 5–1. Tipo de pólipos gástricos. Sx: síndrome; PAF: poliposis adenomatosa familiar; GIST: tumor del estroma gastrointestinal. Realizado por el Dr. Miguel A. Herrera Ser-vín.

Cuadro 5-1. Características de los pólipos gástricos

Tipo de pólipo	Prevalencia	Sitio	Mucosa adyacente	Potencial maligno	Comentarios	Seguimiento
Hiperplásico	De 18 a 70%, 2 ^o más frecuente > en las mujeres 6 ^a y 7 ^a décadas	En antro más que en el cuerpo, fondo o cardias Solitarios o pocos De 0.5 a 15 mm Pediculado o séstil	Gastritis crónica Infección por Hp (25%), GA y MI	Displasia de 5 a 20% > riesgo si es >10 mm, pediculado	Si es > 2 cm y el paciente es > 50 años, Hp+, pedunculado > riesgo de displasia	Al año postresección y después cada 3 a 5 años
Glándula fúndica	De 0.8 a 23% de las EGD Los más frecuentes > mujeres De 70 a 90% de los pólipos	Fondo y cuerpo múltiples o solitarios Pequeños de 2 a 5 mm (< 10 mm)	Anemia perniciosa Úlceras/erosiones	Cáncer de 1.5 a 2% si es > 20 mm Transformación maligna de 0.6 a 2.1% (> 10 mm, posgastrrectomía y anastomosis, sincrónico)	Phiper + D lesión sincrónica en la mucosa alrededor 6%	Tomar biopsia del resto de la mucosa
Adenoma	De 0.5 a 10% (población occidental)	Antro/incisura más que en el cuerpo	Normal, no asociado a Hp ni atrofia	Raro > 10 mm, 1.9% displasia y 1.9% riesgo de foco de cáncer	Presentes en PAF de 80 a 93%, displasia en 44 a 54% asociado a PAF y < 1% lesiones esporádicas Rara transformación maligna En hasta 90% es un hallazgo incidental	No es necesario Pueden regresar cuando se suspende el IBP Asociación con el uso de IBP > 6 meses, regresión a los 3 meses de la suspensión Al año postresección y después cada 3 a 5 años

Cuadro 5-1 (continuación). Características de los pólipos gástricos

Tipo de pólipo	Prevalencia	Sitio	Mucosa adyacente	Potencial maligno	Comentarios	Seguimiento
	De 3 a 26% de las endoscopias	< 20 mm	Asociado a gastritis atrófica crónica y metaplasia intestinal	50% de los mayores de 20 mm pueden contener focos de adenocarcinoma	Recurrencia de 2.6%, riesgo de 1.3% de cáncer durante el seguimiento (de 6 a 12 meses)	Vigilancia: recurrencia en 2.6%, cáncer en 1.3%
	H/M en 6ª y 7ª décadas	Únicos 82%		30% lesión sincrónica		
Fibroide inflamatorio	De 0.1 a 3%	Cerca del píloro	Gastritis atrófica		Usualmente reactivo, mutaciones genéticas comunes	No es necesario
Juvenil	Raro	El cuerpo más que en el antró	Normal	Levemente elevado en el estómago, grande en otros sitios < 1%	Historia clínica de pólipos en otros sitios	Al año postresección y después cada 3 a 5 años
Síndrome de Peutz-Jeghers	Muy raro	Cualquier sitio	Normal	De 0.1 a 3% si es > 1 cm	Historia clínica de otros pólipos, asociado a cambios en la piel	Al año postresección y después cada 3 a 5 años

GA: gastritis atrófica; MI: metaplasia intestinal; EGD: esofagogastroduodenoscopia; Hp: *Helicobacter pylori*; PAF: poliposis adenomatosa familiar; IBP: inhibidor de la bomba de protones; H: hombres; M: mujeres. Realizado por el Dr. Miguel A. Herrera Servín (referencia en el texto).

Cuadro 5-2. Características de los pólipos más comunes

Pólipo	Características endoscópicas	Histología	Tratamiento	Síntomas
Glándula fúndica	Mismo color y patrón que el resto de la mucosa. Posible dilatación de los capilares. Apariencia de panel, superficie vidriosa, sésiles con márgenes claros	Glándulas con dilatación quística, hiperplasia de células epiteliales foveolares, mutación en CTNNB1 (gen β -catenina)	Resección total: > 1 cm de diámetro, ulceración y la ubicación inusual (antro), jóvenes \leq 40 años: síndrome de poliposis familiar, más de 20 pólipos \geq colonoscopia. Inspección visual exhaustiva de los pólipos restantes. Considerar reducir o suspender el medicamento para evaluar la regresión de los pólipos	Asintomáticos, sin asociación a PAF, suelen ser benignos con menos de 1% displasia
Pólipo hiperplásico	Puede ser liso con forma de cúpula, suave, de color eritematoso y vasculatura densa, patrón mucoso grueso que se describe como tubular alargado o en <i>gyrus</i> y escomosos. Se pueden ver aberturas dilatadas y presentar una capa blanca, conocida como "fresa podrida"	Criptas con tejido foveolar elongado, en patrón <i>corkscrew</i> . Lámina propia: edema, inflamación e hiperplasia muscular	En > 0.5 mm debe extirparse por completo, ya que de 5 a 20% pueden tener displasia. Biopsias del resto de la mucosa > riesgo de adenocarcinoma en la mucosa subyacente. Erradicar <i>Helicobacter pylori</i> . Si hay múltiples, resecar el de mayor tamaño Pólipos hiperplásicos	> asintomáticos, sangrado (erosiones/ulceración \geq anemia), pueden ocasionar obstrucción intermitente del piloro
Adenoma gástrico	Apariencia lobulada, aterciopelada, sésil/pediculado, eritematoso	Células epiteliales displásicas; tubulares, vellosas o tubulovellosas	Extirpar todos los adenomas (REM o DES). Biopsiar el resto de la mucosa. Seguimiento a los 6 meses si la resección es incompleta o hay displasia de alto grado	Síntomas asociados a gastritis crónica o sangrado, o ambos

REM: resección endoscópica de la mucosa; DES: disección endoscópica de la submucosa; PAF: poliposis adenomatosa familiar. Elaborado por el Dr. Miguel A. Herrera Servín (referencias en el texto).

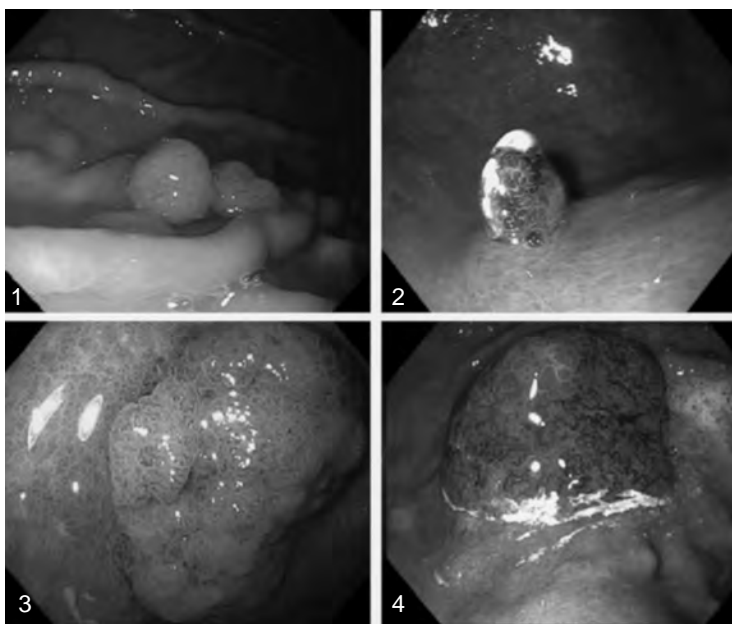


Figura 5–2. Tipos de pólipos. 1. Pólipo de glándulas fúngicas. 2. Pólipo hiperplásico. 3. Adenoma gástrico. 4. Tumor neuroendocrino.

más frecuente en las mujeres, único, sésil, mide menos de 1.5 cm y se localiza en el antro o el píloro.

- **Pólipos hamartomatosos:** son raros en el estómago; son similares a los hiperplásicos y se asocian a síndromes como el síndrome de poliposis juvenil, el síndrome de Peutz–Jeghers y el síndrome de Cowden.
- **Pólipos de hipertensión portal:**¹⁷ se presentan con la gastropatía portal y son parecidos a los pólipos hiperplásicos, pero con alteraciones vasculares subepiteliales; tienen una prevalencia de 1 a 3%, son más comunes en la zona antral, miden más de 5 mm y tienen mayor riesgo de sangrado (figura 5–3).
- **Tumores neuroendocrinos:** se originan en las células enterocromafines y representan de 0.6 a 2% de los pólipos gástricos; hay tres tipos:
 - **T1:** se presentan en 80% de los casos, sobre todo en las mujeres (de 60 a 70 años de edad); son múltiples, pequeños (< 10 mm), amarillos, sésiles, con o sin depresión central/ulceración y con localización en el fondo y el cuerpo; se asocian a gastritis atrófica autoinmunitaria, anemia perniciososa, aclorhidria e hipergastrinemia.
 - **T2:** constituyen 5%; se asocian al síndrome de Zollinger–Ellison, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, los gastrinomas, la hipergastrinemia y la hiperacidez.

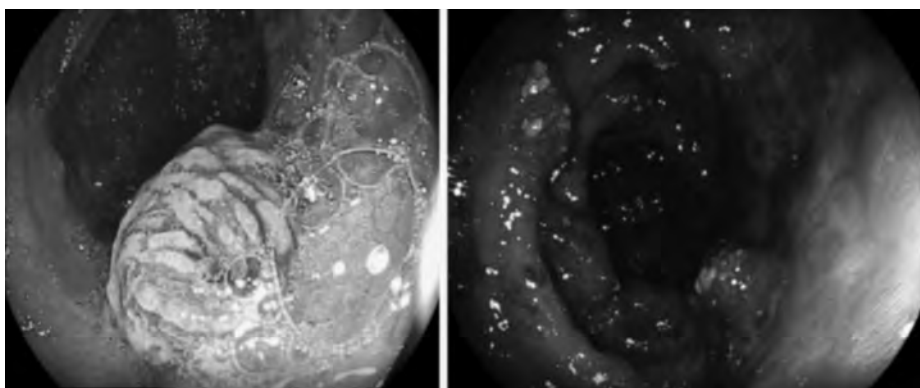


Figura 5-3. Pólipos por hipertensión portal. Propiedad del Dr. Miguel A. Herrera Servín.

- **T3:** constituyen 15% de los casos; son esporádicos, solitarios y grandes (de 20 a 50 mm), de peor pronóstico y alto riesgo de metástasis.

Tratamiento general de los pólipos

Las características de cada pólipo determinarán su manejo; en general se supervisan y se toman biopsias de la mucosa (cuerpo y antro) que rodea al pólipo, para buscar atrofia y metaplasia intestinal, así como erradicar la infección por *Helicobacter pylori*. En el caso de múltiples pólipos se deben resear los más grandes y tomar biopsia del resto. Se debe repetir la endoscopia en un año, dependiendo de los resultados y del contexto del paciente. En los tumores neuroendocrinos tipos 1 y 2 < 10 mm se realiza una endoscopia anual; los mayores de 10 mm requieren resección endoscópica de la mucosa o disección endoscópica de la submucosa con vigilancia anual; los tumores neuroendocrinos tipo 3 < 10 mm son tratados con disección endoscópica; y los que miden más de 10 mm requieren cirugía. En el caso de los adenomas se hace una revisión con endoscopios de alta definición más cromosendoscopia; el tratamiento consiste en resección endoscópica de la mucosa o disección endoscópica de la submucosa (> 15 mm), con revisión durante tres a seis meses, y después cada año.^{9,16}

GASTRITIS AUTOINMUNITARIA

La gastritis autoinmunitaria es una condición inflamatoria crónica e inmunomediada que se relaciona con la destrucción de las células parietales u oxínticas por parte de anticuerpos contra el antígeno H⁺/K⁺ ATPasa, con reemplazo por tejido

atrófico y metaplásico;¹⁸ el cuerpo y el fondo gástricos son las zonas afectadas, ocasionando un estado de hipoclorhidria y después aclorhidria, con aumento del pH a nivel gástrico, generación de déficit de hierro, disminución de factor intrínseco, déficit de vitamina B₁₂ y anemia perniciosa, con el consecuente desarrollo hacia CG.¹⁰ Tiene una prevalencia de 0.3 a 5%,¹⁸ aunque esta cifra puede ser subdiagnosticada debido a biopsias endoscópicas insuficientes o a falla en el abordaje completo de la anemia; es más frecuente en las mujeres que en los hombres con una relación de 3:1, así como en los mayores de 50 años de edad;¹⁹ puede estar asociada a otras enfermedades autoinmunitarias, como tiroiditis autoinmunitaria (de 36 a 44%), diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celiaca, entre otras. Aparte de las manifestaciones hematológicas, a nivel digestivo se puede presentar como dispepsia, dolor epigástrico, distensión abdominal y glositis. Asimismo, se asocian dos tipos de neoplasias: adenocarcinoma parecido a infección por *Helicobacter pylori* y tumor neuroendocrino tipo 1.^{20,21}

Para su diagnóstico se requiere una alta sospecha clínica, llegando a haber hasta 14 meses de retraso en el diagnóstico. Los anticuerpos anticélulas parietales son una herramienta útil cuya sensibilidad va de 85 a 90%,²² aunque su presencia no es suficiente para el diagnóstico, ya que pueden estar presentes en 5 a 19.5% de las personas sanas y hasta en 20% de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*.²² También están los anticuerpos antifactor intrínseco, y las proteínas *target* necesarias para la absorción de vitamina B₁₂ están presentes en aproximadamente 80% de los pacientes con anemia perniciosa; estas últimas son más específicas (100 vs. 90%), pero tienen una sensibilidad baja (37 vs. 81%).²³

Los resultados positivos de estos autoanticuerpos pueden reflejar gastritis atrófica subclínica en las mujeres jóvenes.

Desde el punto de vista endoscópico se observa atrofia, principalmente en el cuerpo, caracterizada por pérdida del patrón en panal de abeja de la red capilar subepitelial, con ausencia o irregularidad de las vénulas colectoras, pérdida de los pliegues y adelgazamiento de la mucosa.

GASTRITIS ATRÓFICA

La gastritis atrófica se puede definir como la pérdida y la destrucción progresiva de la mucosa glandular oxíntica, ocasionadas por un proceso de inflamación crónica principalmente relacionada con la infección por *Helicobacter pylori*, la cual es remplazada por fibrosis o glándulas metaplásicas.²¹

Histológicamente la gastritis atrófica presenta linfocitos, células plasmáticas y pérdida de glándulas gástricas especializadas.

El daño comienza en el antro y se puede extender al cuerpo (multifocal).⁹

METAPLASIA GÁSTRICA

En el cuadro 5-3 se muestran las principales características para tomar en cuenta en los pacientes con metaplasia gástrica intestinal. Se denomina metaplasia gástrica intestinal al reemplazo del epitelio normal gástrico por epitelio que se parece al del intestino como una respuesta adaptativa al daño crónico asociado a *Helicobacter pylori*.⁵ Se divide en tres tipos (cuadro 5-3) y puede ser completa, incompleta o mixta²⁴ (figura 5-4).

La endoscopia superior es el método para su diagnóstico, ya que no sólo se pueden identificar las áreas sospechosas de inflamación, atrofia y metaplasia, sino que también permite la obtención de biopsias (figura 5-5) y determinar la extensión de la enfermedad, lo cual es de vital importancia, dado que la metaplasia es uno de los marcadores principales de atrofia.⁹ Asimismo, los tipos de metaplasia y la localización de ésta tienen pronósticos diferentes, ya que la MI de tipo incompleto puede tener un riesgo relativo (RR) de 3.33 (intervalo de confianza [IC] 95% de 1.96 a 5.64), en comparación con la completa para riesgo de desarrollar cáncer,²⁵ siendo *per se* una indicación de seguimiento⁵ (cuadro 5-3). En cuan-

Cuadro 5-3. Abordando la metaplasia gástrica²⁶

Tipos de metaplasia ⁸	Diferenciación ⁵	Diferencias histológicas ⁵	Extensión ⁵	Riesgo de progresión a cáncer
Tipo I: intestinal. Presenta sialomucinas	Completa	Tiene células de epitelio absortivo, células caliciformes con bordes en cepillo y células de Paneth	Localizada/focal: antro (curvatura menor e incisura) Leve/moderada	Están en riesgo: carga genética para cáncer gástrico, MI incompleta y mayor extensión de la enfermedad
Tipo II: mixta Presenta mucinas gástricas e intestinales			OLGA y OLGIM I/II	
Tipo III: colónica. Presenta sulfomucinas	Incompleta, 3.33 más riesgo (IC 95% de 1.96 a 5.64)	Tiene células caliciformes de diferentes tamaños y células secretoras de mucina columnares sin borde de cepillo	Extensa/difusa: curvatura menor desde el cardias hasta el píloro y curvatura mayor (HR 7.2; IC 95% de 0.7 a 6.84) o 12.2 veces riesgo incrementado. OLGA/OLGIM III/IV	

Son necesarias la adecuada limpieza, la revisión sistemática y la inspección > 7 min. Biopsias: 2 del antro, 2 del cuerpo y 1 de la incisura. IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgos; MI: metaplasia intestinal; OLGA: *Operative Link on Gastritis Assessment*; OLGIM: *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia*.

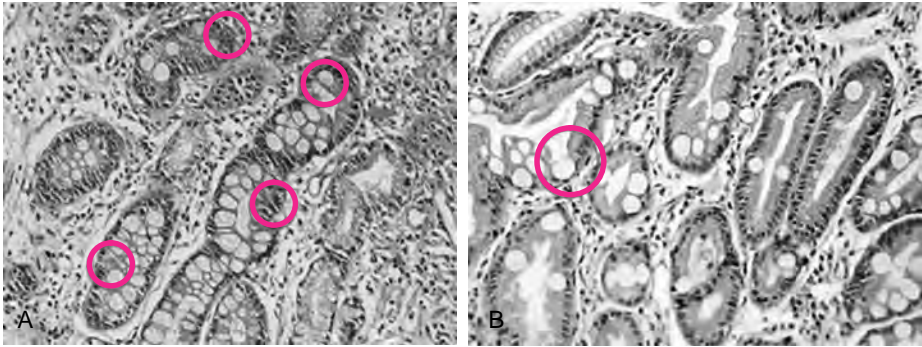


Figura 5-4. **A.** Metaplasia completa: células de epitelio absortivo, células caliciformes y células de Paneth (círculos y flecha). **B.** Metaplasia incompleta con células caliciformes (círculos). Cortesía del Dr. Saúl Lino, del Instituto Nacional de Cancerología.

o a la extensión, las diferentes guías recomiendan utilizar los sistemas *Operative Link on Gastritis Assessment* (OLGA) y *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia* (OLGIM).^{8,24} Las características endoscópicas para identificar la metaplasia y la toma de biopsias se describen en la figura 5-3; éstas serán mejor vistas a través de equipos de imágenes de alta definición, magnificación o enfoque cercano y cromoendoscopia digital (como imágenes de banda estrecha, imágenes a color vinculadas, imagen de luz azul o I-Scan). De igual forma, el uso

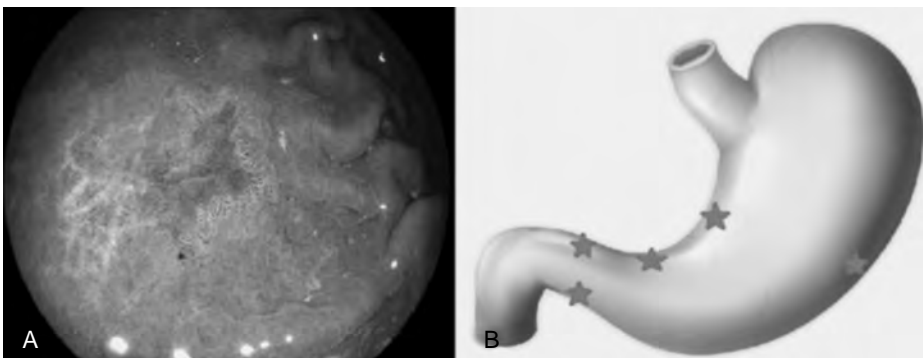


Figura 5-5. **A.** Aspecto endoscópico de la metaplasia intestinal con el empleo de cromoendoscopia BLI para la caracterización. Los rasgos más comunes son las islas o placas de color blanquecino/grisáceo, el epitelio de aspecto vellososo rugoso/tubular, la presencia de cresta azul y el borde marginal engrosado (blanquecino), que alternan con áreas de atrofia. **B.** Protocolo de Sidney²⁴ para la toma de biopsias: dos del antro, dos del cuerpo y una de la incisura.

de tinciones vitales, como índigo carmín, azul de metileno o ácido acético, pueden ser de utilidad. Es importante recordar que la luz blanca de alta definición tiene una precisión de 83%, una especificidad de 98% y una sensibilidad de 59% para observar la MI.²⁶

Características endoscópicas de la infección por *Helicobacter pylori*, atrofia y metaplasia intestinal

Para el diagnóstico endoscópico de la infección por *Helicobacter pylori* se ha propuesto la clasificación de Kyoto,¹ cuyo propósito es evaluar la mucosa gástrica. Se integran las características que tiene la mucosa sin infección por *Helicobacter pylori* y las de la infección activa (cuadro 5–4), de las cuales las que tienen mayor precisión para el diagnóstico son la atrofia, la metaplasia intestinal, los pliegues engrosados (> 5 mm), la nodularidad, el enrojecimiento y la ausencia de la disposición regular de las vénulas colectoras. Una puntuación de Kyoto ≥ 2 puede predecir la infección por *Helicobacter pylori* con una precisión de 90%; una puntuación de 0 indica la ausencia de infección por *Helicobacter pylori*. Sólo la ausencia de disposición regular de las vénulas colectoras puede tener una sensibilidad de 100%, una especificidad de 92.7%, un valor predictivo positivo de 83.8% y un valor predictivo negativo de 100%²⁷ (figura 5–6).

Para el diagnóstico endoscópico de la atrofia (y describir su distribución) se puede utilizar la clasificación de Kimura–Takemoto^{1,28} (cuadro 5–5), que señala que las características de la atrofia incluyen el límite entre el tejido con y sin atrofia, la pérdida de los pliegues gástricos, la prominencia de los vasos (red vascu-

Cuadro 5–4. Clasificación de Kyoto

Característica	Presentación	Puntuación
Atrofia	Nada C1	0
	C2 y C3	1
	O1 – O3	2
Metaplasia intestinal	Nada	0
	Antro	1
	Cuerpo y antro	2
Pliegues engrosados	Ausente	0
	Presente	1
Nodularidad	Ausente	0
	Presente	1
Enrojecimiento difuso	Ninguno	0
	Moderado (con RACS)	1
	Grave	2
Puntaje de Kyoto	De 0 a 8	

RACS: disposición regular de vénulas colectoras. Adaptado de la referencia 1 por el autor.

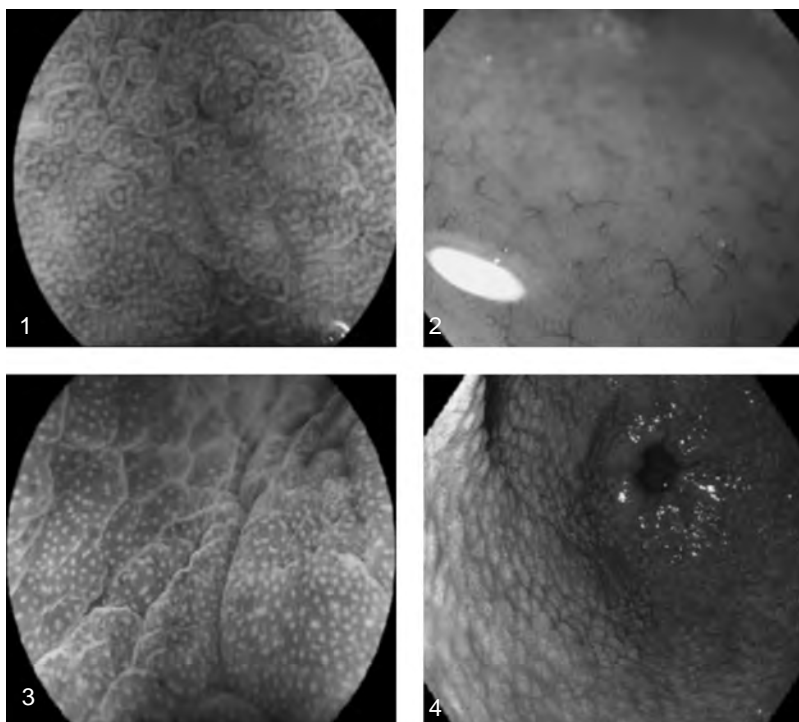


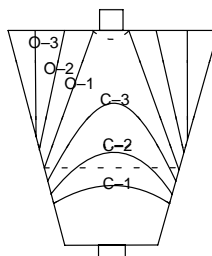
Figura 5–6. 1. Gastritis crónica sin infección por *Helicobacter pylori* (criptas vacías). 2. Mucosa gástrica normal con disposición regular de las vénulas colectoras. 3. Gastritis crónica con infección por *Helicobacter pylori* (criptas llenas). 4. Mucosa nodular en el antro.

lar), el color amarillo pálido y la pérdida o el acortamiento del nivel glandular (figura 5–7). Éste se clasifica en abierto (*open*) y cerrado (*close*), dependiendo de la extensión de la atrofia. Dicha clasificación es una herramienta útil para predecir la presencia de metaplasia²⁹ y el desarrollo de cáncer, ya que el riesgo es de 2.7 a 9.3 veces más alto, cuando se compara la atrofia grave con la atrofia moderada o ausente.³⁰

La metaplasia intestinal se observa en la endoscopia a manera de placas levemente elevadas de color blanco–grisáceo, de aspecto vellosa, con borde marginal engrosado y cresta blanca o azul (borde en cepillo), rodeadas de mucosa de color pálido (atrofia) o eritematoso (inflamación); puede tener localización focal o multifocal²¹ (figura 5–8). Se recomienda tomar las biopsias del cuerpo, el antro y la incisura, puesto que se ha demostrado una mayor precisión diagnóstica, en comparación con la toma de biopsias del cuerpo y del antro ($p = 0.001$), de acuerdo con lo demostrado por M. Varbanova y col.³¹

Cuadro 5-5. Clasificación de Kimura-Takemoto

- C1: atrofia limitada al antro
 C2: atrofia en la incisura que se extiende hasta el tercio inferior de la curvatura menor
 C3: la atrofia se extiende sobre la curvatura menor, pero no más allá del cardias
 O1: la atrofia se extiende al fondo y el cardias
 O2: la atrofia se extiende sobre el cuerpo y la cara anterior
 O3: la atrofia se extiende tanto en la cara anterior como en la posterior y la curvatura mayor



Atrofia leve: C2; atrofia moderada: O1; atrofia grave: O2

De O1–O3 se asocia a 60% de metaplasia intestinal

De C1–C3 se asocia a 22.2% de metaplasia intestinal

Traducido por el Dr. Miguel A. Herrera Servín.

La metaplasia de tipo completo se caracteriza por una superficie irregular con nodulación, borde brillante azulado y aspecto de “nata blanca”.

La metaplasia de tipo incompleto consiste en superficie brillante, patrón oval/velloso y superficie con alto contraste y ligeramente oscura; es principalmente irregular.³²

En el cuadro 5-6 se aprecian las principales características que endoscópicamente ayudan en el diagnóstico de la MI.³³⁻³⁸

PACIENTES EN RIESGO

En México el CG tiene una incidencia de baja a moderada, por lo que una campaña masiva de detección podría no ser costo-efectiva. Para identificar los grupos de riesgo se ha descrito que los niveles bajos de pepsinógeno I < 70 ng/mL o de la relación pepsinógeno I/II < 3 bajos con una serología para *Helicobacter pylori* negativa equivale a atrofia avanzada y mayor riesgo de metaplasia extensa, lo cual se relaciona con cáncer (cociente de riesgos 69.7; IC 95% de 14 a 503);^{6,9} de igual manera ocurre con los antecedentes familiares de CG (RR 4.53; IC 95% de 1.33 a 15.5).²⁵ Otros factores de riesgo que requieren atención son el consumo de tabaco, el alcoholismo, el sedentarismo, la dieta alta en sales y la obesidad.³⁹

Recientemente se publicaron diferentes trabajos acerca del papel que tienen el reflujo duodenogástrico de ácidos biliares, los jugos pancreáticos y el contenido duodenal en el daño crónico (inflamación) a la mucosa gástrica, relacionado con incremento de la permeabilidad celular, inhibición de óxido nítrico, daño del

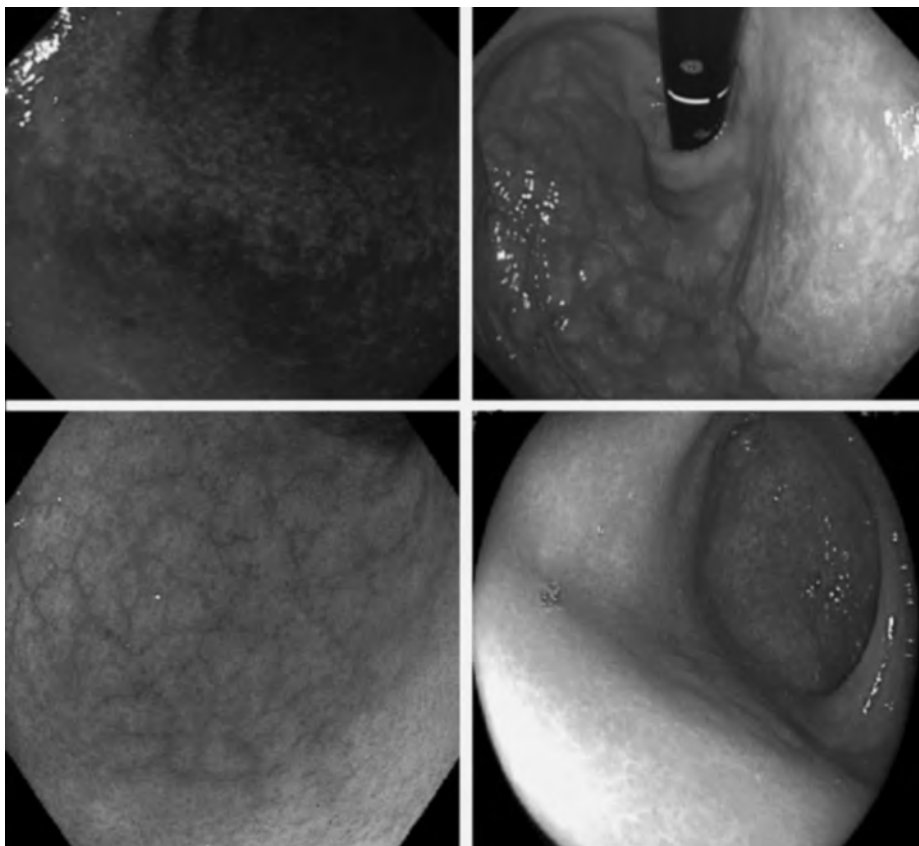


Figura 5–7. Las características de la mucosa atrófica como límite claro entre la mucosa con y sin atrofia incluyen palidez, visión de los vasos submucosos y ausencia de pliegues gástricos. Atrofia de bajo grado: parches de la mucosa amarillo–blanquecinos, manchados–desvanecidos, parches deprimidos, posible confluencia, ausencia de patrón vascular. Atrofia de grado intermedio: patrón vascular fino visible dentro de las áreas de los parches, desvanecimiento plano, adelgazamiento de la mucosa; se pueden apreciar vasos submucosos. Atrofia de alto grado: toda la mucosa parece desvanecida; el reticulado vascular es visible; se observan vasos ramificados; la disposición regular de las vénulas colectoras es ausente.⁴⁴ Propiedad del Dr. Miguel A. Herrera Servín.

DNA intracelular y apoptosis, liberación de histamina por parte de los mastocitos, aumento de la secreción de ácido, daño a las uniones intercelulares, inhibición de la contracción del esfínter pilórico y desplazamiento de la flora, con el consecuente aumento del daño de la mucosa y el desarrollo de MI o incluso cáncer.⁴⁰

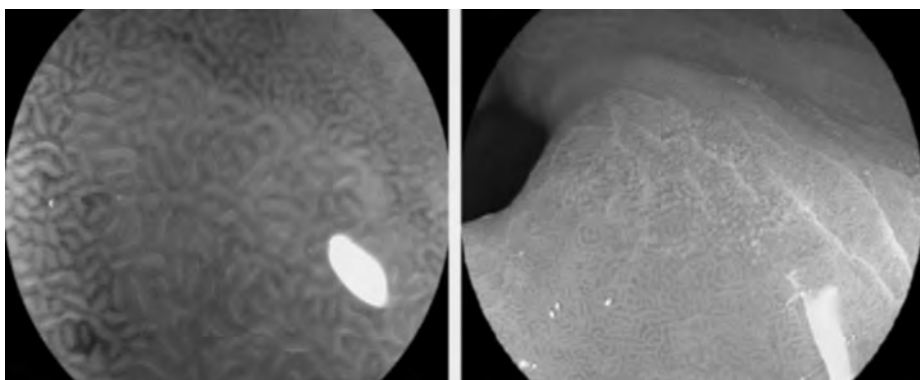


Figura 5–8. Ejemplos de metaplasia gástrica; se aprecian engrosamiento del borde marginal, cresta blanca, forma irregular, color blanco–grisáceo y forma vellosa. Cortesía del Dr. Herbert Burgos.

Respecto a los resultados de patología, un metaanálisis realizado por L. Shao y col.^{41,42} encontró que la MI incompleta tiene más riesgo a desarrollar CG (razón de momios [RM] 9.48, IC 95% de 4.33 a 20.78) que la MI completa (RM 1.55; IC 95% de 0.91 a 2.65), así como la MI que se localiza en el cuerpo y el antro (RM 7.39; IC 95% de 4.94 a 11.06), en comparación con sólo en el antro (RM 4.06; IC 95% de 2.79 a 5.91).²⁶

SEGUIMIENTO

En el seguimiento de la MI ésta debe ser vigilada cuando hay factores de riesgo, como carga genética en primer grado (principalmente antes de los 40 años o ante la existencia de un familiar de segundo grado diagnosticado antes de los 50 años de edad), metaplasia intestinal incompleta,⁵ metaplasia con extensión al antro o al cuerpo (*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia III/IV*), o a ambos, y displasia. Diferentes guías avalan que la presencia de estos requisitos aunada al tratamiento para erradicar *Helicobacter pylori* (su erradicación se relaciona con 33% de RR combinado, reduciendo el riesgo de la mortalidad por cáncer gástrico; RR 0.67; IC 95% de 0.38 a 1.17)^{24,43} deben ser vigilados cada tres años;^{8,39,43} en caso de displasia la revisión debe ser a los seis meses (displasia de alto grado) y a los 12 meses (displasia de bajo grado), con la toma de biopsias y un plan de tratamiento si es necesario.^{6,8,9} Asimismo, si es mayor la extensión de la enfermedad y persisten la infección por *Helicobacter pylori*, los factores de riesgo o las lesiones a tratar, la revisión deber ser a uno y dos años.^{6,43} En el caso

Cuadro 5-6. Características endoscópicas de la metaplasia intestinal

Características	Tecnología	Localización	S, E, VPP, VPN, Pr	
Patrones: P0, P1, P2 y P3 P2 + P3 = atrofia, metaplasia e inflamación	Luz blanca + IC	General	IC: S 78.4%, E 57.9%, ROC/AUC 0.682 Antro: S 80%, E 55%, VPP 82%, VPN 52% Cuerpo: S 95%, E 76%, VPP 88%, VPN 88%	
MTB y LBC Atrofia y metaplasia (moderada/severa)	ME + NBI	Cuerpo Debilidad en el antro por el aspecto de la mucosa antral	Velloso y GA en el cuerpo ROC/AUC 0.919 Atrofia MTB: S/E 79.2%, VPP 91.7%, VPN 57.6%, Pr 79.6% LBC: S 46.4%, E 95.8%, VPP 97%, VPN 38.3%, Pr 59.1%	Velloso + mucosa blanquecina + mucosa dura en el antro ROC/AUC 0.852
LBC	ME + NBI	Cuerpo	Metaplasia MTB: S 100%, E 66%, VPP 71.7%, VPN 100, Pr 81.7% LBC: S 71.1%, E 96%, VPP 93.9%, VPN 80%, Pr 84.9%	
Surco/ranura y velloso blanco	LB + ME + NBI	Antro	Metaplasia S 89% (IC 95% de 83 a 96), E 93% (IC 95% de 88 a 97), VPP 91% (IC 95% de 85 a 96), VPN 92% (IC 95% de 87 a 97), Pr 91% (IC 95% de 88 a 95)	
CAFG \geq V \leq ranura	LB + ME + NBI	Antro	Aspecto velloso, tiene más atrofia (p = 0.002) y de MI (P < 0.001)	
Foveolar o surcos/ranura CAFG \geq ranura \geq MI	LB + ME + NBI	Cuerpo	MI: S 63%, E 78%, VPP 85%, VPN 68% A: S 56%, E 68%, VPP 83%, VPN 59%	
Coloración púrpura/blanquecina: purple in mist (PIM) = MI	LCI - no ME	General	Aspecto tipo surco > atrofia (p < 0.001) y de MI (p < 0.001). S 89.8% (IC 95% de 81.3 a 98.3), E 91.8% (IC 95% de 86.3 a 97.2), VPP 84.6% (IC 95% de 74.8 a 94.4), VPN 94.7% (IC 95% de 90.1 a 99.2), Pr 91.1% (IC 95% de 86.5 a 95.7)	

IC: carmín de índigo; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Pr: precisión; MTB: banda marginal turbia; LB: luz blanca; ME: magnificación endoscópica; LBC: cresta azul claro; NBI: imágenes de banda estrecha; LCI: imágenes a color vinculadas; CAFG; gastritis crónica atrófica fúndica; MI: metaplasia intestinal; ROC: curva ROC (característica operativa relativa); AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza. Elaborado por el Dr. Miguel A. Herrera Servín (referencias en el texto).

de gastritis autoinmunitaria, aunque no se ha establecido un tiempo ideal de seguimiento, se recomienda que la endoscopia sea cada tres a cinco años, con la opción de acortarlo de acuerdo con los factores de riesgo (anemia perniciosa donde se inicia a los seis meses del diagnóstico, tumores neuroendocrinos, etc.).^{8,9,18}

Se ha reportado que para la detección del cáncer gástrico se debe iniciar la búsqueda temprana junto con la de cáncer de colon, dado que esta estrategia es más costo-efectiva y accesible para los pacientes que hacer ambas en diferentes momentos.^{26,39}

REFERENCIAS

1. **Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K:** Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol* 2020;5(26):466–477.
2. International Agency for Research on Cancer: *Cancer today*. 2020.
3. **Icaza CME, Tanimoto MA, Huerta Iga FM:** Consenso mexicano sobre detección y tratamiento del cáncer gástrico incipiente. *Rev Gastroenterol Méx* 2020;85(1):69–85.
4. **Correa P:** A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48(13):3554–3560.
5. **Shah SC, Gawron AJ, Mustafa R:** Histologic subtyping of gastric intestinal metaplasia: overview and considerations for clinical practice. *Gastroenterology* 2020;158(3):745–750.
6. **Yao K, Uedo N, Kamada T:** Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Dig Endosc* 2020;32:663–698.
7. **Vries A, van Griek N, Looman C et al.:** Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;4(134):945–952.
8. **Banks M, Graham D, Jansen M:** British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019;68:1545–1575.
9. **Pimentel NP, Libânio D, Marcos PR:** Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II). *Endoscopy* 2019;51:365–388.
10. **Song M, Camargo M, Katki H:** Association of antiparietal cell and anti-intrinsic factor antibodies with risk of gastric cancer. *JAMA Oncol* 2022;8(2):268–274.
11. **Kövári B, Kim B, Lauwers G:** The pathology of gastric and duodenal polyps: current concepts. *Histopathology* 2021;78:106–124.
12. **Velázquez M, López C, Gamboa A:** Changing trends in gastric polyps. *Rev Invest Clin* 2018;70(1):40–45.
13. **Mohiuddin A, He S, Wang R:** A review of gastric polyps. *J Dig Endosc* 2019;10(2):90–96.
14. **Goddard A, Badreldin R, Pritchard D et al.:** The management of gastric polyps. *Gut* 2010;59(9):1270–1276.
15. **Shaib Y, Ruge M, Graham D et al.:** Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(11):1374–1384.
16. **Castro R, Pimentel P, Dinis M:** Evaluation and management of gastric epithelial polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:381–387.
17. **Lam M, Tha S, Owen D et al.:** Gastric polyps in patients with portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1245–1249.

18. **Sheila D, Shah P, Shah S:** Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Ther Adv Gastroenterol* 2021;14:1–12.
19. **Maquillon S, Espino A:** Gastritis autoinmune: diagnóstico y manejo de una entidad subdiagnosticada. *Gastroenterol Latinoam* 2019;30(1):13–20.
20. **Raza M, Bhatt H:** *Atrophic gastritis*. Florida, Steat Pearls, 2022.
21. **White J, Banks M:** Identifying the pre-malignant stomach: from guidelines to practice. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2022;7(8).
22. **Rusak E, Chobot A, Krywicka A et al.:** Anti-parietal cell antibodies—diagnostic significance. *Adv Med Sci* 2016;61(2):175–179.
23. **Lanhner E, Norman G, Severi C et al.:** Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2071–2079.
24. **Shailja C, Li D, Gawron AJ:** Surveillance of gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol* 2020;115.
25. **Shah S, Gupta S, Li D:** Spotlight: gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2020;158(704).
26. **Herrera M:** Cómo realizar la correcta vigilancia de la metaplasia intestinal del estómago. En: Schmulson M, Muñoz L et al.: *Errores y controversias en gastroenterología y cómo evitarlos*. México, Permanyer, 2021:47–50.
27. **Anahnostopoulos G, Yao K, Kaye P et al.:** High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy* 2007;3(39).
28. **Kimura K, Takemoto T:** An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969;3:87–97.
29. **Quach D, Le H, Hiyama T et al.:** Relationship between endoscopic and histologic gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Helicobacter* 2012;18(2):151–157.
30. **Kono S, Gotoda T, Yoshida S et al.:** Can endoscopic atrophy predict histological atrophy? Historical study in United Kingdom and Japan. *World J Gastroenterol* 2015;21:13113–13123.
31. **Varbanova M, Wex T, Jechorek D et al.:** Impact of the angulus biopsy for the detection of gastric preneoplastic conditions and gastric cancer risk assessment. *J Clin Pathol* 2015; 0:1–7.
32. **Burgos H, Porras M, Brenes F et al.:** Fujinon FICE electronic chromovideoendoscopy helps differentiate the type of metaplasia in patients with chronic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2007;65:AB353.
33. **Fukuta N, Ida K, Uedo N et al.:** Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: a prospective multicenter study. *Dig Endosc* 2013;5(25):526–534.
34. **Kwang J, Song G, Kim G et al.:** Marginal turbid band and light blue crest, signs observed in magnifying narrow-band imaging endoscopy, are indicative of gastric intestinal metaplasia. *BMC Gastroenterol* 2012;169(12).
35. **Uedo N, Ishihara R, Yamamoto S et al.:** A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006;8(38): 819–824.
36. **Yamasaki Y, Uedo N, Kanzaki H et al.:** Investigation of mucosal pattern of gastric antrum using magnifying narrow-band imaging in patients with chronic atrophic fundic gastritis. *Ann Gastroenterol* 2017;30(3):302–308.
37. **Kanzaki H, Uedo N, Ishihara R et al.:** Comprehensive investigation of areae gastricae pattern in gastric corpus using magnifying narrow band imaging endoscopy in patients with

- chronic atrophic fundic gastritis. *Helicobacter* 2012;17(3):224–231.
38. **MIN M, Teng Hui D, Yan L et al.:** Novel endoscopic findings as visualized by non-magnification endoscopy with linked color imaging are indicative of gastric intestinal metaplasia. *Chin Med J* 2019;132(7):782–788.
 39. **Trieu JA, Bilal M, Saraireh H:** Update on the diagnosis and management of gastric intestinal metaplasia in the USA. *Dig Dis Sci* 2019;64(5):1079–1088.
 40. **He Q, Liu J, Jiang J et al.:** Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review. *Cell Death Discov* 2022;8(158).
 41. **Shao L, Li P, Chen J:** Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. *Int J Cancer* 2018;143:1671–1677.
 42. **O'Connor A, Bowden A, Farrell E et al.:** Risk of progression of gastric intestinal metaplasia is significantly greater when detected in both antrum and body. *Dig Dis Sci* 2021;66(10):3470–3475.
 43. **Gupta S, Li D, El Serag B:** AGA Clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2020;158:693–702.
 44. **Hirasawa HKJF:** *H. pylori* infected gastritis (*H. pylori* current infection and past infection). En: Hirasawa T: *Detection and diagnosis of early gastric cancer*. Tokio, Nihon Medical Center, 2019:20–29.

Cáncer gástrico

Heriberto Medina Franco

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer gástrico (CG), pese a que ha presentado una disminución de su incidencia en las últimas décadas, continúa siendo un problema de salud global, con más de un millón de casos diagnosticados anualmente en el mundo, por lo que ocupa el quinto lugar de las neoplasias malignas a nivel mundial en cuanto a incidencia y el tercero en cuanto a mortalidad, después del cáncer de pulmón y del de colon y recto.¹ En todas las poblaciones es raro antes de los 50 años de edad; sin embargo, en México se ha reportado una proporción inusualmente elevada (16%) en las personas jóvenes (< 40 años de edad).² En casi todas las series es entre dos y tres veces más frecuente en los hombres que en las mujeres. En México, de acuerdo con las estimaciones del GLOBOCAN de 2020, el CG ocupó el sexto lugar entre las neoplasias malignas con 8 804 casos y el quinto lugar de mortalidad con 6 735 defunciones, con una prevalencia de 9.84/100 000 habitantes; en los hombres, representó 5.2% de las neoplasias malignas.³ En Latinoamérica la mortalidad se ha reducido 2% por año de 1990 a 2011⁴ y continúa en descenso en la mayor parte del mundo, si bien se ha documentado un aumento del CG entre los hispanos en EUA en años recientes, así como en los sujetos jóvenes.

Factores de riesgo

El CG es una enfermedad multifactorial con factores genéticos y ambientales involucrados, que con frecuencia se diagnostica en etapas avanzadas (> 50% en

estadio IV en México).⁵ La incidencia del CG varía a nivel mundial, con una máxima frecuencia en los países asiáticos, América Central, Sudamérica y Europa Oriental, y una mínima frecuencia en África y EUA. La infección crónica por *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo más importante para CG distal a nivel mundial, y desde 1994 se clasificó como carcinógeno clase I, reconfirmado en 2009.⁶ Otro agente biológico implicado es el virus de Epstein–Barr; sin embargo, éste da origen a un subtipo diferente desde el punto de vista molecular y oncogénico; clínicamente la frecuencia de metástasis ganglionares es menor, el pronóstico es mejor que el del CG no asociado a virus de Epstein–Barr y, desde el punto de vista patológico, es un adenocarcinoma con estroma linfoide.⁷ Otros factores de riesgo del huésped son la historia familiar, el tipo sanguíneo A, la gastritis autoinmunitaria, la historia de cirugía gástrica y la enfermedad de Ménétrier. Los estudios observacionales recientes sugieren una relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de CG, especialmente en las mujeres asiáticas, aunque el uso de metformina reduce el riesgo, de acuerdo con estudios *in vitro* y en animales.⁸ Los factores asociados a riesgo de CG proximal y distal incluyen tabaquismo, bajo nivel socioeconómico, poca actividad física y exposición a radiación, mientras que la obesidad y el reflujo gastroesofágico sólo son factores de riesgo para CG proximal.⁹ En cuanto a los factores dietéticos, la alta ingesta de sal se asocia a un incremento del riesgo de CG y actúa en forma sinérgica con la infección por *Helicobacter pylori*,¹⁰ así como la ingesta elevada de compuestos nitrosos. Por el contrario, la Aspirina® y otros antiinflamatorios no esteroideos, así como las estatinas, reducen el riesgo de CG. Se han creado modelos de predicción de CG, pero ninguno ha sido validado lo suficiente para su uso clínico.¹¹ Desde el punto de vista de la quimioprevención, sólo la erradicación de *Helicobacter pylori* y el uso de antiinflamatorios no esteroideos han demostrado utilidad, si bien ninguno elimina por completo el riesgo de CG, además de que estos últimos tienen efectos secundarios que deben ser considerados.¹² Como se ha mencionado, no se han establecido con claridad los grupos de riesgo elevado para usarlos.

Cáncer gástrico hereditario

El CG difuso hereditario es un síndrome autosómico dominante que se caracteriza por una elevada prevalencia de CG difuso y cáncer lobulillar de mama en las familias afectadas,¹³ y está causado por mutaciones germinales que inactivan el gen supresor *CDH1*, que codifica para la E–cadherina (proteína transmembrana con funciones de adhesión celular y transducción de señales) en la mayoría de los casos. Se han descrito variantes patogénicas en el gen *CTNNA1* en una minoría de familias (que codifica para la proteína de adhesión α –catenina) y polimorfismos de nucleótido único en la región promotora del *CDH1* en otras familias.¹⁴

El síndrome fue descrito en una familia maorí de Nueva Zelanda en 1998,¹⁵ con una prevalencia de 5 a 10/100 000 nacimientos. Se recomienda una prueba genética en los individuos con CG difuso < 50 años de edad y cáncer lobulillar bilateral de mama < 70 años con una frecuencia esperada de variantes patogénicas de 7%.¹⁶ La penetrancia del síndrome implica un riesgo de desarrollar CG a los 80 años de edad, de 70% en los hombres y de 56% en las mujeres, en familias que cumplen con los criterios clínicos para CG difuso hereditario (2010). Otros reportes con criterios menos estrictos de 2015 reportan penetrancias de 42 y 33%.¹³ Se debe llevar a cabo una discusión multidisciplinaria completa y un consejo genético acerca de los riesgos y los beneficios de la vigilancia y la cirugía reductora de riesgo, incluyendo las secuelas a largo plazo de la gastrectomía total profiláctica,^{13,17} así como consejo genético apropiado en los individuos en edad reproductiva. La gastrectomía total profiláctica se recomienda de manera temprana en la vida adulta, entre los 20 y los 30 años de edad, y no se recomienda en los mayores de 70 años. La probabilidad *a priori* de encontrar al menos una lesión de células en anillo de sello en el espécimen de una gastrectomía total profiláctica en un portador de la mutación de CDH1 es de 95%¹⁸ (cuadro 6–1), por lo que es cuestionable el papel de la vigilancia endoscópica. En los pacientes que no desean posponer la cirugía se recomienda una endoscopia anual por parte de endoscopistas expertos con conocimiento de CG difuso hereditario.¹⁹ Las tasas de detección reportadas son tan bajas como 9 a 16%, y se recomienda el uso de endoscopios de alta definición, así como técnicas de magnificación de imagen, como la banda estrecha. *Helicobacter pylori* debe ser erradicado si está presente, y el cáncer lobulillar de mama debe ser manejado con vigilancia anual o mastectomía reductora de riesgo.

Cuadro 6–1. Frecuencia de cáncer gástrico en especímenes de gastrectomía total profiláctica

Autor (año)	Pacientes	Cáncer gástrico	Multifocalidad
Hebbard <i>et al.</i> (2009)	23	22/23	N/R
Lynch <i>et al.</i> (2008)	17	13/17	N/R
Carneiro <i>et al.</i> (2004)	9	9/9	5/9
Barber <i>et al.</i> (2008)	8	8/8	7/8
Norton <i>et al.</i> (2007)	6	6/6	6/6
Lewis <i>et al.</i> (2001)	6	6/6	5/6
Charlton <i>et al.</i> (2004)	6	6/6	6/6
Huntsman <i>et al.</i> (2001)	5	5/5	N/R
Chun <i>et al.</i> (2001)	5	5/5	5/5
Medina–Franco <i>et al.</i> (2007)	4	4/4	4/4
Totales	93	86/93 (92.5%)	42/52 (80.8%)

N/R: sin respuesta. Tomado de Ziogas D, Rourkos DH: *Ann Surg Oncol* 2009;16:2678.

DIAGNÓSTICO Y ETAFIFICACIÓN

Diagnóstico

Se lleva a cabo mediante endoscopia del tubo digestivo superior realizada por síntomas inespecíficos que incluyen dispepsia y reflujo, pero también por otros que indican enfermedad más avanzada, como disfagia, pérdida de peso, hemorragia gastrointestinal manifestada por melena o anemia por deficiencia de hierro, y emesis.²⁰ La etapificación se realiza de acuerdo con el sistema TNM (T: tumor; N: nódulo o ganglio; M: metástasis) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), octava revisión, vigente desde 2018. El ultrasonido endoscópico puede ser útil para identificar los tumores poco frecuentes (T1, de la AJCC) que se pueden beneficiar de la resección endoscópica o de la cirugía de inicio; sin embargo, la mayoría de los casos son diagnosticados entre T2 y T4. Por otra parte, si bien la exactitud del ultrasonido endoscópico para la determinación de T es de 80.3%, su capacidad para diferenciar la enfermedad mucosa de la submucosa es de sólo 63.6%.²¹ Por otra parte, la sensibilidad y la especificidad para diferenciar T3–T4 de T1–T2 es de 86 y 90%, respectivamente.

El principal método de etapificación es la tomografía computarizada multidelector con contraste oral e intravenoso, que tiene una sensibilidad de 94.5%.²² La tomografía por emisión de positrones con 18F–desoxiglucosa permite identificar lesiones más pequeñas y dilucidar las lesiones indeterminadas a través de la tomografía;²³ sin embargo, su captación suele ser baja en los tumores poco diferenciados con células en anillo de sello.²⁴

El estadiaje con laparoscopia preoperatoria como procedimiento separado del procedimiento quirúrgico resectivo en conjunto con lavado peritoneal se ha propuesto como el más exacto para la detección de metástasis peritoneales que no son identificadas en los estudios de imagen; de hecho, la resección en presencia de citología positiva no tiene impacto en el pronóstico del paciente.^{25,26} Con base en el análisis de costo–eficiencia se recomienda la realización de una laparoscopia diagnóstica en las lesiones avanzadas según los estudios de imagen, es decir, tumoraciones T3–T4 y N+,²⁷ incluida la realización de lavado peritoneal con citología. En este grupo de pacientes se identifica enfermedad peritoneal hasta en 20% de los casos y la citología 10% adicional,²⁸ que también representan estadio IV oculto al diagnóstico.

Un análisis *post hoc* reciente de estudios con quimioterapia perioperatoria sugiere que se analice, como parte de los estudios, la inestabilidad microsatelital del tumor, ya que estos tumores tienen un pronóstico oncológico adverso y no se ven beneficiados de quimioterapia preoperatoria, sino que se debe proceder a la cirugía de entrada, resultado que se ha visto en el análisis combinado de los estudios

MAGIC y CLASSIC.²⁹ Finalmente, se debe establecer que la regla de oro en la etapificación es el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica, para lo cual las guías internacionales recomiendan que el patólogo analice ≥ 15 ganglios para poder considerar una etapificación apropiada desde el punto de vista ganglionar.

Etapificación

Actualmente se realiza de acuerdo con la octava edición de la AJCC, de acuerdo con el sistema TNM. La mediana de supervivencia en meses para el estadio I es de 84.93%, para IIA es de 46.06%, para IIB es de 23.82%, para III es de 19.12% y para IV es de 6.24%; la supervivencia actual a cinco años para los mismos estadios es de 56.7, 47.3, 33.1, 25.9 y 5%, respectivamente.³⁰ La definición de TNM se muestra en el cuadro 6-2 y los estadios clínicos y patológicos en los cuadros 6-3 y 6-4, respectivamente.

Cuadro 6-2. Definición de acuerdo con el sistema TNM

Categoría T	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , intraepitelial, sin invasión de la lámina propia
T1	El tumor invade la lámina propia, la <i>muscularis mucosae</i> o la submucosa
T1a	El tumor invade la lámina propia o la <i>muscularis mucosae</i>
T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la <i>muscularis propria</i>
T3	El tumor penetra en la subserosa
T4	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) u otra estructura
T4a	El tumor invade el peritoneo visceral
T4b	El tumor invade las estructuras/órganos adyacentes
Categoría N	Criterio N
N0	No hay metástasis a los ganglios regionales
N1	Hay metástasis a 1 o 2 ganglios regionales
N2	Hay metástasis a entre 3 y 6 ganglios regionales
N3	Hay metástasis a 7 o más ganglios regionales
N3a	Hay metástasis a entre 7 y 15 ganglios regionales
N3b	Hay metástasis en 16 o más ganglios regionales
Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia

Cuadro 6–3. Estadio clínico (cTNM)

Quando T es...	Y N es...	Y M es...	El estadio es...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1, N2, N3	M0	IIA
T2	N1, N2, N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1, N2, N3	M0	III
T4a	N1, N2, N3	M0	III
T4b	Cualquier N	M0	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

Cuadro 6–4. Estadio patológico (pTNM)

Quando T es...	Y N es...	Y M es...	El estadio es...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IB
T2	N0	M0	IB
T1	N2	M0	IIA
T2	N1	M0	IIA
T3	N0	M0	IIA
T1	N3a	M0	IIB
T2	N2	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T2	N3a	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4a	N1	M0	IIIA
T4a	N2	M0	IIIA
T4b	N0	M0	IIIA
T1	N3b	M0	IIIB
T2	N3b	M0	IIIB
T3	N3a	M0	IIIB
T4a	N3a	M0	IIIB
T4b	N1	M0	IIIB
T4b	N2	M0	IIIB
T3	N3b	M0	IIIC
T4a	N3b	M0	IIIC
T4b	N3a–N3b	M0	IIIC

MANEJO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Resección endoscópica

Se reconoce como una técnica de mínima invasión para el tratamiento de lesiones premalignas y malignas superficiales que permiten la conservación del órgano con baja morbilidad y buenos resultados oncológicos. La mayor experiencia se deriva de los países orientales, donde existen programas de escrutinio y una amplia detección de las lesiones incipientes (figura 6–1); sin embargo, sus guías se han extendido a los países occidentales, incluido México.³¹ Los criterios tradicionales para la resección endoscópica (RE) de las lesiones incipientes eran la limitación técnica de la resección endoscópica de la mucosa para remover lesiones > 2 cm en bloque y se basaban en la probabilidad de metástasis ganglionares de acuerdo con el análisis de especímenes quirúrgicos; así, las indicaciones absolutas de RE son:

1. Adenocarcinoma papilar o tubular (diferenciado).
2. < 2 cm.
3. Ausencia de ulceración.
4. Ausencia de invasión linfovascular.³²



Figura 6–1. Cáncer incipiente magnificado con láser azul. Cortesía del Dr. Miguel Tanimoto Licona, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Con el incremento de la experiencia y la posibilidad de remover en bloque las lesiones de mayor tamaño mediante disección endoscópica de la submucosa (DES), los criterios se han expandido con resultados oncológicos similares:

1. Tumores intramucosos diferenciados no ulcerados > 2 cm.
2. Tumores intramucosos diferenciados y ulcerados ≤ 3 cm.
3. Tumores intramucosos indiferenciados no ulcerados, ≤ 2 cm.
4. Invasión submucosa $< 500 \mu\text{m}$ (mínima invasión de la submucosa, o sm1), diferenciada, < 3 cm.³²

De acuerdo con un estudio multicéntrico realizado en Japón (JCOG0607) que aplicó estos criterios, la supervivencia global a cinco años fue de 97% (intervalo de confianza 95% de 95 a 98.2%).³³

La primera RE fue la resección endoscópica de la mucosa, introducida en Japón en 1984; en 1992 se incluyó un dispositivo que succiona la mucosa, creando un seudopólipo que puede ser ligado y seccionado. La resección se ve limitada a lesiones < 2 cm, ya que el fragmentar las lesiones se incrementa el riesgo de recurrencia local y se compromete el análisis histológico. La técnica preferida es la DES, introducida en 1999, que puede ser utilizada para la resección en bloque de lesiones más grandes y permite una etapificación histológica precisa.³⁴ En un metaanálisis de 18 estudios observacionales la DES logró una mayor incidencia de resección en bloque (razón de momios [RM, por sus siglas en inglés] 9.0), resección completa (RM 8.43) y resección curativa (RM 2.92), en comparación con la resección endoscópica de la mucosa. La DES mostró un menor riesgo de recurrencia local (RM 0.18; intervalo de confianza 95% de 0.09 a 0.34; $p < 0.001$), sin diferencia en el riesgo de sangrado, lo cual la convierte en la técnica de RE preferida³⁵ (figura 6–2).

Si la lesión es resecada en bloque con márgenes negativos y cumple con los criterios absolutos o expandidos, se considera resección curativa. La probabili-



Figura 6–2. Etapas de disección endoscópica de la submucosa (DES). **A.** Corte del margen de la lesión. **B.** Último corte de la lesión. **C.** Capa muscular del sitio de la lesión después de desprenderla. Cortesía del Dr. Miguel Tanimoto Licona, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

dad de un cáncer metacrónico es de aproximadamente 5.9% a tres años.³⁶ Se recomienda la endoscopia de vigilancia cada 6 a 12 meses y el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en su caso. El tratamiento estándar para resección no curativa es la gastrectomía con linfadenectomía, lo cual incluye los tumores indiferenciados. En un metaanálisis reciente de tumores no diferenciados sometidos a DES con márgenes negativos no hubo diferencia en cuanto a la supervivencia global, pero la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia favorecieron al grupo tratado con cirugía.³⁷ Ante la elección de la cirugía vs. la observación tras la RE no curativa se deberán tomar en cuenta la edad del paciente, el estado funcional y las comorbilidades, y comparar esto vs. el riesgo de metástasis ganglionares y la expectativa y la calidad de vida a largo plazo.

Resección quirúrgica

Aspectos técnicos de la gastrectomía

Dado que en el Occidente no se realizan estudios de escrutinio, más de 70% de los casos de CG se presentan en etapas avanzadas, en los que la resección quirúrgica es la piedra angular del tratamiento, en conjunto con la quimioterapia (QT) y la inmunoterapia perioperatoria o posoperatoria.³⁸ La resección quirúrgica completa con márgenes negativos (R0) y una linfadenectomía apropiada son el objetivo final de la cirugía; sin embargo, existen algunos aspectos técnicos que han generado controversia a lo largo de los años y que han sido aclarados en estudios recientes. La realización de esplenectomía profiláctica en el CG avanzado ha sido valorada en un metaanálisis de 18 estudios, cuatro de ellos aleatorizados, en los que se demuestra un incremento de la morbilidad (fístula pancreática y fuga de anastomosis) sin beneficio en la supervivencia global, por lo que no se recomienda su realización, salvo en los casos de invasión directa del tumor al hilio esplénico.³⁹ Sin embargo, la disección de los ganglios del hilio esplénico con preservación del bazo (estación ganglionar #10 de la clasificación japonesa) se recomienda en los tumores proximales de la curvatura mayor, particularmente Borman IV, en los que la incidencia de metástasis ganglionares llega a ser > 50%.⁴⁰ Otro aspecto técnico de la resección del CG avanzado es la recomendación de bursectomía, que consiste en retirar el peritoneo visceral que cubre la retrocavidad por detrás del estómago y la cara anterior del páncreas. Un metaanálisis de siete estudios, que incluyó 2 633 casos, concluyó que dicho procedimiento incrementa el tiempo quirúrgico sin aumentar el número de ganglios resecados. Si bien no eleva la morbilidad ni la mortalidad quirúrgicas, tampoco prolonga la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con CG avanzado, incluidos los que tienen tumores que penetran en la serosa (T4), por lo que

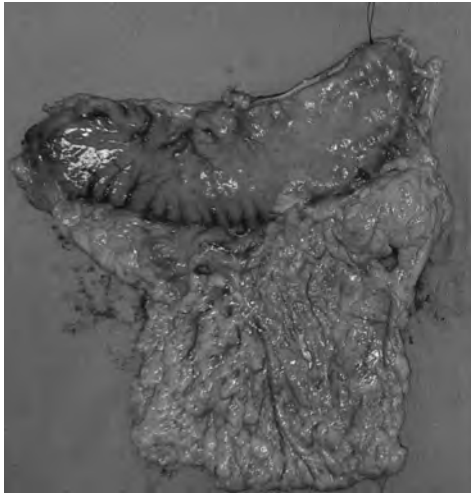


Figura 6-3. Gastrectomía subtotal con omentectomía y linfadenectomía D2. Propiedad del autor.

no se recomienda su realización.⁴¹ La omentectomía parcial, por su parte, no es menos efectiva que la total, desde el punto de vista oncológico, y se asocia a menos pérdida sanguínea y tiempo quirúrgico⁴² (figura 6-3). En cuanto a técnica quirúrgica, el método óptimo de reconstrucción tras la gastrectomía total es la esofagoyeyunoanastomosis en “Y” de Roux, mientras que tras la gastrectomía distal, la “Y” de Roux es superior a la reconstrucción Billroth I y II respecto a la prevención del reflujo biliar y la gastritis del remanente gástrico, pero éstos últimos son más simples técnicamente; en cuanto a la morbilidad posoperatoria y el paso fisiológico del bolo alimenticio, la reconstrucción de Billroth I es el método de elección cuando es posible.^{43,44}

Extensión de la disección ganglionar en el cáncer gástrico avanzado

La disección ganglionar que se realiza en el momento de la resección quirúrgica por CG es útil para la etapificación del mismo, pero también tiene un impacto en el pronóstico del paciente, y la extensión de la misma ha sido uno de los temas más controvertidos en la cirugía por CG avanzado. En 1973 la *Japanese Society of Gastrointestinal Cancer Screening* publicó un manual en el que estandarizó la disección ganglionar en el CG, y reconoció 16 estaciones (cuadro 6-5) que fueron subdivididas y detalladas en 2011.⁴⁵ Con base en esta clasificación, en la gastrectomía total las estaciones que se disecan en la linfadenectomía D1 son de la 1 a la 7; D1+ incluye D1 y 8, 9 y 11, y linfadenectomía D2 incluye D1 y 8 a 12.

**Cuadro 6–5. Estaciones ganglionares del estómago
(Japanese Society of Gastrointestinal Cancer Screening)**

Estación ganglionar	Localización anatómica
1	Paracardial derecho
2	Paracardial izquierdo
3	Curvatura menor
4	Curvatura mayor
4a	Vasos gástricos cortos
4b	Vasos gastroepiploicos izquierdos
4c	Vasos gastroepiploicos derechos
5	Ganglios suprapilóricos
6	Ganglios infrapilóricos
7	Arteria gástrica izquierda
8	Arteria hepática común
9	Tronco celiaco
10	Hilio esplénico
11	Arteria esplénica
12	Ligamento hepatoduodenal
13	Superficie posterior de la cabeza del páncreas
14	Raíz del mesenterio
14A	Arteria mesentérica superior
14V	Vena mesentérica superior
15	Ganglios paracólicos
16	Ganglios paraaórticos

En la gastrectomía distal las estaciones que se disecan en la linfadenectomía D1 son 1 y de 3 a 7; D1+ incluye D1 más 8 y 9, y la linfadenectomía D2 incluye D1 y 8, 9, 11 y 12. La extensión de la linfadenectomía ha sido tema de debate intercontinental; en los países asiáticos la linfadenectomía D2 siempre ha sido la regla de oro del tratamiento, ya que se ha asociado a mejores resultados en términos de sobrevida y control regional de la enfermedad. Por el contrario, en Occidente la linfadenectomía extendida se ha asociado a mayor morbilidad en tres estudios prospectivos y aleatorizados, que han sido criticados por su elevada morbilidad (excepto el estudio italiano), la contaminación entre grupos y la ausencia de cumplimiento con la disección requerida. El seguimiento a largo plazo del estudio holandés demostró mejor sobrevida en el grupo de linfadenectomía extendida (D2)⁴⁶ si se excluye la mortalidad quirúrgica, asociada principalmente a la esplenectomía profiláctica, que actualmente no se recomienda. El consenso actual es que los cirujanos bien entrenados pueden realizar la linfadenectomía D2 con baja morbilidad, evitando la pancreatometomía distal y la esplenectomía, lo cual tiene un impacto en la sobrevida.⁴⁷ Un análisis reciente de pacientes ancianos con una edad promedio de 78 años e índices de comorbilidad de Charlson de 5.8, someti-

dos a linfadenectomía limitada vs. la extendida, no demostró diferencias en cuanto a la morbilidad quirúrgica, y la sobrevida global a tres años fue de 58.3 vs. 73.6% en favor de la linfadenectomía extendida,⁴⁸ de tal forma que se debe considerar el tratamiento estándar aun en la población de edad avanzada. La disección más allá de D2 no ha probado beneficios; la resección de los ganglios paraaórticos (estación 16) no está indicada después de la publicación del estudio del *Japan Clinical Oncology Group* (JCOG 9501), que demostró ausencia de impacto en la sobrevida.⁴⁹ Finalmente, la linfadenectomía D2 se puede realizar por invasión mínima con igual número de ganglios resecados, aunque con mayor tiempo quirúrgico, en comparación con la cirugía abierta.⁵⁰

Cirugía de mínima invasión

En 1994 el Dr. Seigo Kitano reportó la primera gastrectomía distal asistida por laparoscopia para CG incipiente.⁵¹ Desde entonces varios estudios aleatorizados han demostrado mejores resultados a corto plazo y similares resultados oncológicos para el CG incipiente con cirugía de mínima invasión (CMI). En Corea el estudio KLASS-01 probó la eficacia de la gastrectomía subtotal laparoscópica sobre la abierta para el CG estadio I;⁵² en Japón se obtuvieron resultados similares para los estadios IA/IB en el estudio JCOG0912^{5,3} y en China la seguridad de la gastrectomía total (GT) laparoscópica vs. la abierta se demostró en el estudio CLASS002.⁵⁴ De acuerdo con estos estudios, las guías coreanas y japonesas recomiendan la CMI para el CG incipiente, y en el CG proximal tanto la GT como la gastrectomía proximal se consideran opciones de tratamiento. Aunque la CMI se encuentra bien establecida para el CG incipiente, aún existe controversia en cuanto al CG avanzado. En relación con la gastrectomía distal (GD), el estudio CLASS-01 de China evaluó la no inferioridad de la GD laparoscópica vs. la abierta en la sobrevida libre de enfermedad a tres años, mediante la aleatorización de 1 056 pacientes; la GD fue comparable (76.5 vs. 77.8%) sin diferencia en la morbilidad posoperatoria.⁵⁵ El estudio KLASS-02 de Corea también demostró la seguridad y la eficacia de la GD laparoscópica con linfadenectomía D2 en términos de una sobrevida libre de enfermedad a tres años comparable (80.3% en el grupo laparoscópico vs. 81.3% en el grupo abierto; $p = 0.726$) y una menor tasa de complicaciones posoperatorias inmediatas (15.7 vs. 23.4%, respectivamente; $p = 0.0027$) y tardías, en especial oclusión intestinal (2.0 vs. 4.4%; $p = 0.0447$).⁵⁶ La principal limitación de estos estudios es que casi un tercio de los pacientes reclutados se encontraban en estadio I, lo cual es poco aplicable en los países occidentales; por otra parte, se asume que la sobrevida a tres años se mantendrá con la misma tendencia a cinco años, por lo que hace falta más seguimiento. Se han realizado metaanálisis, como el de Zou y col.⁵⁷ que incluyó un estudio fase 3 y 13 estudios no aleatorizados con un total de 2 596 pacientes: la CMI se asoció a

una menor pérdida sanguínea, menos morbilidad posoperatoria y menos días de estancia hospitalaria, aunque mayor tiempo quirúrgico. No se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de reoperación, la mortalidad posoperatoria, el número de ganglios resecaados, la recurrencia tumoral, la sobrevida libre de enfermedad a tres años y la sobrevida global a cinco años. En relación con la GT, hay menos información disponible de estudios fase 3, como KLAA-06, que se encuentra en fase de reclutamiento. Un metaanálisis con casi 4 000 pacientes de 19 estudios, todos retrospectivos, llegó a las mismas conclusiones que para la GD.⁵⁸

Por otra parte, el estudio de Kodera analizó un registro nacional de Japón, y encontró que la GT laparoscópica se asoció a una significativamente mayor tasa de readmisión hospitalaria, reoperación y fuga de anastomosis (5.4 vs. 3.6%, $p < 0.01$, en estadio I y 5.7 vs. 3.6%, $p = 0.02$, en estadios II a IV) que la GT abierta, por lo que recomiendan implementarla solamente en centros seleccionados con experiencia.⁵⁹ Finalmente, entre los pocos estudios aleatorizados en cáncer avanzado se encuentra el holandés LOGICA, en el que la mayoría de los pacientes se encontraban en pT2 o mayor (80%); el objetivo primario fue la estancia hospitalaria, y no se encontró diferencia, así como tampoco en las complicaciones posoperatorias y la eficacia oncológica; la CMI se asoció a una menor pérdida sanguínea y un mayor tiempo operatorio.⁶⁰

En relación con la gastrectomía robótica (GR), los estudios se han publicado después de 2010 y todos son retrospectivos. Una revisión global reciente de 14 metaanálisis encontró que la GR tiene mayor tiempo operatorio que la laparoscópica, mayor número de ganglios resecaados y mayor margen distal; no hay diferencias en la morbilidad, la mortalidad, la fuga de anastomosis, la estenosis de la anastomosis, la obstrucción intestinal y la tasa de conversión a cirugía abierta,⁶¹ si bien los costos son significativamente superiores. La seguridad y la eficacia de la GR no se encuentran claramente establecidas por evidencia sólida, particularmente por la gran heterogeneidad de los metaanálisis y la naturaleza retrospectiva de ellos. En los estudios de costo-eficiencia, la GR cuesta > 3 400 dólares por paciente, en comparación con la cirugía laparoscópica. Finalmente, la CMI tiene un papel en el CG en etapa IV; en la obstrucción del tracto de salida gástrico en la que no es posible la colocación de un *stent* por vía endoscópica, la gastro-yeyunostomía por vía laparoscópica permite una recuperación más temprana y una reducción de la estancia hospitalaria, mejorando la calidad de vida en este grupo de pacientes con sobrevida limitada. Por otra parte, si bien el estudio REGATTA mostró que no es más beneficiosa la resección quirúrgica del estómago que la quimioterapia sola en los pacientes en estadio IV,⁶² existe un grupo selecto de pacientes, particularmente aquellos con metástasis peritoneales, que demuestran una “conversión” a etapas más tempranas con terapia sistémica y pueden ser candidatos a resección quirúrgica, además de que en ellos la CMI puede tener un papel relevante. Por supuesto que se ha mencionado el papel de la laparoscopia etapifica-

dora con lavado peritoneal en todos los casos de CG avanzado, ya que la tomografía computarizada tiene una baja sensibilidad para la detección de carcinomatosis.

Complicaciones posgastrectomía

Los síndromes posgastrectomía son un conjunto de síntomas debidos a los cambios en la función de reservorio del estómago o a la denervación del mismo.⁶³ La fuga de las anastomosis se manifiesta entre 7 y 10 días después de la cirugía; dada la elevada vascularidad del estómago, la fuga de la gastroyeyunostomía es rara. El manejo de estas fugas consiste en el drenaje de la colección, el empleo de antibióticos y el soporte nutricional mediante sonda de yeyunostomía o nutrición parenteral. La fuga del muñón duodenal se manifiesta entre el cuarto y el quinto días de la cirugía, y su manejo consiste en el drenaje y el control de la sepsis; se ha descrito la colocación de un tubo de duodenostomía.

Entre las complicaciones a largo plazo se encuentra el síndrome de *dumping*, presente en 20% de los pacientes con resección del píloro o daño en él. Se clasifica en temprano y tardío. El primero se manifiesta dentro de los primeros 30 min de la ingestión de alimentos con diarrea, cólico abdominal, taquicardia, mareo e hipotensión postural; se debe a un cambio osmótico del volumen intravascular secundario a la estasis del contenido hiperosmolar en el remanente gástrico, que produce síntomas vasomotores. Por otra parte, el síndrome de *dumping* tardío se manifiesta entre dos y tres horas después de los alimentos, y es debido a hiperglucemia sistémica, que lleva a la activación de receptores GLP-1 que incrementan la secreción de insulina, que conlleva a su vez a hipoglucemia, generando diaforesis, taquicardia y taquipnea. La reconstrucción Billroth II tiene más riesgo de síndrome de *dumping* que la reconstrucción Billroth I; asimismo, el riesgo es mayor en los pacientes con diabetes mellitus y en hasta 70% de los pacientes con cirugía bariátrica. El riesgo es menor en los pacientes de edad avanzada, con reconstrucción en “Y” de Roux y procedimientos preservadores del píloro.

Las complicaciones metabólicas incluyen anemia (por deficiencia de hierro que requiere medio ácido y se absorbe en duodeno y por deficiencia de vitamina B₁₂), osteoporosis y fracturas asociadas por deficiencia de absorción del ion calcio y pérdida de peso. El retraso del vaciamiento gástrico es mayor en la reconstrucción Billroth I que en la II, y hay que distinguir la causa vagal o mecánica de la anastomosis. La pérdida de la innervación de la vesícula biliar da origen a estasis, así como el *bypass* del duodeno en la reconstrucción en “Y” de Roux que reduce la secreción de colecistocinina, incrementando el riesgo de litiasis vesicular, por lo que se ha propuesto la colecistectomía profiláctica.⁶⁴ La gastritis por reflujo biliar ocurre particularmente tras la reconstrucción Billroth II (hasta 70%) y se manifiesta por dolor epigástrico, vómito biliar y despertares nocturnos; se evita con la reconstrucción en “Y” de Roux. La obstrucción del asa aferente se

presenta de forma aguda o crónica. La primera se caracteriza por dolor epigástrico súbito, náusea y vómito no biliar, y requiere una reintervención inmediata para evitar la necrosis del asa. Por otra parte, la crónica se manifiesta como plenitud epigástrica y vómito en proyectil copioso entre 30 y 60 min después de la comida, aliviando la distensión; puede ser debida a acodamiento del asa, torsión o herniación interna.

La obstrucción del asa eferente se manifiesta como obstrucción intestinal proximal y la mayoría de las veces ocurre por adherencias o herniación a través de los defectos del mesenterio. Si bien existe un mayor riesgo de litiasis vesicular, en términos de calidad de vida, la mejor forma de reconstrucción es la de “Y” de Roux.⁴³

Existen diversos métodos para predecir el riesgo de presentar complicaciones posoperatorias, las cuales se pueden agrupar en constitución corporal (el índice de masa corporal < 18.5 o > 25 genera más complicaciones), nutrición (el índice pronóstico nutricional mide la cuenta linfocitaria y la albúmina < 46.7 , y se asocia independientemente a complicaciones en general; la escala CONUT mide la cuenta linfocitaria, la albúmina y el colesterol, y se asocia a complicaciones no abdominales, particularmente neumonía), inflamación (cambios posoperatorios en la proteína C reactiva, la cuenta leucocitaria y la escala de inflamación sistémica–SIS–basada en la albúmina y las relaciones linfocito/monocito, plaquetas/linfocitos y neutrófilos/linfocitos),⁶⁵ función orgánica (tasa de filtración glomerular, espirometría) y coagulación (fibrinógeno y dímero D). Se han establecido modelos integradores, como el de la *American Society of Anesthesiologists*, la *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* y el *Psychological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity*,⁶⁶ los cuales son complejos y difíciles de calcular, y el de Apgar, que se basa en parámetros transoperatorios y discrimina aun entre los pacientes clasificados de alto riesgo por la *American Society of Anesthesiologists*.⁶⁷

MANEJO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

Manejo de la enfermedad peritoneal

Las metástasis peritoneales ocurren hasta en 30% de los CG avanzados, y el pronóstico es fatal. El manejo con terapia sistémica, como quimioterapia o inmunoterapia, tiene una eficacia muy limitada, con medianas de supervivencia de 5 a 11 meses. El estudio REGATTA⁶² demostró ausencia de beneficio de la gastrectomía en estadio IV; sin embargo, no evaluó la resección de la enfermedad metastásica. Existen tres formas de administrar quimioterapia directamente en el peritoneo.

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con citorreducción

Ha demostrado eficacia en el cáncer de apéndice y de ovario, y en el mesotelioma. Su uso en el CG es controversial. En un estudio fase III se aleatorizaron 34 pacientes a un grupo de citorreducción sola vs. citorreducción más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica a 43 °C con mitomicina C y cisplatino, y se encontró un beneficio de este último en la sobrevida (cociente de riesgos 2.6; $p = 0.002$).⁶⁸ Los resultados de los estudios no aleatorizados muestran el beneficio de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en los pacientes con índices de carcinomatosis < 12 y que se logra la cirugía citorreductora completa. La cirugía conlleva una morbilidad de hasta 50% y una mortalidad de hasta 8%, por lo que es importante concentrarla en los centros de referencia. Por otra parte, los regímenes de quimioterapia no están estandarizados, pero los más usados son la mitomicina C sola o combinada con cisplatino, cisplatino y 5-fluorouracilo y oxaliplatino. Otra aplicación potencial de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica es la profilaxis en los pacientes con tumores que penetran la capa serosa o con citología positiva; un metaanálisis demostró una reducción de la recurrencia peritoneal (riesgo relativo 0.63; $p < 0.01$), pero una mayor tasa de complicaciones (riesgo relativo 2.2; $p < 0.01$).⁶⁹

Quimioterapia intraperitoneal normotérmica

Se han descrito dos métodos: la administración de QT intraperitoneal mediante un puerto y la administración sistémica (SIPC) al mismo tiempo, con una mediana de 7 a 16 infusiones de paclitaxel intraperitoneal semanal, una sobrevida a un año de alrededor de 80% y medianas de 18 a 25 meses; la citología se negativiza en 86 a 97% de los pacientes y la ascitis mejora o se resuelve en más de 60% de los casos. El único estudio aleatorizado ha sido PHOENIX–GC, que no confirmó la ventaja en la sobrevida.⁷⁰ Otra forma de administración es la aplicación normotérmica temprana posoperatoria como adyuvante después de la cirugía citorreductora antes de la formación de adherencias (EPIC). La quimioterapia de elección consiste en taxanos, que han mostrado algunos resultados positivos en la sobrevida en estudios fase II en Asia.⁷¹

Quimioterapia intraperitoneal presurizada en aerosol

Se realiza mediante un presurizador que administra cisplatino y doxorubicina por vía laparoscópica, manteniendo el abdomen con capnoperitoneo. Generalmente se administran tres ciclos en intervalos de seis a ocho semanas, y se puede usar de manera concurrente con quimioterapia sistémica. Se han descrito respuestas de 40 a 60% con medianas de sobrevida de 6.7 a 19 meses y una sobrevida

a un año de alrededor de 50%. En general es bien tolerada y la tasa de complicaciones es baja.⁷²

Terapia sistémica

Quimioterapia perioperatoria

En los pacientes con enfermedad T2N0 o más avanzada se prefiere la QT antes de la cirugía, ya que permite disminuir la carga tumoral, tratar la enfermedad micrometastásica e identificar a los pacientes que no se benefician de la resección, debido a que progresan durante el tratamiento. El estudio MAGIC demostró ventaja en la sobrevida con QT perioperatoria *vs.* cirugía sola en los pacientes con cáncer gástrico y de la unión esofagogástrica (sobrevida a cinco años de 36 *vs.* 23%).⁷³ La QT consistía en la combinación de epirrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo (conocida como ECF). Recientemente el estudio FLOT4-AIO comparó el 5-fluorouracilo con leucovorín, oxaliplatino y docetaxel (FLOT) con epirrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo (o epirrubicina, cisplatino y capecitabina), y demostró la superioridad del FLOT (sobrevida a cinco años de 45 *vs.* 36%),⁷⁴ por lo que actualmente se considera estándar. La inhibición del factor de crecimiento epidérmico 2 y del endotelio vascular se ha establecido en la enfermedad metastásica y se han probado en el contexto perioperatorio. En la fase II del estudio PETRARCA la suma de trastuzumab y pertuzumab a FLOT mejoró la respuesta patológica completa (35 *vs.* 12%) y la negatividad ganglionar (68 *vs.* 39%) en los pacientes con CG positivos a factor de crecimiento epidérmico 2. En el estudio RAMSES/FLOT7 la suma de ramucirumab a FLOT incrementó la tasa de resección R0 (97 *vs.* 83%), aunque sin impacto en la respuesta patológica.⁷⁵

Quimioterapia adyuvante

Se recomienda en los pacientes que son llevados a cirugía de inicio y tienen tumores T3 o T4 o N+. El estudio CLASSIC demostró el beneficio de la capecitabina y el oxaliplatino adyuvante en los pacientes sometidos a gastrectomía con disección D2, con una sobrevida libre de enfermedad a tres años de 74 *vs.* 59% en el grupo de cirugía sola.⁷⁶ En los países orientales donde está aprobada la fluoropirimidina oral S-1 su uso durante un año ha demostrado beneficio en la sobrevida, en comparación con la cirugía sola (sobrevida a cinco años de 72 *vs.* 61%).⁷⁷ En otro estudio fase 3 de pacientes en estadio III sometidos a gastrectomía con linfadenectomía D2 el uso de fluoropirimidina S-1 más docetaxel demostró ser mejor que la fluoropirimidina S-1 sola (sobrevida libre de recurrencia a tres años de 66 *vs.* 50%).⁷⁸

Quimiorradioterapia adyuvante

El papel de la radioterapia adyuvante es más controversial. El estudio Intergupo-0116 demostró un beneficio de nueve meses en la supervivencia global con quimioterapia+radioterapia adyuvante vs. la cirugía sola;⁷⁹ sin embargo, sólo 10% de los pacientes recibieron linfadenectomía D2, por lo que la cirugía no fue adecuada. Actualmente se recomienda la radioterapia adyuvante sólo si se realizó la resección de la enfermedad microscópica residual o de la enfermedad macroscópica residual, y en los pacientes con tumores T3/T4 N+ si no se realizó la disección D2.⁸⁰

Tratamiento de la enfermedad metastásica o irresecable

Depende del estado funcional del paciente, sus comorbilidades y la toxicidad del régimen; los objetivos son paliativos para el control de los síntomas, la enfermedad y la prolongación de la supervivencia. Generalmente se inicia con fluoropirimidina y platino; el oxaliplatino es tan eficaz como el cisplatino. En los pacientes con muy buenas condiciones generales se puede agregar docetaxel, que es más tóxico, pero tiene mejores tasas de respuesta. Como segunda línea el estudio RAINBOW fase 3 demostró que agregar ramucirumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGFR-2) al paclitaxel incrementa la supervivencia global a 9.6 vs. 7.4 meses.⁸¹ En la última década se han utilizado anticuerpos que inhiben la proteína de la muerte celular programada-1 (PD-1) o su ligando (PD-L1), o el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico, potenciando la respuesta inmunitaria. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la PD-1 y ha demostrado que brinda buena respuesta en los tumores con inestabilidad microsatelital.⁸² El nivolumab es otro anticuerpo monoclonal que inhibe la PD-1; en el estudio ATTRACTION-2 fase 3 se demostró ventaja en la supervivencia global en los pacientes con varios tratamientos previos (5.3 vs. 4.1 meses).⁸³ El estudio se realizó en población asiática y se aprobó en Japón. En población occidental ha sido estudiado en combinación con ipilimumab (anticuerpo anti antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico) en los tumores refractarios a la QT.⁸⁴ Finalmente, de 15 a 20% del CG tienen sobreexpresión de HER-2; el estudio ToGA estableció que la adición de trastuzumab a la QT es el estándar del tratamiento de primera línea en este tipo de tumores (16 vs. 11.8 meses).⁸⁵

La frecuencia del CG ha disminuido a nivel mundial, pero sigue siendo un problema de salud pública en algunos países. El pronóstico sigue siendo sombrío, aunque se han hecho grandes progresos en fechas recientes.

REFERENCIAS

1. Thrift AP, El-Serag HB: Burden of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:

- 534–542.
2. **Medina FH, Heslin MJ, Cortés GR:** Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:515–519.
 3. International Agency for Research of Cancer: *Mexico*. WHO, 2021.
 4. **Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M et al.:** Worldwide trend in gastric cancer mortality (1980–2011) with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer* 2014;50:1330–1344.
 5. **Medina FH, Contreras SA, Ramos de la Medina A et al.:** Surgery for stage IV gastric cancer. *Am J Surg* 2004;187:543–546.
 6. ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100:1–441.
 7. **Yang J, Liu Z, Zeng B et al.:** Epstein–Barr virus–associated gastric cancer: a distinct subtype. *Cancer Letters* 2020;495:191–199.
 8. **Tseng CH:** The relationship between diabetes mellitus and gastric cancer and the potential benefits of metformin: an extensive review of the literature. *Biomolecules* 2021;11:1022.
 9. **Yusefi AR, Bagheri LK, Bastani P et al.:** Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pac Cancer Prev* 2018;19:591–603.
 10. **Alipour M:** Molecular mechanism of *Helicobacter pylori*–induced gastric cancer. *J Gastrointest Cancer* 2021;52:23–30.
 11. **Thrift AP, Kanwal F, El–Serag HB:** Prediction models for gastrointestinal and liver diseases: too many developed, too few validated. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1678–1680.
 12. **Shah SC, Peek RM:** Chemoprevention against gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021;31:519–542.
 13. **Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al.:** Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020;21:e386–e397.
 14. **Ramos de la Medina A, More H, Medina FH et al.:** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at CDH1 promoter region in familial gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:36–41.
 15. **Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al.:** E–cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402–405.
 16. **Petridis C, Arora I, Shah V et al.:** Frequency of pathogenic germline variant in CDH1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRCA1 and TP53 in sporadic lobular breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:1162–1168.
 17. **Medina FH, Barreto ZR, García AMN:** Preemptive total gastrectomy for hereditary gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2007;11:314–317.
 18. **Rocha JP, Gullo I, Wen X et al.:** Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology* 2018;73:878–886.
 19. **Kumar S, Long JM, Ginsberg GG, Katona BW:** The role of endoscopy in the management of hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *World J Gastroenterol* 2019;25:2878–2886.
 20. **Joshi SS, Badgwell BD:** Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin* 2021;71:264–279.
 21. **Mocellin S, Pasquali S:** Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009944.

22. **Zytoon AA, El-Atfey SIB, Hasaneim SA-H:** Diagnosis of gastric cancer by MDCT gastrography: diagnostic characteristics and management potential. *Egypt J Radiol Nuclear Med* 2020;50:30.
23. **Zhou X, Zhang Y, Zhao X et al.:** Application of PET/CT in preoperative evaluation and diagnosis of gastric cancer. *Comput Math Methods Med* 2022;8974859.
24. **Dondi F, Albano D, Giubini R, Bertagna F:** 18F-FDG PET and PET/CT for the evaluation of gastric signet ring cell carcinoma: a systematic review. *Nucl Med Commun* 2021;42:1293-1300.
25. **De Andrade JP, Mezhir JJ:** The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: and evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014;110:291-297.
26. **Kobayashi H, Honda M, Kawamura H et al.:** Clinical impact of gastrectomy for gastric cancer patients with positive lavage cytology without gross peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2022;125:615-620.
27. **Li K, Cannon JGD, Jiang SY et al.:** Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer treatment: a cost-effectiveness analysis. *J Surg Oncol* 2018;117:1288-1296.
28. **Ikoma N, Blum M, Chiang YJ et al.:** Yield of staging laparoscopy and lavage cytology for radiologically occult peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4332-4337.
29. **Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A et al.:** Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:3392-3400.
30. **Ajani JA, In H, Sano T et al.:** Stomach. En: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer staging manual*. 8ª ed. Springer, 2017:203-220.
31. **Icaza Chávez ME, Tanimoto MA, Huerta HFM et al.:** The Mexican consensus on the detection and treatment of early gastric cancer. *Rev Gastroenterol Méx* 2020;85:69-85.
32. **Park CH, Yang DH, Kim JW et al.:** Clinical practice guideline for endoscopic resection of early gastrointestinal cancer. *Clin Endosc* 2020;53:142-166.
33. **Hasuike N, Ono H, Boku N et al.:** A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Gastric Cancer* 2018;21:114-123.
34. **Zheng Z, Yin J, Liu XY et al.:** Current indications for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2021;13:560-573.
35. **Tao M, Zhou X, Hu M et al.:** Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for patients with early gastric cancer: a meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e025803.
36. **Nakajima T, Oda I, Gotoda T et al.:** Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective in annual endoscopic surveillance? *Gastric Cancer* 2006;9:93-98.
37. **Yang HJ, Kim JH, Kim NW, Choi IJ:** Comparison of long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection and surgery for undifferentiated-type early gastric cancer meeting the expanded criteria: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2022;36:3686-3697.
38. **Digklia A, Wagner AD:** Advanced gastric cancer: current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2016;22:2403-2414.
39. **Kunisaki C, Sato S, Tsuchiya N et al.:** Systemic review and meta-analysis of impact of splenectomy for advanced gastric cancer. *In Vivo* 2020;34:3115-3125.
40. **Guner A, Hyung WJ:** Advantages of splenic hilar lymph node dissection in proximal gastric cancer surgery. *J Gastric Cancer* 2020;20:19-28.
41. **Nie RC, Yuan SQ, Chen S et al.:** Bursectomy for advanced gastric cancer: an update meta-

- analysis. *World J Surg Oncol* 2018;16:66.
42. **Chai SW, Wang SH, Wang CY et al.:** Partial versus total omentectomy in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2021;13:4971.
 43. **Cai Z, Zhou Y, Wang C et al.:** Optimal reconstruction methods after distal gastrectomy for gastric cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Medicine* 2018;97:20.
 44. **Shen J, Ma X, Yang J et al.:** Digestive tract reconstruction options after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2020;12:21–36.
 45. Japanese classification of gastric carcinoma: 3^a ed. *Gastric Cancer* 2011;14:101–112.
 46. **Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ:** Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1 D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439–449.
 47. **Medina FH:** Linfadenectomía en cáncer gástrico. *Gac Mex Oncol* 2019;18:28–33.
 48. **Ko CS, Jheong JH, Jeong SA et al.:** Comparison of standard D2 and limited lymph node dissection in elderly patients with advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2022.
 49. **Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al.:** D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453–462.
 50. **Ding J, Liao GQ, Liu HL, Liu S, Tang J:** Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012;105:297–303.
 51. **Kitano S, Iso Y, Moriyama SK:** Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994;4:146–148.
 52. **Kim HH, Han SU, Kim MC et al.:** Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs. open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:506–513.
 53. **Katai H, Mizasawa J, Katayama H et al.:** Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCO0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:142–151.
 54. **Liu HC, Xu Z et al.:** Morbidity and mortality of laparoscopic vs. open total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: the CLASS02 multicenter randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1590–1597.
 55. **Yu J, Huang C, Sun Y et al.:** Effect of laparoscopic vs. open distal gastrectomy on 3-y disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1983–1992.
 56. **Hyung WJ, Yang HK, Park YK et al.:** Long-term outcomes of laparoscopic distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: the KLASS-02-RCT randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3304–3313.
 57. **Zou ZH, Zhao LY, Mou TY et al.:** Laparoscopic vs. open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:16750.
 58. **Oh Y, Kim MS, Lee YT et al.:** Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer option both in early and advanced stage: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020;46:33–43.
 59. **Kodera Y, Yoshida K, Kumamaru H et al.:** Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. *Gastric Cancer* 2019;22:202–213.
 60. **Van der Veen A, Brenkman HJ, Seesing MF et al.:** Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer (LOGICA): a multicenter randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39:978–989.

61. **Marano L, Fusario D, Savelli V et al.:** Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. *Updates Surg* 2021; 73:1673–1689.
62. **Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J et al.:** Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:309–318.
63. **Samrat R, Naimish M, Samiran N:** Post-gastrectomy complications—an overview. *Chirurgia* 2020;115:423–431.
64. **Bernini M, Bencini L, Sachetti R et al.:** The Cholegas study: safety of prophylactic cholecystectomy during gastrectomy for cancer: preliminary results of a multicentric randomized clinical trial. *Gastric Cancer* 2013;16:370–376.
65. **Jaramillo RKY, Velázquez DME, Medina FH:** Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor of surgical mortality and survival in complex surgery of the upper gastrointestinal tract. *Rev Invest Clin* 2015;67:117–121.
66. **Kanda M:** Preoperative predictors of postoperative complications after cancer resection. *Surgery Today* 2020;50:3–11.
67. **Padilla LKE, Flores GJE, Medina FH:** Apgar quirúrgico como predictor de complicaciones en cirugía oncológica gastrointestinal. *Rev Gastroenterol Méx* 2021;86:259–264.
68. **Yang XY, Huang CQ, Suo T et al.:** Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18: 1575–1581.
69. **Desiderio J, Chao J, Melstrom L et al.:** The 30-year experience—a meta-analysis of randomized and high quality non-randomized studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017;79:1–14.
70. **Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R et al.:** Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1922–1929.
71. **Shinkai M, Imano M, Chiba Y et al.:** Intraperitoneal and systemic chemotherapy for patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: a phase II trial. *Anticancer Res* 2018; 38:5975–5981.
72. **Garg PK, Jara M, Alberto M et al.:** The role of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in the management of gastric cancer: a systematic review. *Pleura Peritoneum* 2019; 4:20180127.
73. **Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al.:** Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
74. **Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al.:** Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomized, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948–1957.
75. **Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H et al.:** Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): results of the phase II-portion—a multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):4501.
76. **Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al.:** Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:315–321.

77. **Sasako M, Sakuramoto S, Katai H et al.:** Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4387–4393.
78. **Yoshida K, Kodera Y, Kochi M et al.:** Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1296–1304.
79. **Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al.:** Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–730.
80. **Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J et al.:** Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(2):167–192.
81. **Wilke H, Muro K, van Cutsem E et al.:** Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224–1235.
82. **Chao J, Fuchs CS, Shitara K et al.:** Pembrolizumab (pembro) in microsatellite instability-high (MSI-H) advanced gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer by line of therapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(4 suppl):430.
83. **Boku N, Kang YK, Satoh T et al.:** 617oA phase 3 study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: updated results and subset analysis by PD-L1 expression (ATTRACTION-02). *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 5):mdx369.001.
84. **Janjigian YY, Bendell J, Calvo E et al.:** CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2836–2844.
85. **Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A et al.:** Trastuzumab in combination with chemotherapy alone versus chemotherapy alone for treatment of HER-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–697.

Tumores del intestino delgado

*Gerardo Blanco Velasco, Brenda Angélica López Navarro,
Karina Angélica Rivera Lara*

GENERALIDADES

Introducción

A pesar de que el intestino delgado (ID) representa más de 90% de la superficie del tracto gastrointestinal, los tumores en esta área son raros. Los tumores benignos (TB) del ID representan de 0.5 a 2% de los tumores gastrointestinales y son responsables de 4 a 13 admisiones hospitalarias por cada 100 000 pacientes.¹ Su diagnóstico muchas veces representa un reto, debido a sus manifestaciones clínicas poco específicas, a que son tumores poco comunes y al bajo índice de sospecha clínica que generan.²

Entre los TB del ID están los adenomas, los hamartomas, los lipomas, los leiomiomas, los hemangiomas y los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) benignos, de los cuales se habla en los siguientes apartados.

Epidemiología

Según una gran serie quirúrgica de tumores de ID, de 60 a 70% reportaron malignidad y en 30 a 40% se trató de tumores benignos.³

Los adenomas y los GIST son los tumores benignos más frecuentes del intestino delgado, así como a su vez son los únicos que predisponen a la presencia de tumores malignos (TM).⁴

Presentación clínica

Los TB de ID suelen ser asintomáticos, pero cuando generan síntomas suelen ser de carácter inespecífico, crónico e intermitente. El promedio de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico suele ser de tres años.⁵

Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, náuseas, vómitos y sangrado. También se pueden presentar síntomas obstructivos, lo cual se relaciona directamente con el tamaño del tumor. Los síntomas difieren en relación con los TM, lo cual se ha descrito en un reporte de 49 pacientes con tumores de ID, en los que 32 casos fueron malignos y 17 benignos; 47% de los TB fueron asintomáticos vs. 6% de los TM. El síntoma relacionado con los TB fue la hemorragia gastrointestinal (29 vs. 6% de los TM); el dolor abdominal fue más frecuente en los TM (63 vs. 4% en TB), acompañado de pérdida de peso (38 vs. 0% en los TB).⁶

Los TB suelen presentarse como una lesión única, aunque en casos específicos, como los síndromes polipósicos (p. ej., poliposis adenomatosa familiar), se pueden manifestar como múltiples lesiones.²

Evaluación diagnóstica

Enterografía por tomografía computarizada y resonancia magnética

La radiología constituye una herramienta importante en el abordaje diagnóstico ante la sospecha de lesiones tumorales en el ID. Las técnicas por fluoroscopia, como el tránsito de intestino medio y la enteroclisia, eran herramientas que se utilizaban en la evaluación de las lesiones. Actualmente la enterografía por tomografía y por resonancia magnética se utiliza para la evaluación detallada del ID.²

La tomografía simple con contraste oral positivo puede demostrar incidentalmente tumoraciones en el ID, y junto con el uso de contraste intravenoso constituyen una herramienta para estadificar, caracterizar la lesión y dar seguimiento después del tratamiento.

La enterografía por tomografía computarizada (TC) y la enterografía por resonancia magnética (RM) son estudios que permiten una evaluación detallada del ID. La enterografía por TC requiere una preparación con ayuno de cuatro a seis horas y utiliza un agente de contraste oral negativo para incrementar la visualización de la mucosa y distender el lumen intestinal. Después de la ingestión del contraste oral se inyecta por vía intravenosa el medio de contraste. El estudio se realiza en la fase arterial tardía, que es la fase entérica, y brinda una serie de imágenes multiplanares.

La enterografía por RM es una alternativa sobre todo en los pacientes jóvenes, ya que no requiere radiación ionizante y se centra en el intestino delgado. La RM

multiplanar y multiseccional se realiza antes y después de la administración del medio de contraste (gadolinio).⁷

Los TB pueden ser solitarios o múltiples, sobre todo en el contexto de los síndromes polipósicos. Suelen observarse como tumores redondeados, bien circunscritos y de bordes regulares.⁸ La principal característica de los TB es un defecto de llenado intraluminal o una masa de partes blandas.

Cápsula endoscópica

Es una herramienta no invasiva que permite la visualización completa del ID con la captura de imágenes de alta calidad, por lo que es útil para la evaluación diagnóstica de las lesiones intraluminales que afectan este segmento del tracto gastrointestinal.⁹ La frecuencia con la que se encuentra un tumor del intestino delgado en una cápsula endoscópica (CE) realizada por cualquier indicación (sangrado, dolor abdominal, etc.) va de 2.4% en un estudio europeo¹⁰ a entre 4.5 y 9.5% en un estudio coreano.¹¹

Una de sus ventajas es que el paciente no es expuesto a la radiación. Por otra parte, su uso puede estar limitado en casos de lesiones grandes que pudieran obstruir incluso el paso de la CE. En general se ha reportado una tasa de retención de 2.5%,¹² y no se recomienda una CE de permeabilidad ante la sospecha de tumor en el intestino delgado. La CE tampoco es útil para valorar la extensión extraluminal ni en casos en los que el paciente presente datos de obstrucción.¹³ Además, se ha reportado que la CE puede “perder” tumores localizados en el duodeno o el yeyuno proximal, debido al tránsito rápido en estos segmentos; asimismo, los tumores subepiteliales con mucosa intacta pueden no ser visualizados tan fácilmente por la CE.¹⁴

Los tumores de ID aparecen como masas o pólipos en 70 a 80% de los casos; así como úlceras o estenosis en 20 a 30% de los casos.¹⁵ Sin embargo, no es posible identificar la patología y el tipo de tumor basado en la apariencia que se observa en los estudios de CE.¹⁵ Su uso suele recomendarse en combinación con otras herramientas de diagnóstico, como los estudios de imagen —TC y RM, así como con la enteroscopia asistida por dispositivos cuando el objetivo sea dar tratamiento y llegar a un resultado histopatológico mediante la toma de biopsias.

Existen afecciones específicas, como los síndromes de poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Peutz–Jeghers (SPJ), en especial este último, en las que la videocápsula endoscópica se recomienda como herramienta de tamizaje ante el riesgo elevado de estos pacientes de presentar pólipos que puedan causar alguna complicación y tumores de ID.

La guía europea sugiere en los pacientes con SPJ la realización de videocápsula endoscópica o enterografía por RM a partir de los de ocho años, así como un seguimiento cada uno a tres años, de acuerdo con los hallazgos.¹⁶

Aunque hasta 70% de los pacientes con PAF pueden tener adenomas en el yeyuno y el íleon, el uso de herramientas como la CE/enterografía por TAC o RM para la búsqueda dirigida aún no se recomienda del todo, ya que la relevancia clínica aún no está tan establecida, al menos no como lo está la vigilancia del ID proximal (duodeno) con la esofagogastroduodenoscopia.¹⁴

Enteroscopia asistida por dispositivos

Es un estudio endoscópico que permite la visualización directa del ID. En el contexto de sospecha de tumores del ID su indicación más precisa es confirmar o descartar los diagnósticos presuntivos por CE y enterografía por TC o por RM, la toma de biopsias y la marcación para una eventual cirugía.¹⁷ En los pacientes con sospecha de tumor de ID es apoyada por otros estudios; la tasa de detección de tumores es de 47% con enteroscopia de doble balón.¹⁸

En los casos en los que la sospecha es alta, pero los estudios previos son negativos, también se indica realizar un estudio de enteroscopia de doble balón, ya que se ha reportado en algunas series una tasa de lesiones no evidenciadas por CE de hasta 18.9%.¹⁹

La enteroscopia asistida por dispositivos (EAD) es una herramienta diagnóstica y terapéutica, ya que permite en algunos escenarios el tratamiento de este tipo de lesiones mediante resección endoscópica mucosa (REM) y disección endoscópica submucosa.

Terapéutica

El manejo de los TB del ID consiste en la resección, la cual puede ser quirúrgica o endoscópica mediante EAD. El tratamiento dependerá de la presencia o ausencia de sintomatología, así como del tipo de lesión.

Una serie de casos incluyó a ocho pacientes que fueron sometidos a REM de lesiones en el yeyuno, cuatro pacientes con adenomas por PAF, dos pacientes con hamartomas por SPJ, un paciente con un adenoma esporádico y uno más con lipoma, y demostró la seguridad de la REM en bloque o en fragmentos, con enteroscopia de doble balón, sin el reporte de eventos adversos.²⁰ En cuanto a la técnica de disección endoscópica submucosa con enteroscopia de doble balón, se ha utilizado en los lipomas de ID.²¹

Es sabido que la terapia endoscópica de las lesiones del ID presenta un grado mayor de dificultad técnica en relación con otras regiones del tracto gastrointestinal, debido a varios factores, como la pared delgada del ID, que aumenta el riesgo de perforación, el abundante flujo sanguíneo, lo largo y curvado del intestino y el diámetro, que es menor que en otros sitios.²¹

Por otra parte, la cirugía continúa siendo una herramienta vigente para el manejo de estas lesiones en los lugares que no cuentan con el recurso de la terapia endoscópica y en caso de que las características de la lesión impidan que sea candidata al manejo endoscópico.

TUMORES BENIGNOS

Adenoma

Los adenomas son tumores que se originan del epitelio glandular. Histológicamente se subdividen en tubulares, vellosos y tubulovellosos. Se localizan con más frecuencia en el duodeno, particularmente cerca del ampulla de Vater, donde suelen ser vellosos; los que se localizan en el íleon son más bien tubulares.²²

Los adenomas vellosos tienen un riesgo potencial de transformación maligna. Se reporta que en hasta 42% de los adenomas vellosos duodenales se encuentran células malignas,²³ con una secuencia adenoma–carcinoma comparable a la que se ha descrito en el cáncer de colon y recto.²⁴

Los adenomas tubulares, por otra parte, tienen un menor riesgo de malignidad, son más frecuentes en el duodeno y suelen ser asintomáticos, aunque cuando producen síntomas se pueden presentar sangrado y datos de obstrucción.

Los adenomas suelen ser solitarios y medir < 2 cm. En condiciones genéticas, como la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Turcot y el síndrome de Gardner, suelen encontrarse múltiples adenomas. En los estudios de imagen se observan como un defecto de llenado intraluminal con bordes regulares o como una masa.²² Suelen ser sésiles con base ancha, pero también los hay con pedículo. Cuando son múltiples suelen ser de diferentes tamaños y localizarse en un único segmento. El subtipo de adenoma vellosos suele ser > 3 cm, y en los estudios de imagen se observa como un defecto de llenado con aspecto de coliflor.²⁵

Los pacientes con adenomas esporádicos deben ser sometidos a colonoscopia, ya que se asocian a un mayor riesgo de neoplasia colorrectal.²⁶ El manejo de estas lesiones suele hacerse en relación con el tamaño y la accesibilidad a la lesión. Los adenomas < 2 cm, asintomáticos y fuera del contexto de un síndrome polipósico puede no ser resecaados, a menos que sean accesibles para resección endoscópica.¹⁶ Por su potencial maligno y por el riesgo de causar obstrucción, los adenomas de gran tamaño deben ser resecaados por vía endoscópica o quirúrgica.

Hamartoma

Los pólipos hamartomatosos aparecen con más frecuencia en los pacientes con SPJ, un síndrome hereditario, autosómico dominante que se caracteriza por una pigmentación mucocutánea perioral y genital.¹⁶

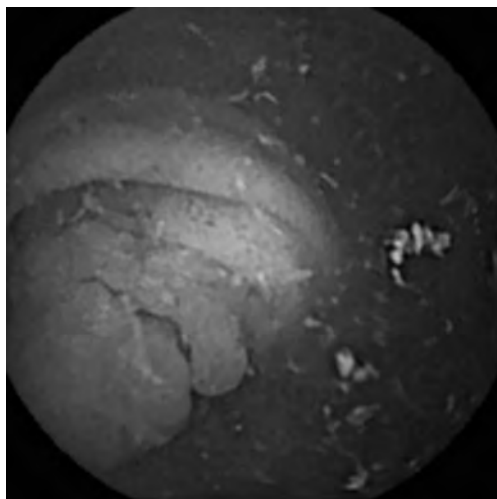


Figura 7-1. Hamartoma.

Los hamartomas se componen de músculo liso y están cubiertos por mucosa normal. Se localizan principalmente en el yeyuno, seguido del íleon y el duodeno² (figura 7-1).

Estos pacientes suelen presentar múltiples episodios de dolor abdominal, así como un riesgo incrementado de intususcepción, el cual aumenta a partir de los pólipos hamartomatosos > 1.5 cm y sangrado.¹⁶ Se ha reportado también un incremento de potencial maligno sobre todo en los hamartomas de mayor tamaño, aunque es menor que el riesgo que tienen los adenomas de conversión a una lesión maligna.

En los estudios de imagen, como la TC y la RM, suelen verse como masas intraluminales con realce homogéneo y en ocasiones con bordes lobulados.²

Los pacientes con SPJ tienen un riesgo incrementado de adenocarcinoma intestinal y de tumores no gastrointestinales.

A partir de un tamaño > 1.5 cm se recomienda la resección endoscópica, aunque también en las lesiones de menor tamaño que ocasionen sintomatología.¹⁶

Lipoma

Es el tercer tumor benigno de ID más común. Se origina en la submucosa, y está compuesto de tejido adiposo maduro, está encapsulado y puede crecer hasta alcanzar un tamaño importante. Suelen ser sésiles, aunque en algunas ocasiones son pedunculados²⁷ (figura 7-2).

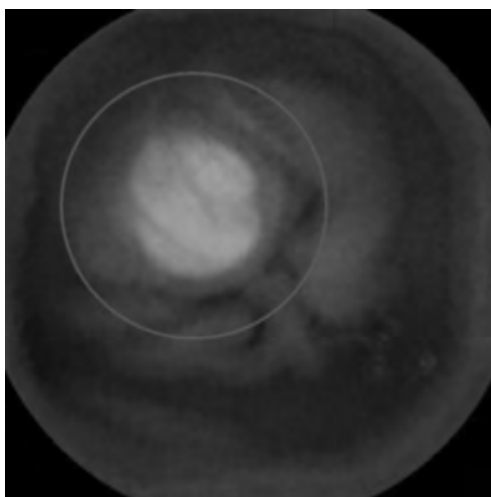


Figura 7-2. Lipoma.

Más de 50% se encuentran en el íleon y menos de 50% son sintomáticos. El segundo lugar de más frecuencia es el duodeno. No tienen potencial maligno. Un tamaño > 2 cm se puede asociar a síntomas manifestados con clínica de obstrucción intermitente y sangrado.²⁸ Se han descrito raros casos de intususcepción en los adultos.²⁹

Las características radiológicas de estas lesiones suelen consistir en una masa ovoide, intraluminal y homogénea, con atenuación grasa (-40 a -120 unidades Hounsfield). Suele ser una masa solitaria, sésil, que puede medir de 3 a 4 cm y tener un pedículo. Son móviles en la fluoroscopia con cambios visualizados con los movimientos de posición del paciente. En la RM se observa una lesión con intensidad uniforme, que es similar a la de la grasa macroscópica en todas las secuencias.²

El tratamiento de estas lesiones suele depender de la presencia o la ausencia de síntomas; si son sintomáticos, suelen resecarse por vía endoscópica o quirúrgica, según la accesibilidad.

Leiomioma

Los leiomiomas son tumores mesenquimatosos raros que suelen encontrarse con mayor frecuencia en el yeyuno. Se pueden manifestar con dolor abdominal, hemorragia o anemia secundaria a sangrado y ulceración.²

Suelen ser masas únicas, firmes, grisáceas o blanquecinas que se originan de la capa submucosa de la pared del intestino. Microscópicamente consisten en células

ulas de músculo liso bien diferenciadas. Estos tumores crecen de manera extraluminal, por lo que son detectados hasta que crecen lo suficiente como para ver comprometido su flujo sanguíneo, causando necrosis central, ulceración y sangrado. En cambio, cuando su extensión es intraluminal presentan datos de obstrucción.³⁰

En los estudios de imagen se aprecian como masas bien circunscritas, con realce homogéneo.³¹ Los leiomiomas que son de gran tamaño pueden asociarse a calcificación y ulceración, y en ocasiones son indistinguibles de los GIST.³² Las características que pueden sugerir malignidad son el tamaño > 6 cm, los márgenes irregulares y la presencia de linfadenopatías.³³

El tratamiento de estas lesiones es la resección endoscópica o quirúrgica; sin embargo, ante datos que sugieran malignidad se prefiere el abordaje quirúrgico.

Hemangiomas

Son lesiones raras en el intestino delgado que conforman entre 7 y 10% de los tumores benignos de este segmento.³⁴ Se pueden presentar como lesiones solitarias o múltiples, con más frecuencia en el yeyuno³⁵ (figura 7–3). La presencia de sangrado, dolor abdominal, obstrucción, intususcepción y en ocasiones perforación son las manifestaciones clínicas con las que suelen presentarse.³⁶

Se originan de los plexos vasculares submucosos, pero se pueden extender a la capa muscular o más allá.³⁷ Histológicamente son lesiones que se pueden clasi-

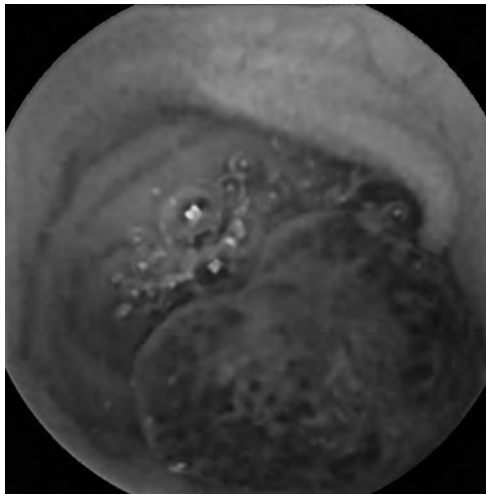


Figura 7–3. Hemangioma.

ficar como capilares, cavernosas o de tipo mixto según el tamaño de los canales vasculares.³⁸ Macroscópicamente suelen visualizarse como lesiones violáceas o rojizas.

La resección quirúrgica es el manejo convencional para los hemangiomas intestinales. Sin embargo, ante los avances terapéuticos mediante enteroscopia asistida por dispositivos el manejo endoscópico de estas lesiones se puede realizar con el tratamiento de la hemorragia con coagulación con argón plasma y con la escleroterapia, o bien con la resección de la lesión con REM, aunque existe el riesgo de perforación.³⁹

Tumores del estroma gastrointestinal

Son tumores mesenquimales que se originan de las células intersticiales de Cajal y expresan KIT (CD117), un receptor de factor de crecimiento tirosincinasa que caracteriza a estos tumores y los diferencia de otros tumores mesenquimatosos.⁴⁰ Hasta 40% de los GIST se originan en el intestino delgado, con afectación más frecuente del duodeno y el yeyuno⁴¹ (figura 7-4). La conducta de este tipo de tumores es variable, y va desde un comportamiento benigno, manifestándose incluso como algún hallazgo incidental, hasta un comportamiento totalmente maligno.

La mayoría de los GIST son benignos y se caracterizan a nivel histológico por un bajo índice de mitosis (< 5 figuras mitóticas por 50 campos de alto poder). Los estudios de imagen, como la TC y la RM, son herramientas que sirven para locali-

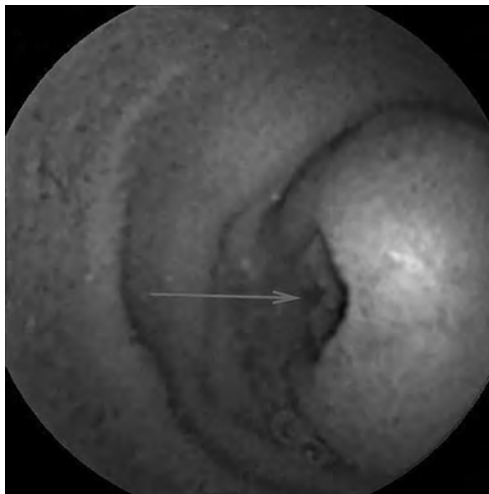


Figura 7-4. Tumor del estroma gastrointestinal ulcerado.

zarlos y valorar su extensión si la hay. En cuanto a los hallazgos en los estudios de imagen que pueden sugerir benignidad, se aprecia que tienen un tamaño < 5 cm, están bien circunscritos y tienen poco realce al medio de contraste.⁴² Los GIST suelen tener una extensión exofítica hacia el lumen del ID y en ocasiones contener alguna calcificación. Las lesiones malignas suelen ser más grandes que las benignas, así como tener áreas amplias de necrosis y mayor realce al medio de contraste. Un tamaño mayor de 10 cm es un fuerte predictor de malignidad, y los datos de invasión local son un signo inequívoco de ella.⁴³ En la RM los GIST suelen ser lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, con realce variable.²

Las manifestaciones clínicas de este tipo de tumores son variadas, no específicas y dependen de la localización y el tamaño de la lesión. Entre 80 y 88% de los pacientes con GIST son sintomáticos; la mayoría presentan sangrado, dolor e incomodidad abdominal, y la presencia de una masa abdominal; otras presentaciones más raras incluyen anemia, peritonitis y alteración de la motilidad.^{44,45} Entre 12 y 18% de los pacientes son asintomáticos y diagnosticados de manera incidental.⁴⁵

El manejo de las lesiones con potencial maligno es la resección quirúrgica, que puede consistir en escisión local o resección del segmento de intestino.⁴⁶

TUMORES MALIGNOS

Los TM del ID comparten algunos factores de riesgo, incluyendo los procesos inflamatorios y la susceptibilidad genérica, las diferencias en el microbiota intestinal, el metabolismo de los ácidos biliares y el tiempo del tránsito intestinal, que se han postulado como elementos que influyen en la variación de las tasas de incidencia de tumores en ambas regiones.⁴⁷

En EUA se llevó a cabo un estudio entre 1992 y 2006 con la intención de evaluar las características epidemiológicas de los tumores del intestino delgado, y se encontró una incidencia de 2.1/100 000 habitantes. Las histologías más frecuentes son los tumores neuroendocrinos, que representan 39% de todos los tumores malignos del intestino delgado, seguidos en frecuencia por los carcinomas, los linfomas y los sarcomas, que representan 31, 18 y 10%, respectivamente; 69% de los carcinomas fueron adenocarcinomas y 90% de los tumores neuroendocrinos fueron carcinoides; 57% de los sarcomas fueron tumores del estroma gastrointestinal y 50% de los linfomas fueron linfomas de células B.⁴⁷

Adenocarcinoma

En relación con el sexo, los adenocarcinomas de ID son predominantes en el sexo masculino. En cuanto al predominio racial, las personas hispanas y originarias

de la región Asia-Pacífico mostraron una menor incidencia de carcinoma; la raza negra mostró una mayor incidencia de ambos tipos de tumores.⁴⁸

Se consideran factores de riesgo para el adenocarcinoma del intestino delgado la enfermedad de Crohn (EC), la enfermedad celiaca y una serie de síndromes de cáncer hereditarios, que incluyen PAF, síndrome de Lynch, SPJ y síndrome de poliposis juvenil.

Aproximadamente 5% de los pacientes con PAF desarrollan adenocarcinoma duodenal, el cual es una de las principales causas de muerte en los pacientes con PAF poscolectomía.⁴⁹

Cuando el adenocarcinoma de ID surge en el entorno de la EC tiende a ocurrir en el íleon o el yeyuno distal. Su diagnóstico suele ser difícil, dado que los síntomas que surgen pueden ser similares a los presentes en la enfermedad inflamatoria activa u obstructiva, y rara vez se detecta antes de la cirugía. Los factores de riesgo en la EC para el desarrollo de adenocarcinoma aún están mal definidos; se han propuesto el patrón de enfermedad estenosante y fistulizante, la enfermedad prolongada, la edad joven en el momento del diagnóstico, el sexo masculino, el uso de ciertos medicamentos inmunosupresores y los factores relacionados con la cirugía, como las asas de derivación del intestino delgado y la plastia de estenosis sin resección. Recientemente se reconoció una secuencia de inflamación-displasia-adenocarcinoma en al menos la mitad de los adenocarcinomas relacionados con la EC, similar a lo que se observa en el cáncer de colon y recto. La resección del ID y el uso prolongado de salicilatos pueden proteger contra el adenocarcinoma de ID en los pacientes con EC.⁴⁹

Un estudio sueco identificó a 12 000 pacientes con enfermedad celiaca y estimó en 10 el riesgo relativo de síndrome de boca ardiente en este grupo, en comparación con la población general.⁵⁰ Por otro lado, un estudio británico que incluyó 175 adenocarcinomas de ID encontró que la enfermedad celiaca estaba presente en 13% de los casos.⁵¹

En cuanto a localización, los adenocarcinomas se encuentran distribuidos de forma más proximal en el intestino delgado, sobre todo en el duodeno, seguidos por el yeyuno y el íleon⁴⁸ (figura 7-5).

Se ha reportado que en el momento del diagnóstico 62% de los pacientes presentan algún síntoma, de acuerdo con el estudio de Sakae y col., que diferenció los síntomas de acuerdo con su relación con la estenosis, como dolor abdominal o vómito, o con su asociación a hemorragia, incluyendo melena y anemia asociada a sangrado del tumor. La presentación clínica con síntomas asociados a estenosis se manifestó en 31.7% y los síntomas asociados a hemorragia en 25.4% de los pacientes. De los sujetos con adenocarcinoma localizado en el duodeno 43% se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico, pero de los de localización yeyunoileal 83.9% se reportaron asintomáticos. De estos pacientes asintomáticos con localización duodenal 85.9% fueron diagnosticados de forma inci-

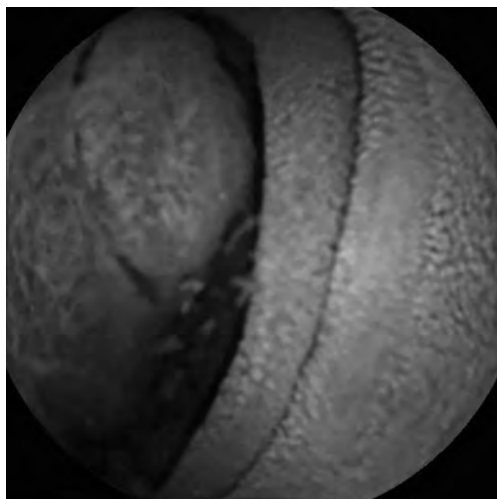


Figura 7-5. Adenocarcinoma.

dental durante una panendoscopia indicada por otra causa diferente de la búsqueda de tumores duodenales. La localización yeyunoileal del tumor suele asociarse a síntomas en el momento de su diagnóstico en la mayor parte de los pacientes (83%).⁵²

Los pacientes con tumores en el ID requieren un abordaje para su estadiaje completo, incluyendo biopsia, revisión del tejido de patología, estudios de imagen, estudios de laboratorio con determinación de biometría hemática, perfil bioquímico, CA 19-9 y antígeno carcinoembrionario. Dependiendo de la localización del tumor, la histología y la historia del paciente se deberán considerar estudios para la detección de enfermedad celiaca y enfermedad inflamatoria intestinal.⁵³

La esofagogastroduodenoscopia y el ultrasonido endoscópico están recomendados como parte del abordaje y el estadiaje inicial cuando se sospecha una tumoración de estirpe maligna en el duodeno. Si se encuentran datos de obstrucción del tubo digestivo durante tales evaluaciones, se pueden considerar la derivación paliativa o la colocación de prótesis. El ultrasonido endoscópico suele ser útil en el estadiaje previo al inicio de tratamiento, así como apoyo para diferenciar lesiones duodenales primarias de origen ampular, biliar o pancreático.⁵³

Otras técnicas endoscópicas que no son utilizadas de forma rutinaria, pero que pueden ser útiles en algunos casos especiales incluyen la EAD y la CE. El uso de EAD puede ser particularmente útil en el abordaje de los pacientes con estenosis en el ID, además de que es efectiva y segura. Si bien la CE permite una evaluación detallada de la totalidad de la mucosa del ID y favorece el diagnóstico de adeno-

carcinomas de ID cuando otros métodos de diagnóstico fallan, no es utilizado de forma inicial durante el abordaje, dado que no permite la toma de biopsias para confirmación diagnóstica, aunado a que en casos de obstrucción o estenosis la cápsula puede quedar retenida y requerir su retiro quirúrgico, por lo que se encuentra contraindicada en estas situaciones.⁵³

La TC contrastada y la RM se pueden usar durante el abordaje inicial de los adenocarcinomas del intestino delgado para determinar la extensión local del tumor y descartar las metástasis a distancia. Mediante la TC el adenocarcinoma de ID se encontrará como una tumoración con reforzamiento, que condiciona estrechamiento luminal irregular, circunferencial o excéntrico. El estrechamiento luminal puede resultar en obstrucción intestinal. También se puede observar como una lesión ulcerada o en forma de “corazón de manzana”. Las lesiones localmente avanzadas pueden mostrar infiltración al tejido adiposo adyacente o adenopatías regionales mesentéricas. Otros hallazgos tomográficos incluyen invasión vascular, linfadenopatías, metástasis a distancia (con mayor frecuencia al hígado) y metástasis peritoneal.²

La enterografía por TC o RM, y la enteroclisia son técnicas que requieren la administración de un medio de contraste entérico al sistema gastrointestinal por vía oral o con apoyo de sonda nasogástrica, lo cual puede mejorar la imagen obtenida del intestino delgado, por lo que son técnicas que pueden ser consideradas cuando la TC o la RM convencional no logran localizar el tumor; se considera que la enterografía por RM tiene una mayor precisión diagnóstica que la enterografía por TC.

Aunque la TC por emisión de positrones no ha sido formalmente evaluada como herramienta de diagnóstico para la detección de metástasis de adenocarcinomas de intestino delgado, se ha descrito su escasa utilidad en este contexto clínico. Si bien la TC por emisión de positrones no se utiliza de forma rutinaria, puede ser considerada cuando la TC o la RM son equívocas.⁵³

La determinación de los estadios de los adenocarcinomas de intestino delgado se basa en el sistema TNM (T: tumor; N: nódulo o ganglio; M: metástasis) del *American Joint Committee on Cancer*, octava revisión: T1, involucro de la lámina propia o la submucosa; T2, penetrancia a través de la submucosa a la muscular propia; T3, penetrancia a través de la muscular propia a la subserosa o extensión al tejido perimuscular no peritonealizado; T4, perforación del peritoneo visceral o invasión directa a otros órganos o estructuras. La clasificación para invasión regional de ganglios linfáticos incluye N0 (sin metástasis a ganglios linfáticos), N1 (uno o dos ganglios linfáticos positivos) y N2 (tres o más ganglios linfáticos positivos). Se considera la M1 cuando se encuentran metástasis a distancia.

Con lo anterior, el adenocarcinoma de ID se considera en estadio I o II cuando se encuentra un tumor sin invasión linfática regional ni metástasis a distancia

(cualquier T, N0, M0). El estadio III incluye la enfermedad con invasión linfática, pero sin metástasis a distancia (cualquier T, N1–2, M0) y el estadio IV considera la enfermedad metastásica a distancia (cualquier T, cualquier N, M1).⁵³

En el momento del diagnóstico los adenocarcinomas duodenales suelen encontrarse en estadios más tempranos, por lo que se han reportado con un TNM 0/I hasta en 41.6% de los casos, TNM II en 13.4%, TNM III en 24.2% y TNM IV en 20.8%, en comparación con la localización yeyunoileal, en la que es más frecuente el diagnóstico en estadios avanzados, reportándose estadios TNM I en 10.7%, TNM II en 25%, TNM III en 23% y TNM IV hasta en 41% de los casos. Para los que se encuentran en estadio IV los sitios de metástasis más frecuentes suelen ser el hígado y el peritoneo.⁵²

Se ha asociado una mayor supervivencia después de la resección tumoral en cuanto a una relación ganglios positivos–negativos menor, así como con un mayor número de ganglios linfáticos evaluados durante el evento quirúrgico. Se estima que para un adecuado estadiaje deben ser retirados al menos cinco ganglios linfáticos para los tumores duodenales y un mínimo de nueve para los tumores yeyunales e ileales. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda como objetivo para todos los adenocarcinomas del intestino delgado la resección de al menos ocho ganglios linfáticos regionales para su evaluación.⁵³

La cirugía suele ser el tratamiento de elección independientemente de la histología del tumor. En el registro de Hatzaras I. y col. fue elegido el manejo quirúrgico en 87.7% de los casos, y se utilizó biopsia escisional en 1.7%.⁴⁷ Datos similares fueron reportados en la serie de casos de Farhat y col., en la que se realizó el manejo quirúrgico en más de 75% de los casos, logrando una tasa de reseccabilidad de 72.7%. En menor medida se requirió el manejo paliativo en dos pacientes con cirugía de *bypass*; cuatro pacientes fueron considerados irresecables por metástasis peritoneales y enfermedad localmente avanzada.⁴⁸

Se estima que en el momento del diagnóstico 32% de los pacientes se encuentran con enfermedad metastásica, siendo los sitios más frecuentes la cavidad peritoneal y el hígado, lo cual disminuye la supervivencia a 42% a cinco años. En un estudio retrospectivo que llevó a los pacientes con enfermedad metastásica secundaria a adenocarcinoma de intestino delgado se reportó una supervivencia de 41.2% mayor de tres años en los pacientes con resección de metástasis, por lo que algunos pacientes con metástasis limitadas a los órganos viscerales pueden ser candidatos a metastasectomía.⁵⁴

La carcinomatosis peritoneal suele estar presente en 25 a 50% de los pacientes en estadio IV, y es más frecuente en los tumores originados en el yeyuno y el íleon; implica un pobre pronóstico con una supervivencia media de 5.9 meses, por lo que el tratamiento es paliativo con terapia sistémica para las metástasis peritoneales irresecables. Para la carcinomatosis peritoneal resecable se puede considerar la citorreducción quirúrgica.⁵³

Otros tumores malignos del intestino delgado

Otras histologías malignas que se pueden desarrollar en el ID incluyen tumores neuroendocrinos (carcinoides), GIST, linfomas y sarcomas, en ese orden de frecuencia.

Se demostró un predominio en el sexo masculino de todas las estirpes histológicas. Respecto al predominio racial, los hispanos y los originarios de la región Asia-Pacífico mostraron una menor incidencia y la raza negra una mayor incidencia de tumores neuroendocrinos. La incidencia de sarcomas fue mayor en los originarios de la región Asia-Pacífico y la de linfomas fue mayor en la raza blanca.

Los tumores carcinoides son el segundo TM más común del ID y representa de 20 a 25% de todas las lesiones del intestino delgado, aunque recientemente se describió un incremento de su frecuencia de hasta 35%. Estos tumores se desarrollan a partir de las células enterocromafines ubicadas en las criptas de Lieberkühn y son productoras de serotonina o sustancias similares a la histamina.^{55,56}

La tercera neoplasia maligna más común del ID es el linfoma no Hodgkin, y suele ser más frecuente en los pacientes con enfermedad celiaca o SIDA. Es particularmente prevalente en los países en desarrollo (figura 7-6).

Los GIST se desarrollan a partir de las células intersticiales de Cajal, dentro del plexo de Auerbach.⁵⁷ La expresión celular de c-kit (CD117), una proteína receptora transmembrana con dominio intracelular tirosincinasa, es típica de los GIST (de 85 a 95% de los casos) y es demostrada con tinciones de inmunohisto-

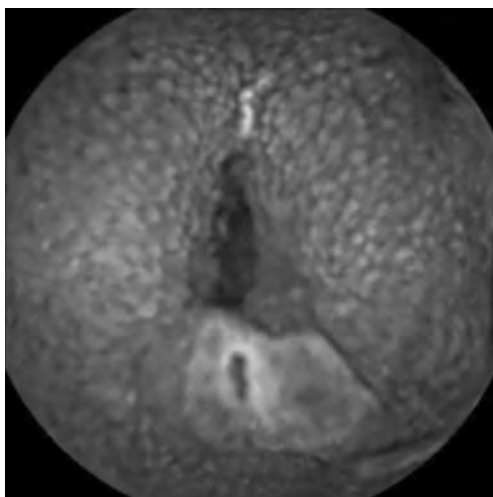


Figura 7-6. Linfoma.

química.⁵⁸ El número de figuras mitóticas por campo de alto poder (HPF) es usado para predecir el comportamiento de los GIST, en los cuales de una a cinco mitosis por 10 HPF sugiere un potencial maligno y más de cinco por 10 HPF indican malignidad.⁵⁶

Los sarcomas representan 10% de todos los TM del ID,⁵⁹ siendo el leiomiomasarcoma el tipo histológico más frecuente en el intestino delgado. Los sarcomas del intestino delgado son más frecuentes en el yeyuno, seguidos por el íleon y el duodeno.²

La mayoría de los tumores suelen presentarse con síntomas poco específicos, incluidos dolor abdominal (66%), pérdida de peso (57%), náusea y vómito (27%), y en menor medida presentación requiriendo evaluación en el área de urgencias por oclusión intestinal (24%) y perforación intestinal (12%), de acuerdo con lo reportado por Farhat y col. La presentación con perforación intestinal se asocia a linfoma y leiomiomasarcoma.⁴⁸

En relación con su localización, se ha descrito que los tumores neuroendocrinos son dos veces más frecuentes en el íleon (mayor predominio en los 60 cm proximales a la válvula ileocecal) que en el duodeno, y que el yeyuno constituye un sitio raro de localización primaria.⁵⁶ El sitio de localización de los sarcomas y los linfomas fue menos especificado en el estudio de Farhat.⁴⁸

Macroscópicamente los tumores carcinoides se presentan como una masa mucosa o intramural que puede infiltrar el mesenterio, causando reacción desmoplásica que resulta en calcificación, estriación grasa y al fin torceduras en los segmentos del intestino; es frecuente la obstrucción intestinal. Otros pacientes con síntomas abdominales menos evidentes suelen manifestar características de síndrome carcinoide, como ruborización o sensación de calor estimulada por alimentos específicos o bebidas alcohólicas. La diarrea es la característica principal asociada al síndrome carcinoide.

Las lesiones tempranas relacionadas con el linfoma suelen presentarse como placas, pero al progresar a lesiones infiltrativas producen un engrosamiento mural y ulceración mucosa. Otras lesiones de la misma estirpe pueden mostrarse como tumores polipoideos que protruyen hacia la luz intestinal. El involucro de las capas externas se asocia a infiltración de la muscular propia y el plexo mientérico, condicionando alteraciones en la motilidad y obstrucción secundaria.⁶⁰ La falta de estroma en las lesiones grandes puede condicionar isquemia, necrosis y perforación intestinal

Los GIST forman tumores redondeados y bien definidos a partir de la capa muscular, que habitualmente muestran un crecimiento exofítico o intraluminal y pueden presentar ulceración mucosa. El tamaño de la lesión suele variar entre algunos milímetros y más de 30 cm. Las lesiones de mayor tamaño habitualmente se asocian a necrosis central y hemorragia. Los GIST pueden aparecer en casi todo el intestino delgado; sin embargo, las lesiones malignas son más frecuentes

en el íleon distal. Los GIST pueden ser clasificados como submucosos, de apariencia suave y redondeados que ocupan espacio hacia la luz intestinal; subserosos, que muestran un crecimiento extrínseco o exocéntrico y empujan las asas intestinales adyacentes; e intraluminales, que se muestran como lesiones hipervasculares, habitualmente relacionadas con hemorragia y ulceración.⁵⁶

Los sarcomas tienden a tener un crecimiento lento, un comportamiento agresivo y un mal pronóstico; los pacientes presentan sangrado o perforación.⁵⁹

En la TC la imagen de los tumores carcinoides se muestra como un nódulo parietal con gran captación y reforzamiento con el medio de contraste en la fase arterial.⁶¹ En la RM sin contraste los tumores carcinoides se observan como imágenes isointensas al músculo en T1 y discretamente hiperintensas al músculo en T2. En algunos casos no puede ser identificada una imagen de masa, pues usualmente el tumor se ha desarrollado como un engrosamiento focal de la pared intestinal.⁶² La principal característica de los tumores carcinoides es la reacción desmoplásica en el mesenterio inducida por infiltración extraparietal. En más de 70% de los casos estas masas mesentéricas contienen calcificaciones que suelen ser detectadas por TC y son útiles para su diferenciación de la fibromatosis mesentérica.⁶³ Las modalidades alternativas para los tumores carcinoides, como la TC por emisión de positrones con C11-hidroxitriptófano, pueden ser opción en los casos en los que no se obtengan imágenes confirmatorias por TC o RM.⁵⁶

El linfoma puede adoptar una gran variedad de apariencias radiológicas, de las cuales se describen al menos cuatro patrones principales. La alteración más frecuente es representada por engrosamiento de la pared asociado a la lesión infiltrativa, con destrucción de los pliegues mucosos normales, que puede involucrar la capa muscular e impedir así la peristalsis y condicionar la dilatación aneurismática del intestino.⁶¹ El linfoma también se puede presentar como nódulos multifocales en múltiples sitios a lo largo del ID o como una masa única que se puede asociar a intususcepción u obstrucción. Tras la aplicación de contraste se suele mostrar homogéneo, con un leve reforzamiento. Se ha descrito una asociación a necrosis o trayectos fistulosos a asas de intestino adyacentes, principalmente en la forma exofítica.⁶⁴ Las adenopatías son usualmente voluminosas, de mayor tamaño que en otras histologías.⁶¹ Los hallazgos radiológicos en los GIST que pueden sugerir malignidad incluyen una forma irregular con baja atenuación y necrosis interna en la TC, e hiperintensidad en la RM ponderada en T2 que indica necrosis central. La invasión a las asas de intestino adyacentes, el reforzamiento, el involucro vascular y las metástasis son comunes en las lesiones malignas.

Los sarcomas de ID tras la evaluación tomográfica o por RM se observan como una tumoración grande con reforzamiento heterogéneo y necrosis en su interior; pueden presentar cavitación y comunicación con la luz intestinal.

De acuerdo con Hedenström y col., la biopsia guiada por ultrasonido endoscópico es un método fiable y preciso para el diagnóstico de los GIST.⁶⁵ Sekine y col.

concluyeron que la biopsia con aguja fina puede incrementar la tasa de detección de forma significativa.⁶⁶ Se estima que la sensibilidad diagnóstica de esta biopsia es de cerca de 50%.⁶⁷ Durante la evaluación endoscópica los GIST suelen mostrarse como una tumoración submucosa con bordes suaves; sin embargo, el rendimiento diagnóstico de la toma de biopsia por endoscopia es bajo (17.42%). La imagen por ultrasonido endoscópico suele mostrar lesiones hipoeoicas circulares u ovals. La relación entre el tamaño del tumor y los bordes regulares suele corresponder a un comportamiento maligno, pero la presencia de espacio quístico ecogénico, las lesiones ulcerosas y la heterogeneidad suelen ser débiles indicadores de malignidad.⁶⁸

El tratamiento preferido para el GIST de ID actualmente es la resección radical. Los tumores con un diámetro ≥ 2 cm suelen asociarse a una potencial malignidad. Es necesaria la resección del tumor con márgenes de resección negativos y prevención de la ruptura del tumor y de hemorragia. Actualmente se encuentra en aumento el uso de la cirugía laparoscópica, ya que no ha demostrado inferioridad en relación con la supervivencia, en comparación con la cirugía abierta para la resección de estos tumores, con la ventaja de una reducción del tiempo de recuperación, del dolor posoperatorio y del tiempo quirúrgico, por lo que es recomendada por la NCCN para los tumores < 5 cm. En caso de márgenes positivos tras la resección la NCCN no recomienda la reintervención, pero las guías de la *European Society for Medical Oncology* sí la recomiendan hasta alcanzar el R0.⁶⁹ La terapia adyuvante es la alternativa terapéutica para los GIST irreseccables, consistente en el empleo de imatinib como primera elección y de sunitinib como terapia de segunda línea.⁶⁸

El mejor tratamiento para el linfoma gastrointestinal en estadios tempranos consiste en la resección limitada del tumor, seguida de radioterapia posoperatoria. La tasa de curación es de aproximadamente 75%, incluso para los tipos histológicos agresivos. La quimioterapia se reserva para los tumores en etapa avanzada. En los pacientes con compromiso ganglionar regional o extraganglionar limitado a un lado del diafragma la quimioterapia debe ser combinada con radioterapia. El mejor régimen de quimioterapia depende de la histología del tumor. Para el linfoma difuso de células B grandes, que es el subtipo de linfoma no Hodgkin diagnosticado con mayor frecuencia, el régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) sigue siendo la regla de oro.⁷⁰

La cirugía es el tratamiento de elección para los sarcomas del intestino delgado; el diagnóstico definitivo generalmente se realiza en el posoperatorio con ayuda de la histopatología.⁵⁹ La lesión primaria se puede asociar a metástasis omental diminuta, por lo que también se recomienda una omentectomía durante la laparotomía.⁷¹ Los sarcomas del ID responden bien a la radioterapia y, por lo general, requieren una dosis mayor que la normal. La radioterapia intraoperatoria, cuando está disponible, es una excelente opción, ya que ofrece la gran ventaja de

poder administrar altas dosis de radiación en un área localizada sin exponer otros órganos no afectados a la radiación.⁷²

En los tumores carcinoides, cuando son sujetos de laparotomía de urgencia por asociación a oclusión intestinal, es esencial reconocer sus características. La cirugía debería remover el tumor primario y las metástasis mesentéricas de forma radical, dado que esta medida provee mayores periodos de supervivencia libre de síntomas sin afección intestinal, intentando limitar la resección intestinal. Aun cuando el tumor primario sea resecado de forma radical, la mayoría de los pacientes tienden a recurrir, incluso con metástasis hepáticas. La mitad de los pacientes con carcinoides del ID tienen enfermedad avanzada, con metástasis hepáticas y síndrome carcinoide en el momento del diagnóstico, y están sujetos principalmente a tratamiento médico. Durante éste muchos pacientes con tumores carcinoides del intestino medio experimentarán dolor abdominal intermitente relacionado con la alimentación, pérdida de peso o desnutrición, que generalmente no es debida al síndrome carcinoide *per se*. Estos pacientes a menudo requieren una intervención quirúrgica para aliviar la obstrucción intestinal parcial o completa, y la amenaza de isquemia intestinal, principalmente venosa. Los pacientes con enfermedad metastásica y síndrome carcinoide pueden ser tratados con octreótida o interferón, o una combinación de ellos.⁷³ La octreótida ofrece la mejor paliación subjetiva, especialmente del síndrome de rubor; en general tiene pocos efectos secundarios (esteatorrea, disfunción de la vesícula biliar, etc.), pero su efecto es limitado en el tiempo, aunque se puede prolongar en combinación con interferón. El interferón también afecta los síntomas, pero puede tener un efecto antitumoral si se toleran los efectos secundarios (síntomas parecidos a los de la gripe, fatiga, problemas hematológicos, reacciones autoinmunitarias raras, etc.). La octreótida generalmente también paliará la diarrea, junto con loperamida, opiáceos, colestiramina, etc. La quimioterapia se puede considerar en casos seleccionados cuando falla la terapia doble, aunque la mayoría de estas modalidades de tratamiento carecen de una evaluación aleatoria adecuada.⁷⁴

REFERENCIAS

1. **Gourtsoyianni S, Papanikolaou N:** Small bowel benign: neoplasms and polyposis. En: Hamm B, Ros PR: *Abdominal imaging*. Berlín, Springer, 2013:593–602.
2. **Jasti R, Carucci L:** Small bowel neoplasms: a pictorial review. *Radiographics* 2020;40(4): 1020–1038.
3. **Ashley SW, Wells SA:** Tumors of the small intestine. *Semin Oncol* 1988;15(2):116–128.
4. **Olmsted WW, Ros PR, Hjermstad BM, McCarthy MJ, Dachman AH:** Tumors of the small intestine with little or no malignant predisposition: a review of the literature and report of 56 cases. *Gastrointest Radiol* 1987;12(3):231–239.
5. **Maglinte DD, O'Connor K, Bessette J, Chernish SM, Kelvin FM:** The role of the physician in the late diagnosis of primary malignant tumors of the small intestine. *Am J Gastroen-*

- terol* 1991;86(3):304–308.
6. **Ciresi DL, Scholten DJ:** The continuing clinical dilemma of primary tumors of the small intestine. *Am Surg* 1995;61(8):698–703.
 7. **Sokhandon F, Al-Katib S, Bahoura L, Copelan A, George D et al.:** Multidetector CT enterography of focal small bowel lesions: a radiological–pathological correlation. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42(5):1319–1341.
 8. **Masselli G, Colaiacomo MC, Marcelli G, Bertini L, Casciani E et al.:** MRI of the small-bowel: how to differentiate primary neoplasms and mimickers. *Br J Radiol* 2012;85(1014):824–837.
 9. **Pennazio M, Rondonotti E, Franchis R:** Capsule endoscopy in neoplastic diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14(34):5245–5253.
 10. **Rondonotti E, Pennazio M, Toth E, Menchen P, Riccioni ME et al.:** Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008;40(6):488–495.
 11. **Cheung DY, Lee IS, Chang DK, Kim JO, Cheon JH et al.:** Capsule endoscopy in small bowel tumors: a multicenter Korean study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(6):1079–1086.
 12. **Cheon JH, Kim YS, Lee IS, Chang DK, Ryu JK et al.:** Can we predict spontaneous capsule passage after retention? A nationwide study to evaluate the incidence and clinical outcomes of capsule retention. *Endoscopy* 2007;39(12):1046–1052.
 13. **Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, Sharma VK, Silva AC et al.:** Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology* 2006;238(1):128–134.
 14. **Cheung DY, Kim JS, Shim KN, Choi MG et al.:** The usefulness of capsule endoscopy for small bowel tumors. *Clin Endosc* 2016;49(1):21–25.
 15. **Pennazio M:** Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: miscellaneous. *Endoscopy* 2005;37(11):1149–1154.
 16. **Van Leerdam M, Roos V, van Hooft J, Dekker E, Jover R et al.:** Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019;51(9):877–895.
 17. **Blancas VJ, Blanco VG:** *Enteroscopia de doble balón en América Latina*. Consorcio Editorial El León de Shalom, 2017:42–43.
 18. **Mitsui K, Tanaka S, Yamamoto H, Kobayashi T, Ehara A et al.:** Role of double-balloon endoscopy in the diagnosis of small-bowel tumors: the first Japanese multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009;70(3):498–504.
 19. **Honda W, Ohmiya N, Hirooka Y, Nakamura M, Miyahara R et al.:** Enteroscopic and radiologic diagnoses, treatment, and prognoses of small-bowel tumors. *Gastrointest Endosc* 2012;76(2):344–354.
 20. **Kröner PT, Sancar A, Fry LC, Neumann H, Mönkemüller K et al.:** Endoscopic mucosal resection of jejunal polyps using double-balloon enteroscopy. *GE Port J Gastroenterol* 2015;22(4):137–142.
 22. **Elsayed AM, Sobin LH:** Pathology of small intestinal neoplasms. En: Gourtsoyiannis NC, Nolan DJ: *Imaging of small intestinal neoplasms*. Amsterdam, Elsevier, 1997:31–64.
 23. **Witteman BJ, Janssens AR, Griffioen G, Lamers CB:** Villous tumours of the duodenum. An analysis of the literature with emphasis on malignant transformation. *Neth J Med* 1993;42(1):5–11.
 24. **Seifert E, Schulte F, Stolte M:** Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study. *Am J Gastroenterol* 1992;87(1):37–42.

25. **Gourtsoyiannis NC:** Benign neoplasms. En: Gourtsoyiannis NC, Nolan DJ: *Imaging of small intestinal neoplasms*. Amsterdam, Elsevier, 1997:67–101.
26. **Apel D, Jakobs R, Weickert U, Riemann JF:** High frequency of colorectal adenoma in patients with duodenal adenoma but without familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2004;60(3):397–399.
27. **De Latour RA, Kilaru SM, Gross SA:** Management of small bowel polyps: a literature review. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2017;31(4):401–408.
28. **Spada C, Alfieri S, Barbaro B, Familiari P, Minelli GL et al.:** Giant lipoma as an unusual cause of obscure gastrointestinal bleeding. *Video J Encyclopedia GI Endosc* 2013;1(1): 233–234.
29. **Chiang JM, Lin YS:** Tumor spectrum of adult intussusception. *J Surg Oncol* 2008;98(6): 444–447.
30. **Overman M, Kunitake H:** Epidemiology, clinical features, and types of small bowel neoplasms. *UpToDate*.
31. **Gourtsoyiannis NC, Bays D, Malamas M, Barouxis G, Liasis N:** Radiological appearances of small intestinal leiomyomas. *Clin Radiol* 1992;45(2):94–103.
32. **Ramai D, Tan QT, Nigar S, Ofori E, Etienne D et al.:** Ulcerated gastric leiomyoma causing massive upper gastrointestinal bleeding: a case report. *Mol Clin Oncol* 2018;8(5):671–674.
33. **Schindler R, Blomquist OA:** Leiomyosarcoma of the stomach; its roentgenologic and gastroscopic diagnosis and its possible relation to pernicious anemia. *Surg Gynecol Obstet* 1946;82:239–252.
34. **Hu P, Chen H, Wang X, Wang W, Su N et al.:** Small intestinal hemangioma: endoscopic or surgical intervention? A case report and review of literature. *World J Gastrointest Oncol* 2018;10(12):516–521.
35. **Quentin V, Lermite E, Lebigot J, Marannes M, Arnaud J et al.:** Small bowel cavernous hemangioma: wireless capsule endoscopy diagnosis of a surgical case. *Gastrointest Endosc* 2007;65(3):550–552.
36. **Ruiz AR, Ginsberg AL:** Giant mesenteric hemangioma with small intestinal involvement: an unusual cause of recurrent gastrointestinal bleed and review of gastrointestinal hemangiomas. *Dig Dis Sci* 1999;44(12):2545–2551.
37. **Ersoy O, Akin E, Demirezer A, Koseoglu H, Balci S et al.:** Cavernous haemangioma of small intestine mimicking gastrointestinal stromal tumour. *Arab J Gastroenterol* 2013;14(3):139–140.
38. **Kumar N, Adam SZ, Goodhart LA, Hoff FL, Lo AA et al.:** Beyond hepatic hemangiomas: the diverse appearances of gastrointestinal and genitourinary hemangiomas. *Abdom Imaging* 2015;40:3313–3329.
39. **Ping FH, Chen H, Wang X, Wang W, Su N et al.:** Small intestinal hemangioma: endoscopic or surgical intervention? A case report and review of literature. *World J Gastrointest Oncol* 2018;10(12):516–521.
40. **Miettinen M, Lasota J:** Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438(1):1–12.
41. **Hersh MR, Choi J, Garrett C, Clark R:** Imaging gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005;12(2):111–115.
42. **Amano M, Okuda T, Amano Y, Tajiri T, Kumazaki T:** Magnetic resonance imaging of gastrointestinal stromal tumor in the abdomen and pelvis. *Clin Imaging* 2006;30(2):127–131.

43. **Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M:** Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23(2): 283–232.
44. **Xing GS, Wang S, Sun YM, Yuan Z, Zhao X et al.:** Small bowel stromal tumors: different clinicopathologic and computed tomography features in various anatomic sites. *PLoS One* 2015;10(12):e0144277.
45. **Baheti AD, Shinagare AB, O’Neill AC, Krajewski KM, Hornick JL et al.:** MDCT and clinicopathological features of small bowel gastrointestinal stromal tumours in 102 patients: a single institute experience. *Br J Radiol* 2015;88(1053):20150085.
46. **Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J et al.:** Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathol* 2002;33(5):459–465.
47. **Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA et al.:** Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1 260 cases from the Connecticut Tumor Registry. *Arch Surg* 2007;142(3):229–235.
48. **Farhat MH, Shamseddine AI, Barada KA:** Small bowel tumors: clinical presentation, prognosis, and outcome in 33 patients in a tertiary care center. *J Oncol* 2008;2008:212067.
49. **Maguire A, Sheahan K:** Primary small bowel adenomas and adenocarcinomas—recent advances. *Virchows Arch* 2018;473(3):265–273.
50. **Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K et al.:** Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123(5):1428–1435.
51. **Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS:** Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM* 2003;96(5):345–353.
52. **Sakae H, Kanzak H, Nasu J, Akimoto Y, Matsueda K et al.:** The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicentre retrospective observational study. *Br J Cancer* 2017;117(11):1607–1613.
53. **Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ et al.:** Small bowel adenocarcinoma, version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(9):1109–1133.
54. **Romptaux P, Gagniere J, Gornet JM, Coriat R, Baumgaertner I et al.:** Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: results of the ARCAD-NADEGE cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(3):331–335.
55. **Marshall JB, Bodnarchuk G:** Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1993;16(2):123–129.
56. **Anzidei M, Napoli A, Zini C, Kirchin MA, Catalano C et al.:** Malignant tumours of the small intestine: a review of histopathology, multidetector CT and MRI aspects. *Br J Radiol* 2011;84(1004):677–690.
57. **Koh JS, Trent J, Chen L, El-Naggar A, Hunt K et al.:** Gastrointestinal stromal tumors: overview of pathologic features, molecular biology, and therapy with imatinib mesylate. *Histol Histopathol* 2004;19(2):565–574.
58. **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC:** Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3813–3825.
59. **Durgakeri P, Sarkar A, Durgakeri B:** Small bowel sarcoma: a rare case report. *Australas Med J* 2015;8(8):277–279.
60. **Herrmann R, Panahon AM, Barcos MP, Walsh D, Stutzman L:** Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin’s lymphoma. *Cancer* 1980;46(1):215–222.
61. **Horton KM, Fishman EK:** Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms: current concept in diagnosis. *J*

- Comput Assist Tomogr* 2004;28(1):106–116.
62. **Coulier B, Pringot J, Gielen I, Maldague P, Broze B et al.:** Carcinoid tumor of the small intestine: MDCT findings with pathologic correlation. *JBR–BTR* 2007;90(6):507–515.
 63. **Levy AD, Rimola J, Mehrotra AK, Sobin LH:** From the archives of the AFIP: benign fibrous tumors and tumorlike lesions of the mesentery: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 2006;26(1):245–264.
 64. **Gore RM, Mehta UK, Berlin JW, Rao V, Newmark GM:** Diagnosis and staging of small bowel tumours. *Cancer Imaging* 2006;6(1):209–212.
 65. **Hedenström P, Nilsson B, Demir A, Andersson C, Enlund F et al.:** Characterizing gastrointestinal stromal tumors and evaluating neoadjuvant imatinib by sequencing of endoscopic ultrasound–biopsies. *World J Gastroenterol* 2017;23(32):5925–5935.
 66. **Sekine M, Imaoka H, Mizuno N, Hara K, Hijioka S et al.:** Clinical course of gastrointestinal stromal tumor diagnosed by endoscopic ultrasound–guided fine–needle aspiration. *Dig Endosc* 2015;27(1):44–52.
 67. **Fernández EG, Sendino O, Solé M, Pellisé M, Colomo L et al.:** Endoscopic ultrasound–guided fine–needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy* 2010;42(4):292–299.
 68. **Peng F, Liu Y:** Gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: progress in diagnosis and treatment research. *Cancer Manag Res* 2020;12:3877–3889.
 69. **Koo DH, Ryu MH, Kim KM, Yang HK, Sawaki A et al.:** Asian consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Res Treat* 2016;48(4):1155–1166.
 70. **Rawls RA, Vega KJ, Trotman BW:** Small bowel lymphoma. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6(1):27–34.
 71. **Wald M:** Leiomyosarcoma of the jejunum. *Aust N Z J Surg* 1963;33(2):147–154.
 72. **Yuile PG:** Intra–operative radiotherapy in the management of a case of high–grade sarcoma. *Aust N Z J Surg* 1998;68(4):308–310.
 73. **Öberg K, Eriksson B:** Digestive endocrine tumour management; medical advanced disease. En: Mignon M, Colombel JF: *Recent advances in the pathophysiology and management of inflammatory bowel diseases and digestive endocrine tumors*. París, John Libbey Eurotext, 1990:260–270.
 74. **Åkerström G, Hellman P:** Small bowel neuroendocrine tumors. En: Holzheimer RG, Mannick JA: *Surgical treatment: evidence–based and problem–oriented*. Munich, Zuckschwerdt, 2001.

Tumores del estroma gastrointestinal

Daniel Martín Escobedo Paredes

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEG) son poco frecuentes pero tienen una alta relevancia clínica, dado que representan la neoplasia de origen mesenquimal más frecuente en el tracto digestivo.^{1,2} Los TEG son sarcomas de presentación típicamente subepitelial derivados de las células intersticiales de Cajal.³ Su desarrollo se atribuye en alrededor de 90% de los casos a una mutación *de novo* en el gen c-KIT o en el gen del factor de crecimiento derivado de las plaquetas receptor alfa.⁴

Es fundamental para el gastroenterólogo y el endoscopista conocer la presentación clínica, el abordaje de diagnóstico y el tratamiento de estos tumores, actualmente considerados malignos.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Los reportes internacionales estiman que los TEG tienen una prevalencia de 0.1 a 3% y una incidencia de 6 a 14 casos por 1 000 000 de habitantes por año, lo que representa en EUA alrededor de 5 000 a 6 000 casos anuales y de 1 a 2% de las neoplasias gastrointestinales.⁶⁻⁸ Estas cifras, a pesar de tener un incremento respecto a las décadas previas, pueden estar aún por debajo del número real de casos, debido a que un alto número de personas se mantienen asintomáticas a lo largo

de la vida. Un estudio alemán describió una prevalencia de 22% en los pacientes llevados a autopsia.⁹

El pico de incidencia de los TEG se presenta entre los 60 y los 65 años de edad, y no se han encontrado diferencias en cuanto al sexo. Hasta el momento no se han descrito factores de riesgo ambientales para su desarrollo.¹⁰

FISIOPATOLOGÍA

A finales de la década de 1990 se identificó que las células intersticiales de Cajal son la célula precursora de los TEG.³

La proliferación celular descontrolada de las células intersticiales de Cajal es debida principalmente a una mutación de ganancia en el protooncogén c-KIT.¹¹ La mutación de c-KIT genera una activación constitutiva de la tirosincinasa en 75 a 80% de los TEG. En 10% de los TEG se ha descrito una mutación en el factor de crecimiento derivado de las plaquetas receptor alfa como responsable de la proliferación celular, que activa de igual manera la tirosincinasa y es mutuamente excluyente con la mutación de c-KIT. Hasta 15% de los casos de TEG no tienen una causa genética conocida. Se considera que estas mutaciones ocurren *de novo*, es decir, de forma esporádica; sin embargo, de 1 a 3% de los TEG son de tipo familiar e incluso pueden estar relacionados con otros síndromes (neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Carney-Stratakis).^{1,2,4,12}

A nivel histológico los TEG pueden ser de tipo espinocelular, epitelioides o mixto. Esta variabilidad morfológica hace que el diagnóstico histopatológico se fundamente sobre todo en el uso de inmunohistoquímica. La presencia de CD117 (expresión histológica de c-KIT) o DOG 1 tiene una sensibilidad de 95 y 98%, respectivamente, y son los principales marcadores para diferenciar los TEG de otro tipo de neoplasias estromales originadas sobre todo en el músculo liso⁶ (figura 8-1).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presencia de síntomas suele ser lo que deriva en el diagnóstico de los TEG; no obstante, el uso cada vez más frecuente de estudios de imagen axial (tomografía computarizada, resonancia magnética) y la exploración endoscópica por otras causas han permitido el diagnóstico incidental de estas lesiones en etapas presintomáticas.

Los síntomas que ocasionan los TEG suelen estar en función de su localización y tamaño. Hasta 50% de los TEG se localizan en el estómago, seguidos por 36%

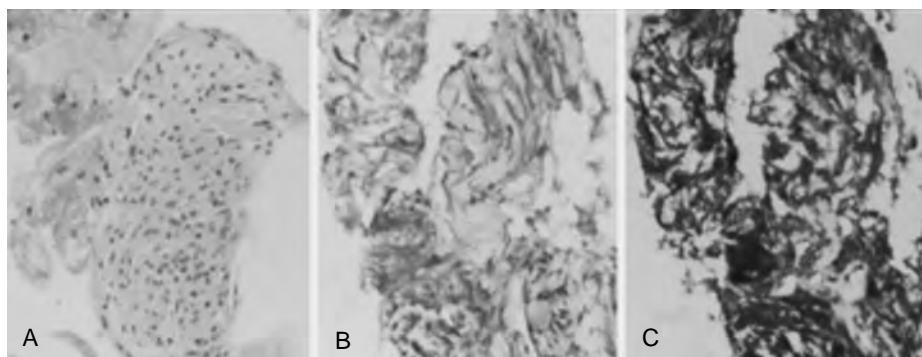


Figura 8-1. **A.** Tinción de hematoxilina eosina en el bloque celular con células de aspecto mesenquimatoso. **B.** Bloque celular con tinción positiva para c-KIT. **C.** Bloque celular con tinción positiva para DOG-1.

en el intestino delgado, 7% en el colon, 5% en el recto y 1% en el esófago. Existen reportes de TEG fuera del tracto digestivo, aunque se trata de casos excepcionales. En promedio, los TEG tienen una dimensión promedio de 6 cm en el momento del diagnóstico, pero pueden ser < 1 cm (micro-TEG) o alcanzar un diámetro cercano a 40 cm.

Las principales manifestaciones suelen ser sangrado secundario a ulceración de la mucosa suprayacente o hacia la cavidad abdominal. El sangrado puede ser lento, de larga duración, y solamente precipitar anemia. Los TEG de gran tamaño pueden causar dolor abdominal o sensación de plenitud por compresión de los órganos adyacentes. También hay casos de obstrucción intestinal por crecimiento intraluminal o intususcepción, principalmente en los TEG localizados en el intestino delgado. Los síntomas a distancia secundarios a metástasis, principalmente en el peritoneo o el hígado, pueden ser la manera de presentación en hasta 20% de los pacientes.^{10,13,14}

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Los TEG se presentan típicamente como lesiones subepiteliales (LSE) en el tracto digestivo. El abordaje diagnóstico conlleva, entonces, el reto de distinguir de forma correcta los TEG de otras LSE.

El diagnóstico diferencial de las LSE es amplio.¹⁵ Las herramientas de diagnóstico se basan en la endoscopia y el ultrasonido endoscópico para la exploración visual y la obtención de tejido cuando ésta se considere necesaria para continuar con el tratamiento del paciente (figura 8-2).

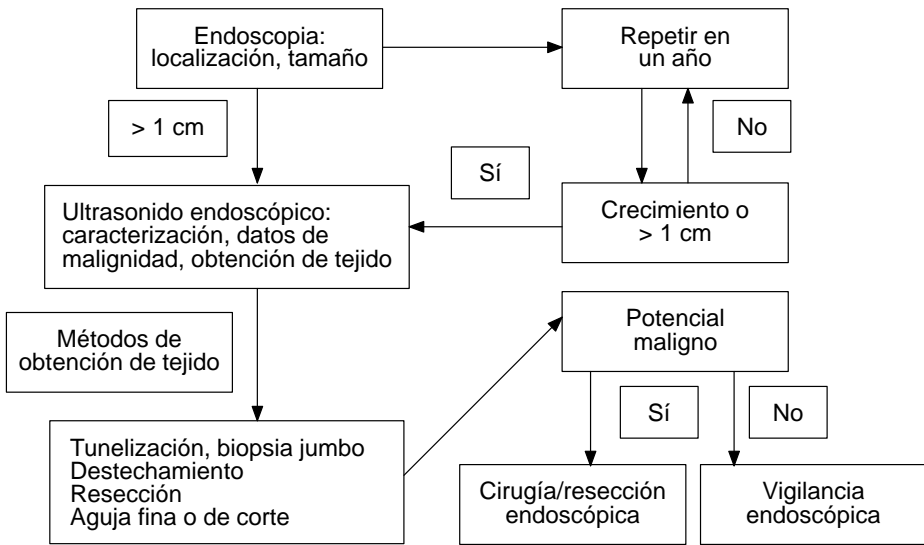


Figura 8–2. Flujograma de manejo del paciente con diagnóstico de lesión subepitelial asintomática.¹⁶

Por ser lesiones que se encuentran debajo de la mucosa, el papel de la endoscopia se encuentra principalmente en la localización anatómica y en el uso de dispositivos que permitan obtener el tejido subyacente (figura 8–3). El uso de pinzas jumbo con una técnica de biopsia sobre biopsia y el destechamiento asistido por cuchillo o asa caliente han sido las principales técnicas utilizadas en estos casos. No obstante, este abordaje se ha visto limitado en términos de sensibilidad en distintos estudios, especialmente al ser comparado con la obtención de biopsias guiadas por ultrasonido endoscópico.

La mejor vía endoscópica para observar algo que se encuentra por debajo del epitelio es, sin duda, el ultrasonido endoscópico (figura 8–4), indicado en lesiones que por endoscopia se estima que miden más de 1 cm. Permite identificar la capa de origen de la lesión, las características internas y su relación con las estructuras adyacentes (cuadro 8–1).

Como se mencionó, la toma de biopsia con aguja de corte guiada por ultrasonido endoscópico es la principal herramienta para obtener tejido de calidad de las LSE. Permite disminuir las complicaciones, como el sangrado, al observar de manera directa la vasculatura subyacente, así como evitar áreas de necrosis o calcificación en el paso de la aguja con el uso de elastografía. El tejido obtenido mediante las agujas de corte puede ser evaluado por un patólogo, además de mantener una arquitectura adecuada para la realización de inmunohistoquímica y mejorar el rendimiento diagnóstico global de la técnica (figuras 8–5 y 8–6). En

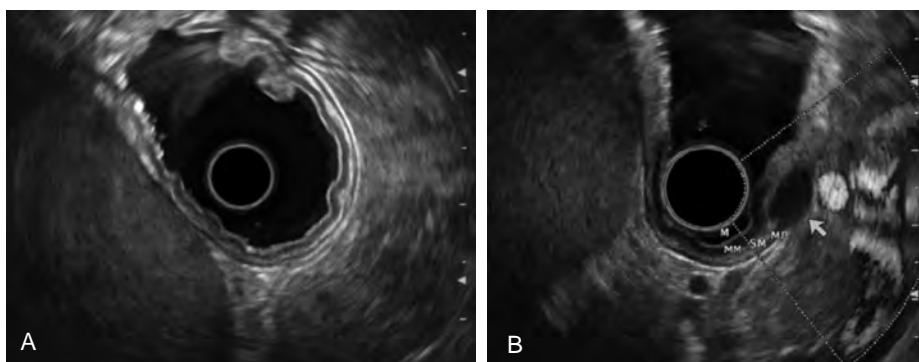
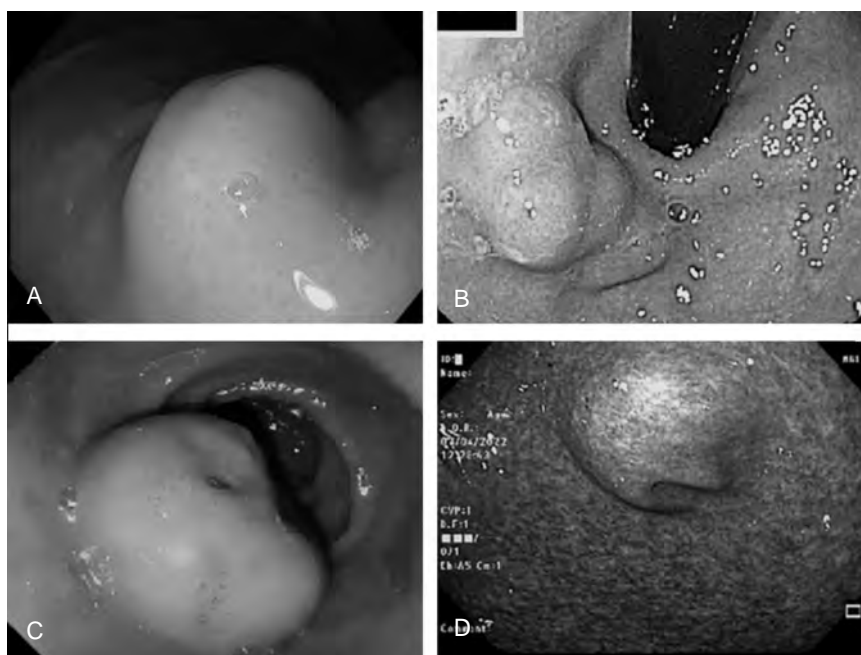


Figura 8-4. **A.** Capas de la pared gástrica evaluadas con ultrasonido endoscópico radial. **B.** Lesión subepitelial hipocogénica originada en la muscular propia del estómago (flecha). M: muscular; MM: muscular de la mucosa; SM: submucosa; MP: muscular propia.

Cuadro 8-1. Características endosonográficas de las lesiones subepiteliales del tracto digestivo¹⁵

Lesión subepitelial	Capa en el UES	Características en el UES
Tumor del estroma gastrointestinal	4 ^a	Oval, redondo, hipoeicoico, homogéneo. Mal pronóstico: > 3 cm, bordes irregulares, áreas quísticas, hipervascular, halo marginal, focos hiperecogénicos
Leiomioma	2 ^a o 4 ^a	Hipoeicoico, homogéneo, algunas veces calcificado
Lipoma	3 ^a	Hipereicoico, márgenes suaves, homogéneo, polipoide
Tumor neuroendocrino	2 ^a o 3 ^a	Oval, redondo, hipoeicoico o isoeicoico, homogéneo, márgenes regulares
Páncreas ectópico	3 ^a (4 ^a)	Hipoeicoico o mixto, umbilicación, estructuras ductales
Schwannoma	3 ^a (4 ^a)	Hipoeicoico, homogéneo, bien delimitado
Linfoma	2 ^a , 3 ^a o 4 ^a	Hipoeicoico
Varices	2 ^a o 3 ^a	Anecoico, serpiginoso, vascular en el Doppler
Tumor de células granulares	2 ^a , 3 ^a o 4 ^a	Hipoeicoico o isoeicoico, homogéneo
Brunneroma	3 ^a	Hipereicoico, márgenes suaves, ducto hipoeicoico dilatado
Tumor glómico	3 ^a o 4 ^a	Hipoeicoico o isoeicoico, márgenes suaves
Metástasis	Cualquiera	Heterogéneo o hipoeicoico

UES: ultrasonido endoscópico.

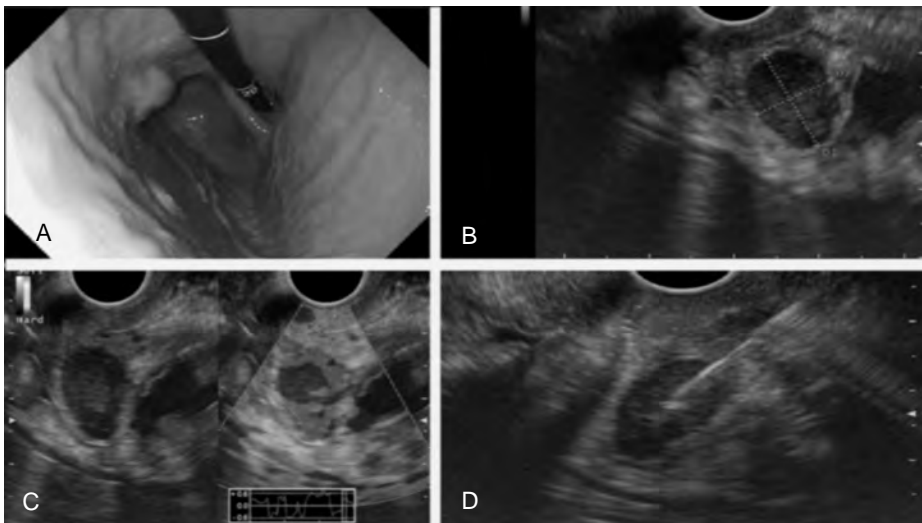


Figura 8-5. **A.** Lesiones subepiteliales (LSE) en el fondo gástrico. **B.** LSE de 14 x 10 mm hipoeicogénica y dependiente de la muscular propia de estómago. **C.** Apariencia firme de la LSE en la evaluación con elastografía. **D.** Toma de biopsia con aguja de corte guiada con ultrasonido endoscópico.

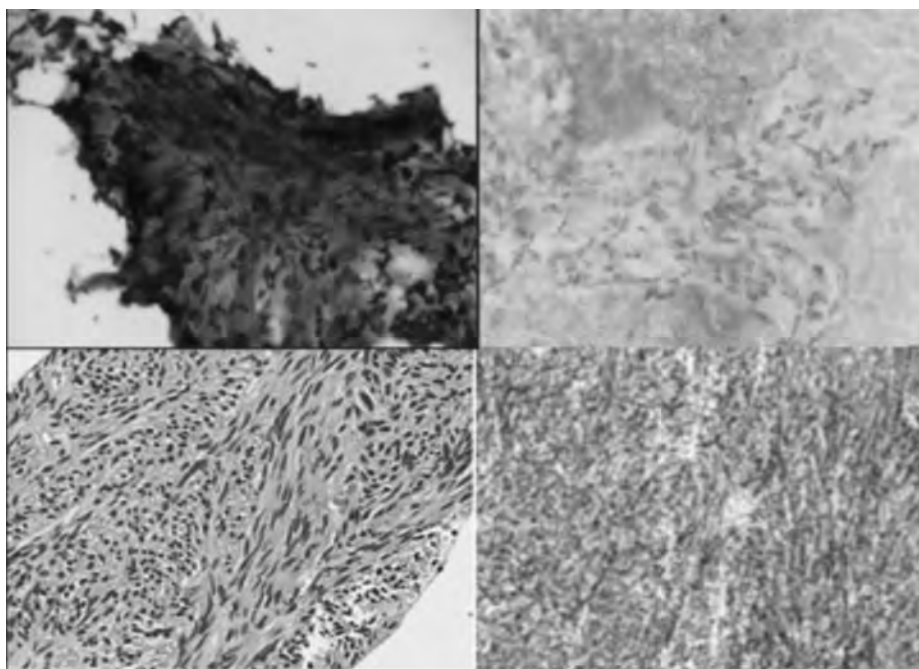


Figura 8–6. **A.** Tinción hemacolor. **B.** Papanicolaou de una muestra obtenida de una lesión subepitelial con aguja de corte de 22 G guiada mediante ultrasonido endoscópico. **C.** Bloque celular con resultado positivo para células de aspecto fusiforme en hematoxilina y eosina con inmunohistoquímica positiva para CD117. **D.** Diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal.

el cuadro 8–2 se reporta el desempeño diagnóstico de la toma de biopsia con aguja guiada con ultrasonido endoscópico y de las técnicas estándar de toma por endoscopia.

Cuadro 8–2. Rendimiento diagnóstico de las técnicas para la toma de biopsia de lesiones subepiteliales mediante endoscopia y ultrasonido endoscópico

Técnica para toma de biopsia	Rendimiento diagnóstico
Biopsia con aguja de corte guiada por UES	De 88 a 94%
Biopsia con aguja de aspiración guiada por UES	De 80 a 93%
Destechamiento con cuchillo	De 85 a 94% (en especial en LSE < 20 mm)
Biopsia sobre biopsia con pinza jumbo	De 17 a 59%
Biopsia con pinza estándar	40%

UES: ultrasonido endoscópico; LSE: lesiones subepiteliales.^{6,17–20}

TRATAMIENTO

Una vez que se hace el diagnóstico y se realiza una adecuada estadificación, los pacientes con TEG localizados pueden seguir una estrategia de vigilancia o resección con o sin quimioterapia (inhibidores de la tirosincinasa: imatinib, sunitinib, ripretinib, avapritinib).

Tradicionalmente se ha considerado que los TEG < 2 cm en el estómago sin datos de mal pronóstico en el ultrasonido endoscópico (bordes irregulares, calcificaciones, áreas quísticas) pueden entrar en un protocolo de vigilancia cada 12 meses e ir a resección en caso de presentar crecimiento y datos de mal pronóstico; sin embargo, esto puede cambiar en el futuro cercano, debido al cambio de paradigma que considera que todos los TEG son malignos independientemente de su tamaño.

Los TEG fuera del estómago siempre van a resección, debido a que tienen un comportamiento más agresivo.^{4,6,14,21,22}

Actualmente la resección quirúrgica continúa siendo el tratamiento de elección en los tumores sintomáticos o > 2 cm; no obstante, las técnicas de disección endoscópica han ido ocupando un espacio cada vez mayor, especialmente en los pacientes no candidatos a cirugía por sus condiciones físicas y con tumores menores de 5 cm^{18,23,24} (figura 8–7). Las técnicas de resección endoscópica presentan distintas tasas de éxito, complicaciones y recurrencia, y consisten primordialmente en el uso de banda elástica, disección submucosa, resección de espesor total asistida por clip, resección mediante tunelización submucosa o cirugía cooperativa con laparoscopia²⁴ (cuadro 8–3).

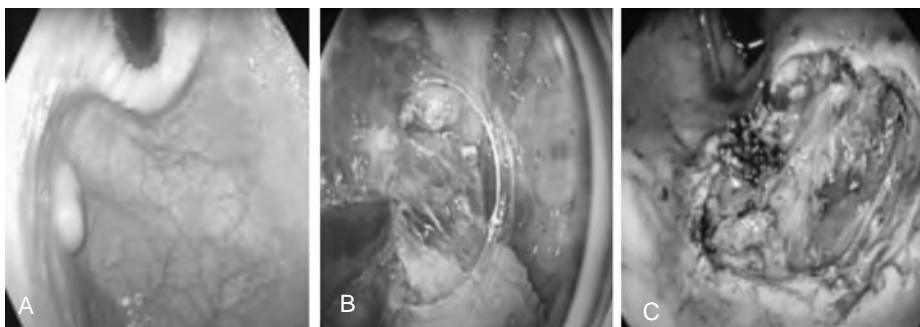


Figura 8–7. Disección endoscópica de la submucosa asistida por laparoscopia en tumores del estroma gastrointestinal del fondo gástrico. **A.** LSE de 2 cm localizada en el fondo gástrico. **B.** Disección con cuchillo asistida con capuchón plástico. **C.** Imagen final del lecho de disección sin ruptura ni perforación.

Cuadro 8–3. Desempeño técnico y clínico de distintas técnicas de resección endoscópica en los tumores del estroma gastrointestinal

Método	Tiempo de resección (min)	Diámetro (mm)	Resección completa (%)	Tipo de complicaciones	Recurrencia (%)
REB	–	De 8 a 9.2	De 96 a 100	Sangrado, perforación	De 0 a 3.4%
DES	De 46 a 70	De 15 a 27	100	Sangrado, perforación	0
RET	De 41 a 271	De 20 a 28	100	Perforación	0
TES	De 41 a 79	De 14 a 23	100	Neumoperitoneo, neumotórax, infecciones	0
REAL	De 86 a 253	De 12 a 49	100	Absceso, fuga	0

DES: disección endoscópica de la submucosa; REB: resección endoscópica con banda; RET: resección de espesor total; TES: tunelización endoscópica de la submucosa; REAL: resección endoscópica asistida por laparoscopia²⁴

Tras la resección de un TEG es importante determinar su riesgo de recurrencia, el cual depende de la localización, el tamaño, la presencia de ruptura transquirúrgica y el índice de mitosis en la pieza de patología^{1,6,13} (cuadro 8–4).

La combinación con quimioterapia se fundamenta en este riesgo de recurrencia. Los detalles del tratamiento oncológico se escapan de los fines de esta revisión, por lo que en la figura 8–8 se establece el manejo general de estos pacientes.

En caso de una resección R0 exitosa el paciente puede formar parte de un seguimiento, el cual tiene el objetivo de detectar las recurrencias de manera temprana. El seguimiento depende del riesgo y en general se realiza mediante tomografía cada cuatro a seis meses en los pacientes con riesgo alto y cada 6 a 12 meses

Cuadro 8–4. Riesgo de recurrencia modificado por los National Institutes of Health¹³

Riesgo de recurrencia	Localización	Tamaño (cm)	Índice de mitosis (CAP)
Muy bajo	Cualquiera	< 2	< 5/50
Bajo	Cualquiera	De 2.1 a 5	< 5/50
Intermedio	Estómago	< 5	De 6 a 10/50
Alto	Estómago	De 5.1 a 10	< 5/50
Muy alto	Perforado	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquiera	> 5	> 5/50
	Cualquiera	> 10	Cualquiera
	Cualquiera	Cualquiera	> 10/50
	Fuera del estómago	De 2.1 a 5	> 5/50
	Fuera del estómago	De 5.1 a 10	< 5/50

CAP: campo de alto poder.

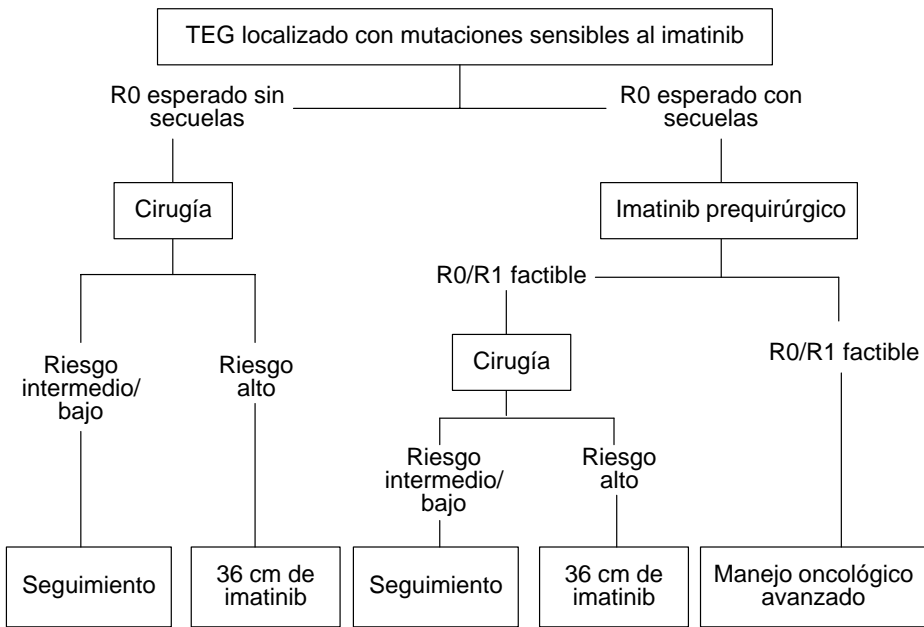


Figura 8–8. Flujograma de manejo de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (TEG) localizado que son candidatos a tratamiento curativo.²²

en los pacientes con riesgo intermedio o bajo. Las recurrencias se presentan rara vez después de los 10 años.^{6,22}

En conclusión, se puede decir que los TEG son la principal neoplasia maligna mesenquimal del tracto digestivo y se localizan primordialmente a nivel gástrico. La mejor herramienta para su caracterización y diagnóstico es el ultrasonido endoscópico con toma de biopsia. Su resección, sea quirúrgica o endoscópica en casos seleccionados, puede ser curativa en etapas localizadas; el uso de inhibidores de la tirosinasa mejora considerablemente la sobrevida de los pacientes con TEG no reseccables o con enfermedad metastásica.

REFERENCIAS

1. **Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M:** Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):22.
2. **Ahmed M:** Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Clin Cases* 2020;8(15):3142–3155.
3. **Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis KJM:** Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152(5):1259–1269.

4. **Mantese G:** Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35(6):555–559.
5. **Choi JH, Ro JY:** The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: selected changes and new entities. *Adv Anat Pathol* 2021;28(1):44–58.
6. **Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y:** Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2018;24(26):2806–2817.
7. **Kelly CM, Gutiérrez SL, Chi P:** The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):2.
8. **El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H:** Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review. *J Cancer Res Ther* 2017;13(6):889–900.
9. **Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F et al.:** Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31(1):113–120.
10. **Von Mehren M, Joensuu H:** Gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(2):136–143.
11. **Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al.:** Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577–580.
12. **Schaefer IM, Mariño EA, Fletcher JA:** What is new in gastrointestinal stromal tumor? *Adv Anat Pathol* 2017;24(5):259–267.
13. **Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM et al.:** Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(1):144–154.
14. **Gheorghe M, Predescu D, Iosif C, Ardeleanu C, Băcanu F et al.:** Clinical and therapeutic considerations of GIST. *J Med Life* 2014;7(2):139–149.
15. **Fujita A, Ryozaawa S, Mizuide M, Tanisaka Y, Ogawa T et al.:** Diagnosis of pancreatic solid lesions, subepithelial lesions, and lymph nodes using endoscopic ultrasound. *J Clin Med* 2021;10(5):1076.
16. **Menon L, Buscaglia JM:** Endoscopic approach to subepithelial lesions. *Therap Adv Gastroenterol* 2014;7(3):123–130.
17. **Facciorusso A, Sunny SP, del Prete V, Antonino M, Muscatiello N:** Comparison between fine-needle biopsy and fine-needle aspiration for EUS-guided sampling of subepithelial lesions: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020;91(1):14–22.
18. **Kida M, Kawaguchi Y, Miyata E et al.:** Endoscopic ultrasonography diagnosis of subepithelial lesions. *Dig Endosc* 2017;29(4):431–443.
19. **Minoda Y, Chinen T, Osoegawa T et al.:** Superiority of mucosal incision-assisted biopsy over ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in diagnosing small gastric subepithelial lesions: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterol* 2020;20(1):19.
20. **Faulx AL, Kothari S et al.,** Standards of Practice Committee: The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2017;85(6):1117–1132.
21. **Cho JW,** Korean ESD Study Group: Current guidelines in the management of upper gastrointestinal subepithelial tumors. *Clin Endosc* 2016;49(3):235–240.
22. **ESMO/European Sarcoma Network Working Group:** Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii21–iii26.
23. **Kim SY, Kim KO:** Endoscopic treatment of subepithelial tumors. *Clin Endosc* 2018;51(1):19–27.
24. **Tan Y, Tan L, Lu J, Huo J, Liu D:** Endoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:115.

Cáncer de colon y recto

*Érika Ruiz García, Javier Melchor Ruan, Silvia Allende Pérez,
Horacio Astudillo de la Vega*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto (CCR) es el tercer cáncer más común en los hombres y el segundo más común en las mujeres, con aproximadamente 1.9 millones de casos nuevos y 0.9 millones de muertes en 2020 en todo el mundo. Esta neoplasia representa cerca de 10% de todos los cánceres y es la segunda causa más común de muerte por cáncer.¹

Sin embargo, mientras en los últimos años la incidencia de CCR en EUA ha descendido 2.4% anual (debido a exitosos programas de tamizaje), en Latinoamérica ha ido en aumento.² Esto se debe principalmente a los cambios demográficos, como el incremento en la esperanza de vida, los cambios de estilo de vida, los patrones alimentarios y otros factores, como la baja tasa de tamizaje. La Organización Mundial de la Salud ha pronosticado que para 2030 la incidencia de CCR en el continente americano crecerá 60%, con un total de 396 000 nuevos casos por año. Más preocupante aún es que la anterior situación se verá reflejada sobre todo en Latinoamérica, como consecuencia de los pocos programas de tamizaje y de la baja educación y participación de la población general. Los reportes mencionan que hasta 38% de los adultos mayores de 50 años de edad nunca se han realizado una sigmoidoscopia y hasta 79% nunca se han realizado una prueba de sangre oculta en heces.³

Por otro lado, aunque los países industrializados tienen una baja tasa de diagnóstico del CCR metastásico (CCRm) (entre 20 y 30%), se sabe que hasta 50%

de los pacientes con enfermedad localizada eventualmente desarrollan metástasis, la cual es más frecuente a niveles hepático, pulmonar y del retroperitoneo.

Es importante recalcar que el pronóstico de los pacientes con CCRm mejoró significativamente en las pasadas décadas, como consecuencia del entendimiento de la biología tumoral, la genómica, la introducción de terapias más eficaces —como las dirigidas hacia blancos moleculares—, la implementación de equipos multidisciplinarios y las nuevas tecnologías, como la biopsia líquida, que en tiempo real permite entender desde la heterogeneidad intratumoral hasta cómo la evolución tumoral contribuye a la falla del tratamiento oncológico.

Sin duda, aún hoy en día el manejo del CCR sigue siendo un reto de salud pública en términos de tamizaje, diagnóstico oportuno, morbilidad, mortalidad y tratamientos.

CÁNCER DE COLON Y RECTO, Y LA EDAD

La edad promedio para tener CCR suele ser de 68 años.⁴ Sin embargo, desde mediados de la década de 1980 se ha observado un incremento de esta neoplasia en la gente joven (menores de 50 años de edad). Esta entidad clínica ha sido denominada cáncer de colon y recto de comienzo temprano. EUA reporta que de 1995 a 2016 la incidencia en esta población específica se incrementó hasta en 44% por año.¹ Aunado a ello, se ha estipulado que la gente nacida en la década de 1990 tiene el doble de riesgo de padecer CCR, en comparación con los nacidos en 1950.⁵

Entre las características que distinguen al cáncer de colon y recto de comienzo temprano (en comparación con el CCR en los mayores de 65 años de edad) están la mayor predisposición de tumores rectales (37 vs. 23%, respectivamente)⁶ y hasta 2.5% más casos en etapas localmente avanzadas o metastásicas a consecuencia de un diagnóstico tardío.⁷

Tratamiento

El plan de tratamiento deberá ser discutido por un equipo médico multidisciplinario que incluya oncólogo quirúrgico, oncólogo médico, radiooncólogo, radiólogo intervencionista, patólogo y algunos otros especialistas, como el médico en cuidados paliativos, el genetista, el nutriólogo y el psicólogo entre otros, pues esto garantiza un mejor resultado para el paciente (figura 9–1).

Para el diagnóstico y el estadiaje del CCR son indispensables la colonoscopia con biopsia, la tomografía axial computarizada de tórax–abdomen, la imagen de

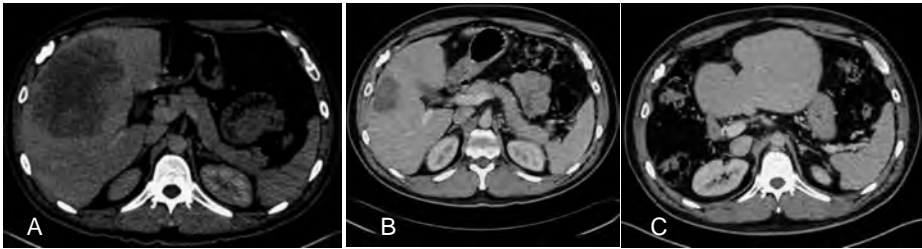


Figura 9–1. Manejo multidisciplinario de un hombre de 63 años de edad. **A.** Estudio basal (2013): adenocarcinoma del sigmoide en etapa clínica IV (actividad tumoral hepática) G2, genes RAS/BRAF no mutado, antígeno carcinoembrionario de 10.8 ng/mL. **B.** Respuesta al tratamiento con quimioterapia (previamente se realizó sigmoidectomía y después de ella radiofrecuencia del segmento IV, embolización de la vena porta y hepatectomía derecha). **C.** Estudio de seguimiento (2022) a 136 meses de vigilancia continua sin datos de actividad tumoral.

resonancia magnética pélvica (en el cáncer de recto), la determinación de antígeno carcinoembrionario y en casos seleccionados la tomografía por emisión de positrones.

Actualmente se utiliza la clasificación del *American Joint Committee on Cancer*, octava revisión, para determinar la etapa, pues describe desde un cáncer *in situ* (que corresponde a la etapa 0) hasta una etapa avanzada IV, la cual se subdivide en M1a: metástasis a un órgano sin evidencia de metástasis peritoneales; M1b: metástasis a dos o más órganos sin evidencia de metástasis peritoneales; y M1c metástasis a la superficie peritoneal con o sin otro órgano involucrado.

Existen diferencias significativas en el manejo del cáncer de colon y recto no-metastásico, las cuales se describen a continuación.

CÁNCER DE COLON NO METASTÁSICO⁸

En caso de enfermedad localizada el tumor será resecado. La cirugía curativa consiste en colectomía y resección de al menos 12 ganglios. Para los tumores T1 la escisión local por endoscopia puede ser discutida. El reporte de patología deberá mencionar el grado de profundidad de la infiltración de la pared intestinal (pT), el número de ganglios con metástasis (pN), el grado de diferenciación, la presencia o ausencia de la invasión linfovascular y perineural, y la presencia o ausencia de inestabilidad microsatelesital (IMS).

Si se trata de una etapa clínica I, la supervivencia global a cinco años será > 90% y no se recomienda la quimioterapia adyuvante.

La supervivencia global a cinco años de la etapa clínica II oscila entre 85.5 y 67.8%. Esta etapa se divide en los subgrupos de bajo, intermedio y alto riesgos (de acuerdo con la presencia de factores de mal pronóstico, como invasión linfática, perineural o vascular, grado 3, obstrucción tumoral o elevación del antígeno carcinoembrionario prequirúrgico > 5 ng/mL y presencia o ausencia de inestabilidad microsatelital). Recibirán quimioterapia adyuvante únicamente los pacientes del grupo de riesgo intermedio y alto, buscando disminuir la posibilidad de recaída (que va de 10 a 20%). Por el contrario, todos los pacientes en etapa III (la cual se caracteriza por presentar metástasis en ganglios linfáticos) recibirán quimioterapia adyuvante, buscando reducir las probabilidades de recaída, que se puede presentar entre 40 y 50% de los casos. La etapa III tiene una supervivencia global a cinco años que varía entre 85.5 y 48%. La duración de la quimioterapia dependerá del esquema utilizado (CAPEOX vs. FOLFOX), de las características del paciente (estado funcional, edad) y de las comorbilidades (debido a la principal toxicidad del oxaliplatino, la cual es neuropatía), por lo que la duración irá de tres a seis meses. Por otro lado, la quimioterapia deberá comenzar dentro de ocho semanas después de la cirugía.

CÁNCER DE RECTO NO METASTÁSICO^{9,10}

La imagen de resonancia magnética pélvica ayudará a un mejor estadiaje, pues es capaz de definir el compromiso de la fascia mesorrectal, el peritoneo, la disección extramural > 5 mm, la invasión venosa, el involucro ganglionar (extra) mesorrectal y la invasión a otras estructuras. Por otro lado, el ultrasonido endorrectal puede ayudar a determinar el tamaño tumoral, particularmente en los tumores tempranos, por lo que tiene limitaciones en los tumores del tercio superior y los estenóticos.

En líneas generales, se puede decir que el cáncer de recto no metastásico se agrupa en tres: grupo uno (T1–T2/T3 < 5 mm, N0/N1, resección del margen circunferencial previsto [negativo]); grupo dos (T3 ≥ 5 mm/T4, N2, resección del margen circunferencial previsto [negativo]), y grupo tres, con resección del margen circunferencial previsto positivo. El tratamiento inicial está en función del grupo. Básicamente se puede decir que en el grupo 1 se recomienda cirugía inicial a través de una escisión total de mesorrecto. En el grupo 2 se aconseja radioterapia de curso corto o quimiorradioterapia (QT/RT) concomitante preoperatoria seguida de cirugía. En el grupo 3 la QT/RT es esencial.

Se destaca que en la actualidad se siguen modificando los protocolos de tratamiento, buscando aumentar la sobrevida libre de recaída y la sobrevida global, sin perder de vista el mantenimiento de la calidad de vida del paciente. Reciente-

mente se observó que cuando se agrega a la QT/RT una quimioterapia (QT) de inducción o de consolidación (es decir, cuando se utiliza la combinación de dos medicamentos de quimioterapia antes o después de la QT/RT) aumenta la reducción del tumor y de la tasa de respuesta patológica completa, y hay más posibilidades de preservación del esfínter (este protocolo se denomina TNT: *Total Neoadjuvant Treatment*), además de incrementar la sobrevida libre de recaída. Por otro lado, tras la utilización de la QT y la radioterapia en ciertas circunstancias algunos pacientes pueden alcanzar la respuesta patológica completa y no ameritar un tratamiento quirúrgico, sino que son susceptibles de vigilancia (protocolo *Watch & Wait*). Asimismo, hay diferentes protocolos de radioterapia: el de curso largo, en el que se administran 50.4 Gy (en 28 fracciones y que suele darse de manera concomitante con quimioterapia, QT/RT) vs. el de curso corto, en el que se administran 25 Gy en cinco fracciones (y no se da QT).

Más aún, hace sólo tres meses se publicó un estudio que demostró 100% de respuestas clínicas y patológicas completas en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado con inestabilidad microsatelital alta, tratados únicamente con inmunoterapia (no hubo necesidad de utilizar QT/RT y cirugía).¹¹

CÁNCER DE COLON Y RECTO METASTÁSICO¹²

Es importante mencionar que no todos los pacientes con cáncer de colon y recto avanzado tendrán un mal pronóstico. Este dependerá de la localización de la metástasis (hígado, pulmón, carcinomatosis, etc.), si se trata de enfermedad oligometastásica o no, del estado funcional del paciente (de acuerdo con la escala del *East Cooperative Oncology Group*) y del comportamiento biológico de la enfermedad de acuerdo con los genes *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *IMS*, *Her2neu* y *NTRK*.

Por ello el objetivo del tratamiento puede tener diferentes intenciones. La citoreducción permitirá la resección o la ablación de las metástasis (en esta última se puede utilizar quimioembolización o radioembolización, radioterapia estereotáctica, quimioterapia intraarterial, radiofrecuencia o ablación por microondas). También se puede buscar sólo la paliación de síntomas o el control de la enfermedad, retrasando así la progresión clínica y tumoral.

En términos generales, la sobrevida global media de los pacientes con CCRm es > 30 meses (ante *KRAS/NRAS* no mutado), pero disminuye a 25 o 28 meses ante la presencia de mutaciones en *KRAS/NRAS*.

Un escenario de buen pronóstico es que la enfermedad metastásica sea reseccable de inicio; en caso opuesto se empleará el tratamiento sistémico basado en biomarcadores moleculares, en busca de la mejor terapia para la reducción tumoral y la resección radical de la enfermedad, pues ésta es la que puede curar a largo

plazo. La supervivencia a cinco años para los pacientes con metástasis llevados a cirugía de inicio oscila entre 20 y 50% vs. < 10% para los que no recibieron resección.

Selección del tratamiento sistémico en el cáncer colorrectal metastásico: de la quimioterapia a la medicina personalizada

Los fármacos de quimioterapia aprobados para el tratamiento del CRCm son el 5-fluorouracilo, la capecitabina, el oxaliplatino, el irinotecán y la trifluridina/tipiracilo; las terapias de blanco molecular consisten en antiangiogénicos (como el bevacizumab, el aflibercept y el ramucirumab), antirreceptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) (como panitumumab y cetuximab) e inhibidores de la tirosinasa (como regorafenib y encorafenib); el dostarlimab, el pembrolizumab, el nivolumab y el ipilimumab forman parte de la inmunoterapia. Los fármacos mencionados se pueden utilizar solos o en combinación doble o triple, según el caso. Asimismo, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente y de la respuesta, un paciente puede recibir hasta más de tres líneas de tratamiento.

La medicina de precisión (o personalizada) busca identificar genes o proteínas específicos del cáncer que contribuyen al crecimiento y la supervivencia del cáncer.

La familia del EGFR y sus vías de señalización intracelular siguen representando la piedra angular más relevante para el tratamiento molecular específico del CCRm. El EGFR (o HER1) tiene actividad enzimática de tirosinasa, la cual se activa a través de ligandos como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformante alfa, la anfirregulina y la epirregulina. La homodimerización o heterodimerización del receptor desencadena la fosforilación de residuos de tirosina específicos, activando una cascada de señalización intracelular compleja, incluyendo las vías RAS–RAF–MEK–MAPK y PTEN–PI3K–AKT–mTOR, que regulan la proliferación de células tumorales, la supervivencia, la invasión, la diseminación metastásica y la angiogénesis inducida por el tumor.

La familia RAS comprende tres diferentes genes: *KRAS*, *NRAS* y *HRAS*. Las mutaciones en cualquiera de ellos condicionan una activación constitutiva de RAS, promoviendo la tumorigénesis y modulando el microambiente tumoral al inducir el escape inmunitario y la progresión del cáncer.

Aproximadamente 40% de los CCRm tienen mutaciones en *KRAS*, las cuales son más frecuentes en el exón 2 (codones 12 y 13), el exón 3 (codones 59 y 61) y el exón 4 (codones 117 y 146); en contraste, las mutaciones de *NRAS* son raras (< 10%).

Otras alteraciones que pueden presentar los pacientes con CCRm son las mutaciones de *BRAF* (con una frecuencia de 10 a 15%), que provocan la activación constitutiva de la vía de señalización de la proteincinasa activada por mitógeno, confiriendo una alta agresividad clínica y una supervivencia deficiente. Incluso algunas mutaciones están muy asociadas a ciertos parámetros clínicos, como la edad avanzada, el sexo femenino, el tumor del colon proximal, la diseminación metastásica peritoneal y hepática, y la estirpe histológica mucinosa o pobremente diferenciada (mutación *BRAFV600E*). También se puede presentar sobreexpresión de la proteína HER2, debido a la amplificación del gen (esto ocurre en alrededor de 3% de los CCRm que, de acuerdo con algunas publicaciones, puede conferir resistencia a los agentes anti-EGFR). Otras importantes alteraciones genéticas incluyen los genes de fusión del receptor tirosincinasa, como *ALK*, *ROS1* y *NTRK*, que aunque tienen una baja prevalencia (0.2 a 2.4%) existen terapias dirigidas con excelentes respuestas.

La presencia de inestabilidad microsatelital alta o dMMR en el CCRm se aprecia en 5% de los casos. La característica de estos tumores es que muestran alteraciones en los mecanismos de reparación del DNA, provocando una acumulación de errores en la replicación de éste, facilitando inserciones o deleciones, y generando una gran cantidad de neoantígenos. La terapia inmunitaria basada en anticuerpos monoclonales PD-L1 activa la respuesta inmunitaria, produciendo una gran actividad antitumoral.

Antes de iniciar cualquier tratamiento sistémico en un paciente con CCRm, éste deberá contar con la determinación (a través de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o de secuenciación de siguiente generación) de *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *IMS*, *Her2neu* y *NTRK*, para así poder planear una exitosa terapia personalizada.

BIOPSIA LÍQUIDA

La biopsia líquida es capaz de detectar la presencia de DNA libre circulante (el cual proviene de la necrosis de células no tumorales) como el DNA tumoral circulante en cualquier fluido corporal (como sangre, saliva, orina, heces, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y líquido ascítico). Con la nuevas plataformas tecnológicas se ha identificado DNA tumoral circulante en etapas tanto tempranas como avanzadas dentro de los diversos tumores sólidos, aunque las tasas de detección varían entre las diversas neoplasias e incluso entre las histologías.

En el contexto del CCR, la biopsia líquida permite evaluar en tiempo real las anomalías genómicas específicas del tumor (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *IMS*, *Her2neu* y *NTRK*), como la mutabilidad celular y adaptativa (ante la presión que ejercen los fármacos), así como la supervivencia de las células tumorales.

Es decir, el análisis de la biopsia líquida puede ayudar a la detección de enfermedad mínima residual (enfermedad micrometastásica persistente después de un tratamiento definitivo que no es detectable a través de las imágenes convencionales) y en el seguimiento de los pacientes en vigilancia (la detección temprana de una recaída y la intervención oportuna con un tratamiento local o sistémico en busca de mejorar la sobrevida). También ayuda a determinar el perfil molecular para la selección de un tratamiento dirigido y el monitoreo de su eficacia, a identificar la aparición de resistencia secundaria e incluso a reconocer a los pacientes en los que se pueden reintroducir los medicamentos utilizados previamente.¹³

Se puede decir que la biopsia líquida tiene un gran potencial en el manejo del CRC. Su uso práctico en este momento está, sin duda, en el contexto metastásico, en comparación con un escenario temprano o de tamizaje, el cual aún está en proceso de investigación.

CUIDADOS PALIATIVOS

No hay que olvidar que algunos de los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica presentan dolor, sangrado, perforación u obstrucción, además de síntomas emocionales por la alteración de la imagen corporal, la dificultad para el cuidado de las ostomías y la pérdida de la pareja, que conducen a un deterioro significativo de la calidad de vida, por lo que la estrategia terapéutica más efectiva para el abordaje en ocasiones es compleja.

Es importante que en el manejo multidisciplinario se incluya al equipo de cuidados paliativos, pues de manera conjunta previenen y alivian el sufrimiento mediante la identificación precoz, la evaluación impecable y el tratamiento del dolor y otros síntomas angustiantes de orden físico, psicológico, social y espiritual bajo la filosofía de afirmar la vida y considerar la muerte como un proceso normal, ofreciéndole al paciente un sistema de apoyo para que esté lo más activamente posible educando a la familia para lo que esté por venir.

Aunque muchos pacientes con cáncer colorrectal avanzado pueden morir por las complicaciones de la progresión de la enfermedad, hay que recordar que el propósito del tratamiento paliativo es brindar alivio de los síntomas locales y sistémicos, y más. En la actualidad se recomienda que estos cuidados sean implementados desde un inicio y no al final de la vida, evitando así un sufrimiento innecesario al paciente durante todo el curso de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Goding SA, Fedewa SA, Butterly LF *et al.*: Colorectal cancer sta-

- tistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(3):145–164.
2. **Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A:** Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16–27.
 3. **Cossu G, Saba L, Minerba L, Mascacchi M:** Colorectal cancer screening: the role of psychological, social and background factors in decision-making process. *Clin Pract Epidemiol Mental Health* 2018;14(2018):63–69.
 4. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results Program: *SEER stat facts: colorectal cancer*.
 5. **Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J et al.:** Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974–2013. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(8):djjw322.
 6. **Kasi PM, Shahjehan F, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT et al.:** Rising proportion of young individuals with rectal and colon cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18(1):e87–e95.
 7. **Scott RB, Rangel LE, Osler TM, Hyman NH:** Rectal cancer in patients under the age of 50 years: the delayed diagnosis. *Am J Surg* 2016;211(6):1014–1018.
 8. **Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R et al.:** Localized colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291–1305.
 9. **Glynn JR, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C et al.:** Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22–iv40.
 10. **Wo JY, Anker CJ, Ashman JB, Bhadkamkar NA, Bradfield L et al.:** Radiation therapy for rectal cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2021;11(1):13–25.
 11. **Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J et al.:** PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022;386(25):2363–2376.
 12. **Ciardello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J et al.:** Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2022;72(4):372–401.
 13. **Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, Atreya C, Benson AB III et al.:** ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal–Anal Task Forces whitepaper. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(12):757–770.

Hepatocarcinoma

Laura E. Cisneros Garza

DEFINICIÓN

El hepatocarcinoma es el tumor hepático primario más frecuente que ocurre en 80% de los casos ligado a cirrosis y ocupa el sexto lugar en la incidencia anual de cáncer y el cuarto lugar en la mortalidad por cáncer. Es el segundo tumor maligno más letal, cuyo pronóstico está ligado a la detección temprana.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos ocurren en los países en desarrollo, pero su incidencia aumenta en los países occidentales debido a cirrosis por hepatitis B y C, y a esteatohepatitis no alcohólica.^{1,2}

De acuerdo con GLOBOCAN 2018, la prevalencia de cáncer en México varía de 138.3 a 183.8/100 000 habitantes. El número de nuevos casos de carcinoma hepatocelular (CHC) en ambos sexos y en todas las edades a nivel mundial es de 841 080 (4.7%) y el número de muertes por CHC en 2018 fue de 781 631 casos por 100 000 habitantes (8.2%). En la región de Latinoamérica, de la cual forma parte México, se habla de una incidencia de 4.6% y de una mortalidad de 36 436 casos (4.7%) en ambos sexos.³

Los rangos de incidencia a nivel mundial son de 6.7/100 000 hombres y de 6.0/100 000 mujeres; en las estadísticas de GLOBOCAN 2012 el único país que

tenía una relación de 1:1 en ambos sexos fue México.^{4,5} El país ocupa el noveno lugar en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas, con una distribución semejante en ambos sexos. En relación con la mortalidad, ocupa el tercer lugar en las mujeres y el cuarto en los hombres.⁶

Existe un estudio reciente realizado por el Instituto de Salud Pública que examina la tendencia general por sexo y el estado de mortalidad por cáncer hepático en México, y ha mostrado que, aunque la mortalidad por cáncer hepático pareciera ir en descenso, hay una variación regional en las tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por estado: 3.34 en Aguascalientes y otros estados del sur, 7.96 en Chiapas, 76.949 en Veracruz, 7.24 en Yucatán y 7.05 en Tabasco por cada 100 000 habitantes. Otro dato importante es que la incidencia va de 1.1 a 1 en hombres/mujeres⁷ (figuras 10–1 y 10–2).

En el resto del mundo predomina el CHC en el sexo masculino, lo cual pareciera ser debido a la mayor prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en el sexo femenino; actualmente se está realizando un estudio multicéntrico acerca de la influencia de la mutación de la aflatoxina B1 apoyado por los Institutos Nacionales de Salud de EUA.

En cuanto a la epidemiología del CHC en México, existe un estudio observacional, transversal y retrospectivo llevado a cabo de enero de 2008 a abril de 2014 que muestra una población de 148 pacientes con carcinoma hepatocelular en dos hospitales mexicanos de tercer nivel: en la Unidad Médica de Alta Especialidad



Figura 10–1. Tasa de mortalidad por cada 100 000 casos de cáncer hepático ajustada a la edad (todas las edades), por estado en México, de 2014 a 2018. Tomado de la referencia 7.

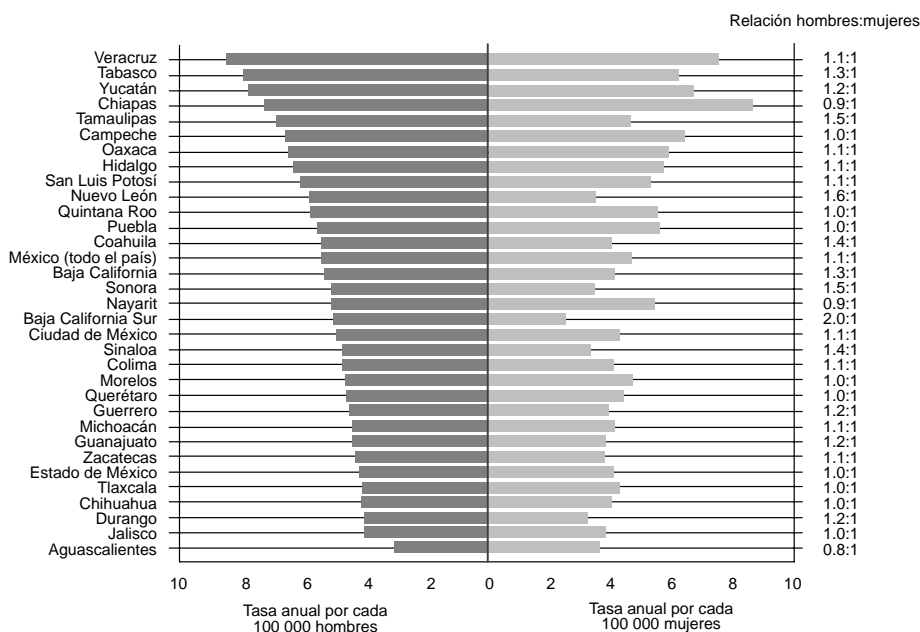


Figura 10–2. Tasa de mortalidad por cáncer hepático en los sexos masculino y femenino ajustada a la edad (todas las edades), por estado en México, de 2014 a 2018. Tomada de la referencia 7.

Nº 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León (norte de México) y en el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM, Toluca, Estado de México) (centro de México). La información epidemiológica incluyó la etiología de la enfermedad hepática subyacente, el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y el estadio del CHC de acuerdo con la clasificación *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC). La vigilancia consistió en imágenes por ultrasonido del hígado obtenidas cada 6 a 12 meses. Se midieron los niveles de alfafetoproteína (AFP) en el momento del diagnóstico y se registró la supervivencia de cada grupo, encontrando en una muestra de 148 pacientes que 98 (66.2%) eran hombres y 50 (33.8%) eran mujeres, con una media de edad de 63.9 años (desviación estándar 11.7; rango de 52 a 76 años de edad); 130 pacientes tenían una cirrosis subyacente (87.8%) (cuadro 10–1). El alcohol y la infección crónica por el virus de la hepatitis C fueron las causas más frecuentes, seguidas de la esteatohepatitis no alcohólica en 39.2% (51/130) de los pacientes.

En el momento del diagnóstico 89 (60.1%) se encontraban en estadio Child–Pugh A y 46 (31.1%) y 12 (8.1%) en estadio C. Los pacientes permanecieron bajo

Cuadro 10–1. Clasificación de Child–Pugh³⁵

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Albúmina	> 3.5	De 2.8 a 3.5	< 2.8	g/dL
Bilirrubina	< 2	De 2 a 3	> 3	mg/dL
Índice norma- lizado in- ternacional	< 1.7	De 1.7 a 2.3	> 2.3	No aplica
Ascitis	(–)	Moderada o suprimida con medicamento	Grave o refractaria a medicamento	No aplica
Encefalopatía	(–)	Grados I y II Suprimida con medica- mento	Grados III y IV Refractaria a medi- camento	No aplica

vigilancia y fueron diagnosticados bajo esta estrategia. Las comorbilidades mayores incluyeron diabetes mellitus tipo 2 en 62 pacientes (41.9%) e hipertensión en 24 pacientes (16.2%).⁸ Existe una transición epidemiológica de las principales causas de cirrosis en los últimos 20 años, que coloca en primer lugar a la enfermedad de hígado graso no alcohólico en 29%, alcohol en 23%, virus de la hepatitis C en 22% y autoinmunidad en 16%.⁹

Existe otro estudio mexicano del Hospital Universitario en dos centros —la Unidad de Hepatología y un centro oncológico del mismo hospital— que reportó que la etiología de la cirrosis se ha ido modificando, con una nueva tendencia a ser la esteatohepatitis no alcohólica la principal causa de cirrosis. Dada la epidemia global de obesidad y de diabetes mellitus tipo 2 en México la etiología de cirrosis más frecuente fue la esteatohepatitis no alcohólica, seguida de la enfermedad hepática por alcohol y el virus de la hepatitis C.¹⁰

ETIOLOGÍA

El carcinoma hepatocelular suele ser una complicación de la cirrosis. La cirrosis es el principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC en 80% de los casos, con un riesgo de 1 a 8% por año, dependiendo de la etiología de la hepatopatía. Se ha encontrado que el CHC puede ser resultado de la cirrosis por alcohol secundaria a infección crónica por el virus de hepatitis B y el virus de la hepatitis C, de origen autoinmunitario y secundaria a hemocromatosis y a la exposición a aflatoxinas, entre otras.

Existen dos etiologías en las que el carcinoma hepatocelular se puede presentar con cirrosis o sin cirrosis: la esteatohepatitis no alcohólica secundaria a síndrome metabólico y la hepatitis crónica secundaria al virus de la hepatitis B.

Los cancerígenos ambientales pudieran tener un papel. Se cree que la ingestión de alimentos contaminados con aflatoxinas micóticas en las regiones subtropicales, como el maíz, los cereales y las oleaginosas, y los alimentos procesados con aflatoxinas micóticas en las regiones subtropicales, puede causar CHC.¹¹

SIGNOS Y SÍNTOMAS

En general los pacientes se encuentran con una cirrosis compensada y asintomáticos, por lo que el carcinoma hepatocelular puede presentarse como un hallazgo. En otras ocasiones manifiestan dolor abdominal, pérdida de peso, tumoración en el cuadrante superior derecho y deterioro progresivo del estado general.

En pocos casos la primera manifestación del carcinoma hepatocelular puede ser ascitis hemática, estado de choque o peritonitis secundarios a una hemorragia tumoral.

Debido a que constituye un problema de salud a nivel mundial que se ha ido incrementando, se debe llevar a cabo un diagnóstico temprano de CHC, para lo cual se recomienda que en todos los pacientes con cirrosis y en los grupos de riesgo se realice un escrutinio o vigilancia que se basa en la realización de ultrasonido abdominal cada seis meses. El diagnóstico oportuno de hepatocarcinoma permite proporcionar un tratamiento curativo, disminuir la mortalidad y mejorar la sobrevida global.

VIGILANCIA

Se considera que un estudio de escrutinio debe ser ofrecido a los pacientes con cirrosis de cualquier etiología. El tiempo óptimo para la realización del escrutinio varía entre cuatro y ocho meses, con un promedio de seis meses. Esto se determinó de acuerdo con un estudio aleatorizado que comparó el escrutinio con ultrasonido cada tres meses vs. cada seis meses con una muestra de 1 200 pacientes con cirrosis y mostró que no se incrementó el diagnóstico de pequeños CHC al realizarlo cada tres meses.¹² Por eso se requiere un ultrasonido cada seis meses, aunque se sabe que es dependiente del operador y del equipo.^{13,14}

Con la adición de AFP al escrutinio convencional con ultrasonografía se esperarían un aumento de la sensibilidad.

Sin embargo, la magnitud no es bien conocida hasta ahora; la alfafetoproteína carece de adecuadas sensibilidad y especificidad para el escrutinio y el diagnóstico.¹⁵

Existe una distribución geográfica de los principales factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma en el mundo, de modo que en Europa y EUA la infección crónica es secundaria al virus de la hepatitis C y en Asia la infección crónica es secundaria al virus de la hepatitis B, según las guías de práctica clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado.

¿En quién se llevan a cabo la vigilancia y el escrutinio?

La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer indica que se debe llevar una vigilancia estrecha en los siguientes casos:¹⁶

- Pacientes con cirrosis, clasificaciones A y B de Child –Pugh.
- Pacientes con cirrosis con Child–Pugh C en lista de espera de trasplante, para vigilancia de progresión tumoral y para definir políticas de prioridad.
- Pacientes sin cirrosis portadores de virus de la hepatitis B con hepatitis activa o con historia familiar de CHC.
- Pacientes sin cirrosis con fibrosis avanzada F3 independientemente de la etiología.
- Escrutinio en los pacientes sin cirrosis portadores de esteatohepatitis no alcohólica. Se recomienda someter a vigilancia a los pacientes con fibrosis avanzada (F3/F4).
- El escrutinio se realiza con ecografía abdominal cada seis meses.

La Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado no recomienda realizar estudios de escrutinio de los pacientes en estadio funcional Child C, debido a su baja supervivencia, excepto en el paciente que ya se encuentra en lista de trasplante para definir las políticas de prioridad.¹⁶

BIOMARCADORES

Además de la AFP existen una serie de biomarcadores para escrutinio, como AFP–L3 (*Lens culinaris*), subfracción de la AFP que enlaza lectina¹⁸ y la des–gamma–carboxiprotrombina, también conocida como proteína inducida por vitamina K ausencia/antagonista II, una variante de la protrombina que se produce en grandes cantidades en el CHC.^{19–21} Se ha propuesto un modelo pronóstico que involucra tales elementos (AFP, AFP–L3 y des–gamma–carboxiprotombina), el sexo y la edad, llamado modelo GALAD,²² que ha demostrado beneficios en los estudios fase II, pero aún se esperan los resultados de los estudios fase III para validarlo.

Desafortunadamente, los algoritmos predictivos basados en factores de riesgo típicos, como la edad, el sexo y el grado de fibrosis hepática, son subóptimos cuando se requiere validación externa.

Existen marcadores biomoleculares potencialmente funcionales para la detección temprana de CHC que se han mostrado en estudios de casos y controles; sin embargo, se requiere la corroboración en estudios fase III y fase IV para poder indicarlos en la práctica clínica diaria; entre ellos se encuentran las moléculas de adhesión celular epiteliales, la osteopontina, los marcadores de superficie, la vimentina, el factor de crecimiento transformante beta/sirtuina y los miembros de las vías del DNA reparador.²³⁻²⁵

Recientemente se determinó un perfil de expresión génica basado en tejido que predice la progresión clínica en los pacientes con cirrosis secundaria a hepatitis C. Existen un panel de expresión de 186 genes que predice la progresión clínica y una signatura de 32 genes que pronostica el desarrollo de CHC. Se han desarrollado una serie de pruebas moleculares, como las pruebas específicas de mutaciones de DNA, las regiones metiladas de DNA, el micro-RNA, los sistemas de codificación de RNA, las proteínas nativas y postraslacionalmente modificadas, y los metabolitos bioquímicos. Se sugiere una expresión diferente de biomoléculas expresadas en los exosomas liberados de células tumorales, en comparación con las células normales, pero aún se requiere la validación de ellas para ser recomendadas.²⁶

En los pacientes con cirrosis la detección de una lesión menor de 1 cm o mayor de 1 cm obliga a monitorearlo cada tres a cuatro meses.²⁷

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del CHC se debe basar en el diagnóstico no invasivo con técnicas de imagen. Al encontrar una nodulación sospechosa mayor de 1 cm por ultrasonido se recomienda hacer un estudio contrastado multifase, sea tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM). La presencia de una lesión demostrada en una TAC dinámica contrastada o una RM contrastada que muestra una intensidad o hipervascularidad en la fase arterial y un fenómeno de “lavado” o *wash out* del contraste en la fase venosa portal y tardía es diagnóstica de CHC; ambos métodos tienen una acuciosidad diagnóstica similar; sin embargo, la elección del método dependerá del que esté disponible en el hospital y de la experiencia del personal.^{28,29}

Si la lesión no cumple con las características descritas, se hablaría de una lesión atípica, que requeriría biopsia. Asimismo, se requiere el diagnóstico histológico en los pacientes sin cirrosis con sospecha de carcinoma hepatocelular.

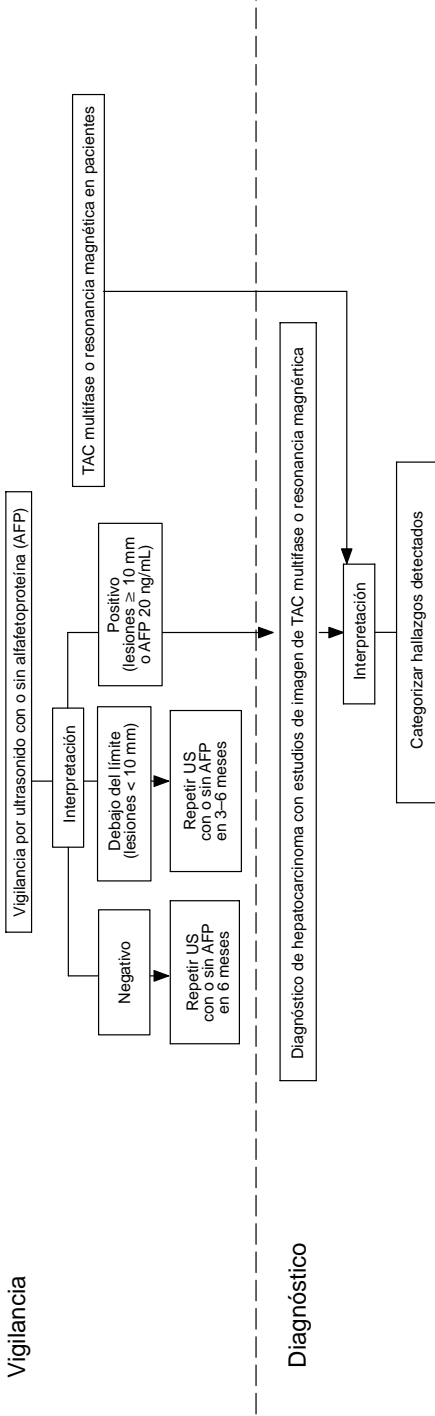
La biopsia no se realiza de manera rutinaria, sino sólo en casos específicos, como los mencionados, dado que existen riesgos al realizarla, como sangrado y siembra tumoral en el sitio de punción; también pudiera ser una biopsia negativa, debido a una muestra insuficiente o a que fue tomada fuera del sitio tumoral.

El diagnóstico de CHC no se debe hacer con técnicas radiológicas no invasivas en los pacientes sin cirrosis. Si ante el escrutinio se detecta una lesión mayor de 1 cm y AFP > 20 ng/mL, se deberá recurrir a las técnicas de imagen que se consideran diagnósticas:

- TAC dinámica y RM contrastada. Ante una lesión de entre 1 y 2 cm uno o dos estudios contrastados positivos indicarían el diagnóstico de CHC; en las lesiones de más de 2 cm solo estudio —TAC o RM contrastada positivo— serían suficientes para el diagnóstico no invasivo. En caso de lesiones atípicas siempre se requerirá biopsia.
- Se recomienda caracterizar la lesión según la clasificación de LI-RADS,³⁰ propuesta por el Colegio Americano de Radiología para estandarizar los informes de interpretación y la recopilación de los datos de los exámenes de ultrasonido, ultrasonido contrastado, TAC dinámica contrastada o RM contrastada.^{30,31}
- Correspondiendo a LI-RADS 1: lesión o pseudolesión > 10 mm con características de probabilidad de ser benigna, CHC o algún otro tipo de neoplasia maligna.
 - **LI-RADS 2:** lesión definitivamente benigna. Incluye hemangiomas o lesiones hiperplásicas.
 - **LI-RAD 3:** indica baja probabilidad de CHC. Nódulos pequeños con hipervascularidad arterial y no está presente en otras fases.
 - **LI-RADS 4:** probable CHC. Lesiones \geq 2 cm con incremento en la fase arterial o lavado en la fase venosa.
 - **LI-RAD 5:** definitivamente CHC. Datos de CHC. Estos criterios son consistentes con la red de procesamiento de órganos y trasplante de 2005 y con los criterios de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado de 2011 (figura 10–3); la biopsia en este estadio no es necesaria para confirmación.
 - **LI-RADM:** las lesiones son malignas, pero se requiere una biopsia para establecer el diagnóstico exacto.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se pueden utilizar marcadores histológicos por medio de inmunohistoquímica, como glicoproteína-3, proteína de choque térmico de 70 kDa y glutamina sintetasa para hacer un diagnóstico diferencial entre el CHC y la displasia de alto grado. Cuando existieron dos biomarcadores positivos la posibilidad de diagnóstico de CHC fue de 78.4%, con 100% de especificidad.^{32,33}

Vigilancia



Diagnóstico

LI-RADS	Descripción	Recomendación
LI-RADS NC	No categorizable	Repetir o diagnóstico alternativo por imagen en 3 meses
LI-RADS 1	Definitivamente benigno	Vigilancia por imagen en 6 meses
LI-RADS 2	Probablemente benigno	Vigilancia por imagen en 6 meses Considerar repetir diagnóstico por imagen en 6 meses
LI-RADS 3	Intermedio	Repetir o diagnóstico por imagen en 3-6 meses
LI-RADS 4	Probablemente HCC	Recomendar manejo multidisciplinario para estudio personalizado que incluya biopsia (en casos seleccionados) o repetir diagnóstico alternativo en 3 meses
LI-RADS 5	Definitivamente HCC	HCC confirmado
LI-RADS M	Maligno, no definido de HCC	Se recomienda manejo multidisciplinario para estudio personalizado que puede incluir biopsia (en casos seleccionados) o repetir estudio o diagnóstico alternativo de imagen en 3 meses

Algunos pacientes con riesgo alto deben someterse a TAC o RM para vigilancia de HCC (dependiendo del estado general, visibilidad del hígado en ultrasonido, en lista de espera para trasplante, entre otros factores)

A. TAC multifase o resonancia magnética en pacientes seleccionados
 B. No categorizable
 Por problemas técnicos tales como omisión de imagen o degradación severa

Figura 10-3. Algoritmo de seguimiento y diagnóstico para el hepatocarcinoma.

Cuadro 10–2. Interpretación de la clasificación de Child–Pugh³⁵

Clase	Puntaje	Sobrevida a 1 año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A	De 5 a 6	100	85
B	De 7 a 9	80	60
C	De 10 a 15	45	35

ESTADIAJE

Se han implementado múltiples sistemas de estadiaje, pero la clasificación BCLC³³ es la aceptada por la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado y por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, y es la que se considera actualmente en uso, ya que reúne todos los criterios: estadio del tumor, estado funcional de la hepatopatía del paciente, estadio físico del paciente, tipo de terapéutica de acuerdo con el estadio y estimación de la supervivencia. No hay que olvidar que en el CHC se están tratando dos problemas: la cirrosis del paciente y el tumor hepático.

Para ver su estadio funcional se ha usado la clasificación de Child–Pugh, que emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada uno medido de 1 a 3 puntos; cuanto mayor es el puntaje mayor es la gravedad de la enfermedad. Esta clasificación incluye el nivel de albúmina sérica, el nivel de bilirrubina total, el índice normalizado internacional, la presencia de descompensación de la hepatopatía con ascitis y la encefalopatía (cuadro 10–1) y su interpretación (cuadro 10–2).³⁵

El estado general de un paciente oncológico es un valioso elemento clínico que permite tomar decisiones en cuanto al manejo y clarificar en gran medida su pronóstico, el índice del *East Cooperative Oncology Group* (ECOG) va del nivel 0 o paciente asintomático, al nivel 4, que se refiere a un paciente postrado permanentemente o terminal (cuadro 10–3).³⁶

La BCLC incluye tres estadios: estadio 0, de A a C y D (figuras 10–4 y 10–5). Actualmente se cuenta con un artículo de revisión en hepatocarcinoma que incluye la BCLC actualizada y muestra las estrategias de tratamiento del hepatocarcinoma.³⁷

TRATAMIENTO CURATIVO

Los hepatocarcinomas en estadios muy tempranos (0) o tempranos (A) son a los únicos a los que se les puede ofrecer un tratamiento curativo, es decir, en estadio

Cuadro 10–3. Escala de interpretación del East Cooperative Oncology Group³⁶

Etapa nivel	Equivalencia	Descripción
0	De 100 a 90%	Asintomático y con actividad laboral normal
1	De 80 a 70%	Síntomas de enfermedad, pero ambulatorio. Desarrolla actividades de la vida diaria
2	De 60 a 50%	Postrado o en reposo menos de 50% del tiempo. Requiere asistencia ocasional
3	De 40 a 30%	Postrado o en reposo más de 50% del tiempo. Necesita cuidados parciales de la familia o enfermería
4	De 20 a 10%	Postrado 100% del tiempo. Incapacidad total. Necesita cuidados totales de la familia o de enfermería

0, ECOG 0 y cirrosis hepática en estadio funcional A de Child–Pugh A y modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD, por sus siglas en inglés) ≤ 9 , o sea una cirrosis compensada, muy estable. A los pacientes en estadio muy temprano (0) o incipiente, con lesiones únicas y menores de 2 cm, sin hipertensión portal y con bilirrubinas normales, se les puede ofrecer la resección quirúrgica. Cuando el volumen residual es $\geq 50\%$ la técnica quirúrgica es la segmentectomía, con una tasa de sobrevida de 80 a 90%, aunque la tasa de recurrencia es de 70% a cinco años. También existe un riesgo de aparición de tumores *de novo* de 30 a 40% después del segundo año de la resección.³⁸

En el estadio temprano A se incluyen los pacientes asintomáticos con actividad laboral normal, función hepática bien preservada, lesiones tumorales hepáticas únicas mayores de 2 cm y de hasta 5 cm, o tres lesiones menores de 3 cm, sin invasión vascular ni lesiones satélite —conocidos como criterios de Milán— y AFP $< 1\,000$ ng/mL.³⁹ Es en ésta etapa en la que, si el paciente no tiene enfermedades concomitantes, puede ser candidato a trasplante hepático, previo tratamiento con terapia locorregional y una espera de tres a seis meses. Esta técnica es la única que realmente cura tanto la cirrosis hepática como el hepatocarcinoma por sí mismo, con una sobrevida a cinco años de 50 a 70% y tasas de recidiva a cinco años de 10%; una vez con un periodo de espera de tres a seis meses se deberá priorizar en la lista de trasplante con una puntuación de 22 del MELD.

Hoy en día en los países occidentales sólo se diagnostican en esta etapa 5% de los pacientes, pero en los países orientales, como Japón, casi 30% de los hepatocarcinomas son detectados en esta etapa, con una mayor posibilidad de curación. Se sabe que debido a la escasez de órganos una vez que el paciente es anotado en la lista de espera se deberá realizar un tratamiento adyuvante en lista de espera para evitar el crecimiento tumoral, sea quimioembolización o tratamiento local, crioablación, radiofrecuencia, inyección de etanol, etc.

Nuevamente la alfafetoproteína ha cobrado importancia en los pacientes que están en lista de trasplante, porque si el paciente tiene lesiones menores de 5 cm

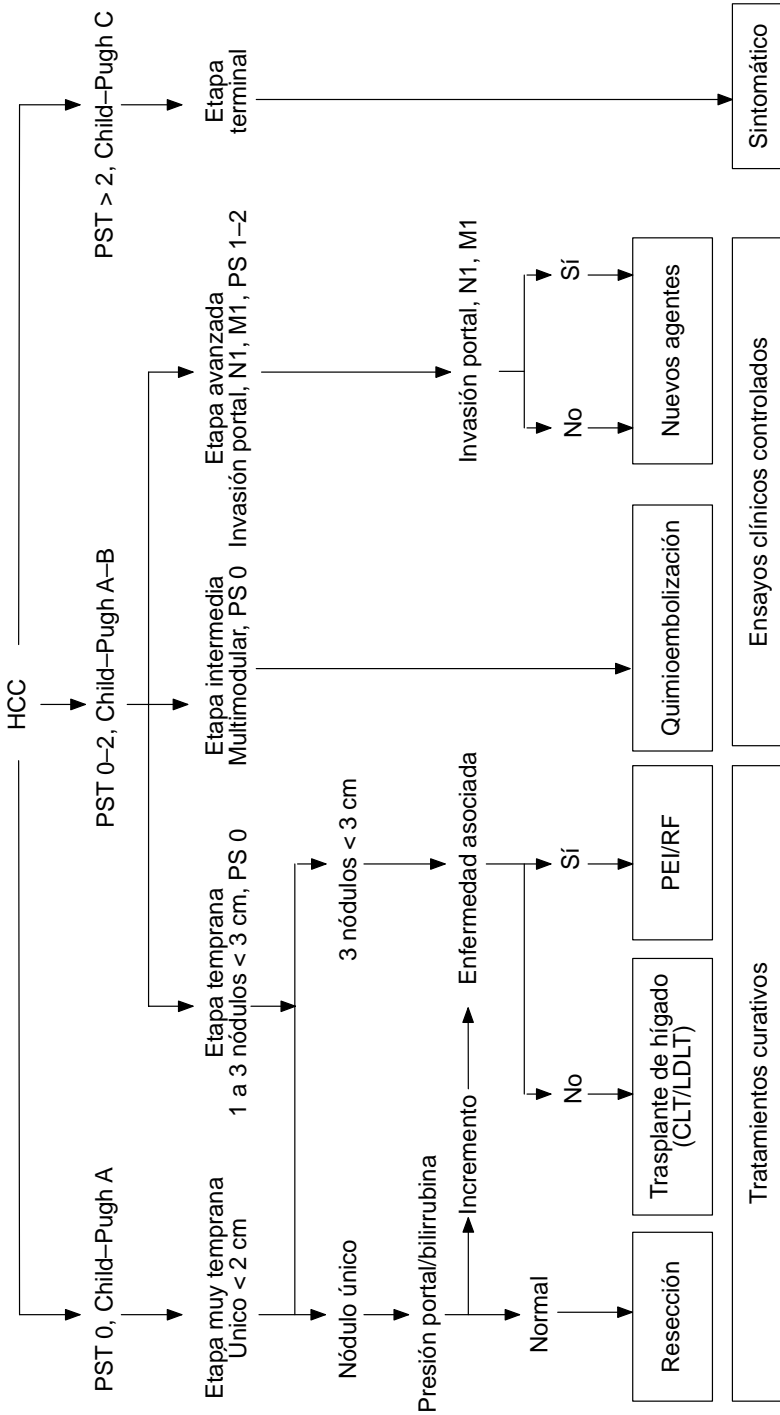


Figura 10-4. Sistema de clasificación del hepatocarcinoma, Barcelona Clinic Liver Cancer. PS: estado funcional; PST: prueba de estado funcional; CLT: donante cadavérico; LDLT: donante vivo; PEI: inyección percutánea de etanol; RF: ablación por radiofrecuencia. Tomada de la referencia 48.

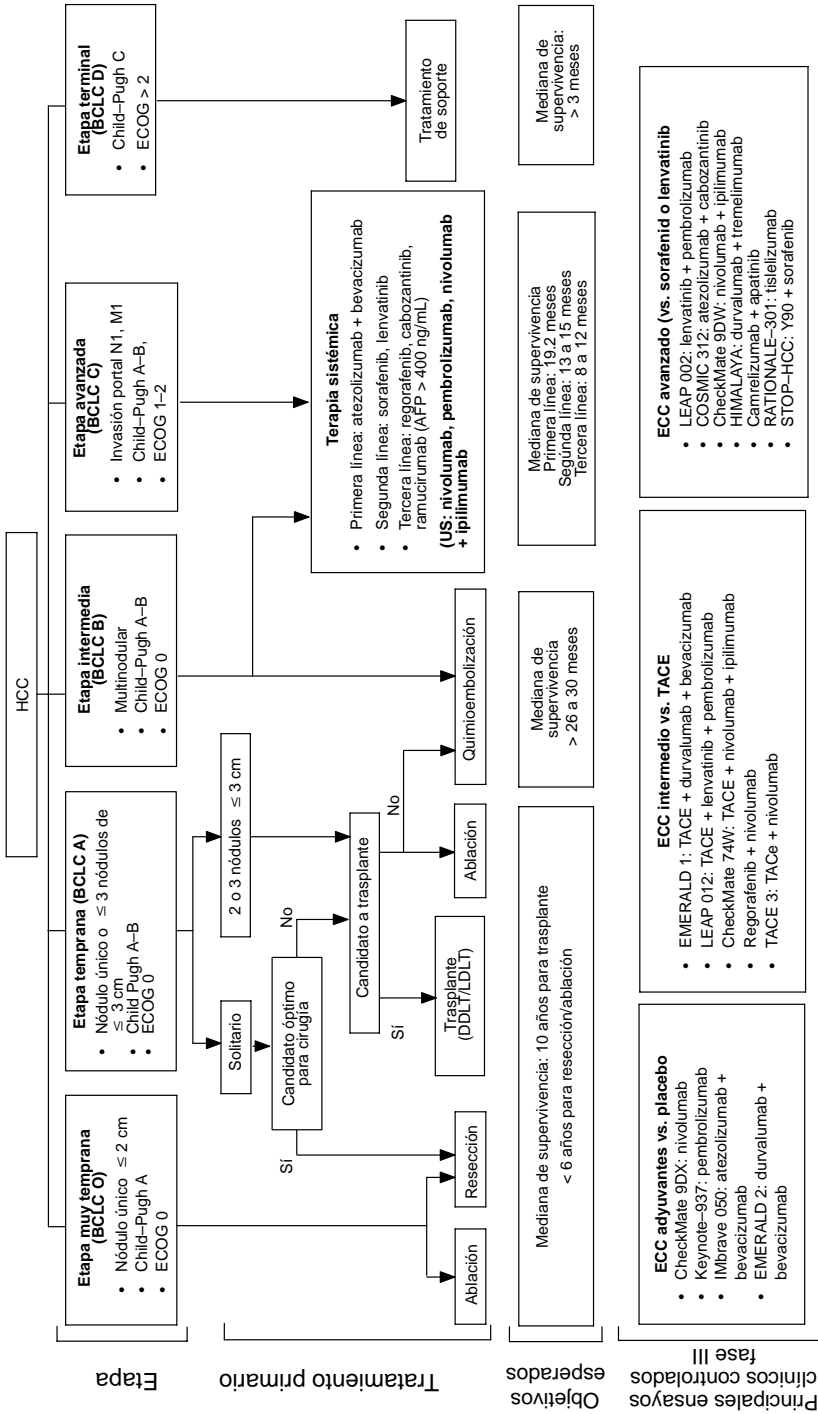


Figura 10-5. Estrategias de tratamiento en el manejo del hepatocarcinoma: DDLT: donante cadavérico; LDLT: donante vivo; BCLC: Clasificación BCLC; OS: supervivencia total; RCT: ensayo controlado aleatorizado; TACE: quimioembolización transarterial. Tomada de la referencia 48

pero alfafetoproteína mayor de 1 000, no sería un buen candidato a trasplante; asimismo, si el paciente tiene criterios extendidos para la realización del trasplante pero alfafetoproteína menor de 1 000, deberá ser considerados para trasplante hepático.⁴⁰ La sobrevida después del trasplante hepático varía de 82 a 90% a un año y de 69 a 74% a cinco años. El mayor predictor de recurrencia en ausencia de diseminación extrahepática es la invasión vascular macroscópica y microscópica, que está en relación con el tamaño y el número de los tumores. La diferenciación tumoral se ha propuesto como predictor de invasión vascular microscópica. Se podrán contemplar para TH los pacientes que se encuentren fuera de los criterios de Milán o de la USFC, siempre y cuando se cumpla el protocolo de disminución del estadiaje de la USFC y una AFP < 1 000 ng/mL.⁴¹

Otro de los puntos a tomar en cuenta es la respuesta a la terapia locorregional (quimioembolización intraarterial, radioembolización, ablación por radiofrecuencia). Los pacientes que exhiben progresión a pesar de la terapia locorregional tienen peor pronóstico que los que sí responden.⁴² En la actualidad no existe evidencia suficiente para decidir utilizar una inmunosupresión específica en los pacientes con trasplante hepático secundario a hepatocarcinoma.⁴³

Si el paciente tiene enfermedades asociadas y no es candidato a trasplante, se deberán llevar a cabo terapias locorregionales; si el paciente tiene estadio funcional A, MELD \leq 9 y lesión \leq 3 cm, se puede recurrir a la crioablación, la ablación percutánea con etanol, la ablación con microondas, la radiofrecuencia, la radioterapia y las microesferas de ⁹⁰Y.^{44,45}

Un metaanálisis ha mostrado superioridad de la radiofrecuencia sobre la inyección de etanol. El área de necrosis posterior a radiofrecuencia es de 0.5 a 1 cm alrededor de la lesión tratada, lo que no ocurre con la alcoholización.⁴⁶

El estadio intermedio o estadio B es la presentación del CHC multinodular (> 4 nódulos) sin invasión vascular ni enfermedad extrahepática en un paciente asintomático, con estadio funcional Child–Pugh A o B, y escala ECOG de 0 con una sobrevida media de 16 meses, cuyo tratamiento ideal es la quimioembolización, la cual puede incrementar la sobrevida a 19 o 20 meses según un metaanálisis de ensayos clínicos controlados.

Las terapias no curativas para el manejo del hepatocarcinoma son la embolización transarterial, la radioembolización transarterial, la quimioembolización transarterial, la radioterapia estereotáctica de cuerpo y la combinación con quimioterapia sistémica; las más utilizadas en México son la embolización transarterial y la quimioembolización transarterial.⁴⁶

En abril de 2012 el Dr. Luigi Bolondi, de la Universidad de Bologna, y un panel de expertos, consideraron que el estadio intermedio abarca una población muy heterogénea y propusieron una subclasificación del estadio intermedio con intervenciones terapéuticas más amplias que sólo la quimioembolización transarterial propuesta por la BCLC.⁴⁷

Cuadro 10–4. Tratamiento del hepatocarcinoma avanzado

Primera línea de tratamiento	Segunda línea de tratamiento
Atezolizumab más bevacizumab	Regorafenib
Durvalumab más tremelimumab	Cabozantinib
Sorafenib	Ramucirumab
Lenvatinib	Nivolumab
	Pembrolizumab

El estadio C incluye a los pacientes con hepatocarcinoma avanzado, invasión macrovascular segmentaria o invasión portal, e invasión extrahepática con diseminación a los nódulos linfáticos o metástasis extrahepáticas con síntomas relacionados con el cáncer, y una supervivencia media de seis meses o 25% a un año que requieren el uso de terapia sistémica (se dividen en primera y segunda líneas de tratamiento) (cuadro 10–4).

En la primera línea de tratamiento están el sorafenib, el lenvatinib y el atezolizumab más bevacizumab.

Sorafenib

El sorafenib es el primer inhibidor de tirosinasa que actúa en la angiogénesis y la carcinogénesis con múltiples blancos terapéuticos. Fue aceptado en 2007 y demostrado por el estudio SHARP, que mostró una supervivencia media de 10.7 meses en el grupo de sorafenib *vs.* 7.9 meses en el grupo con placebo, con una supervivencia libre de progresión radiológica de 5.5 meses *vs.* 2.8 en el grupo con placebo ($p < 0.001$), con efectos secundarios como diarrea, pérdida de peso, síndrome mano–pie e hiperfosfatemia.⁴⁸

Lenvatinib

Fue aceptado como primera línea de tratamiento a partir del 6 de agosto de 2018 de acuerdo con un estudio de no inferioridad que mostró una supervivencia equivalente a la del sorafenib. El lenvatinib es un inhibidor de múltiples receptores de tirosinasa VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, PDGFRa, KIT y MET. El estudio REFLECT lo comparó con el sorafenib y mostró una supervivencia global de 13.6 *vs.* 12.3 meses en el grupo de sorafenib, con progresión libre de enfermedad de 7.4 *vs.* 3.7 meses y un tiempo de progresión tumoral de 8.9 *vs.* 3.7 meses, respectivamente. Los efectos secundarios fueron hipertensión arterial (42%), diarrea (39%), pérdida de apetito (34%) y pérdida de peso (31%).⁴⁹

Los estudios muy recientes fase Ib acerca del uso de lenvatinib más pembrolizumab muestran una combinación prometedora para la combinación de antiangiogénicos con inmunoterapia. Habrá que esperar los resultados de los estudios fase II y fase III.

Atezolizumab más bevacizumab: AB atezolizumab

Es un agente de inmunoterapia anti-PD-L1, y el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal en contra del ligando del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que inhibe la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Esta combinación fue aprobada en mayo de 2020 como tratamiento de primera línea. El avance más reciente es el estudio aleatorizado fase III IMbrave150 que analizó la combinación de atezolizumab (anti-PD-L1) de 1 200 mg más bevacizumab de 15 mg/kg por vía intravenosa cada tres semanas (anti-VEGF) *vs.* el sorafenib de 400 mg cada 12 h, y mostró mejoría en la sobrevida global a 12 meses de 67.2% en el grupo de AB *vs.* 54.6% en el de sorafenib, que en los pacientes con hepatocarcinoma localmente avanzado o metastásico o irreseccable demostró mejoría en la sobrevida global. Estos estudios son los primeros en demostrar la superioridad de los programas de inmunoterapia sobre la terapia médica estándar.⁵⁰ Recientemente se presentaron los resultados del estudio Himalaya acerca de una combinación de durvalumab —inhibidor PD-L1— y un anticuerpo monoclonal anti-CTLA4. El tremelimumab mostró mejoría en la sobrevida global y se agregó como primera línea de tratamiento del carcinoma hepatocelular irreseccable.⁵¹

Como segunda línea de tratamiento se encuentran el regorafenib (2017), el nivolumab (2017), el pembrolizumab (2018), el cabozantinib (2019) y el ramucirumab (2019).

El regorafenib es muy similar al sorafenib en cuanto a estructura. En el estudio RESORCE demostró una sobrevida de 10.6 meses *vs.* 7.8 meses con placebo (cociente de riesgos [HR, por sus siglas en inglés] 63; intervalo de confianza [IC] 95% de 0.50 a 0.79; $p = 0.0001$). Los efectos secundarios son hipertensión, síndrome mano-pie, fatiga y diarrea.⁵²

El cabozantinib con blanco molecular de VEGF y MET genera efectos secundarios, como fatiga, diarrea y síndrome mano-pie. Fue probado en el estudio CELESTIAL *vs.* placebo incluyendo 760 pacientes con una supervivencia total (OS, por sus siglas en inglés) de 10.2 *vs.* 8.0 meses con placebo (HR 0.76; IC 95% de 0.63 a 0.92; $p = 0.0049$).⁵³

El ramucirumab, un anticuerpo monoclonal, constituye la segunda línea de tratamiento ante una AFP ≥ 400 mg; fue comparado con el VEGFR2 y probado en el estudio REACH-2 con una OS de 8.5 *vs.* 7.3 meses (HR 0.71; IC 95% de 0.53 a 0.95; $p = 0.20$). Al hacerse un subanálisis entre los estudios REACH 1 y

REACH 2 se observó un aumento de la OS en los pacientes tratados con ramucirumab vs. una OS de 8.1 en el grupo con placebo vs. 5.0 (HR 0.69; IC 95% de 0.57 a 0.84; $p < 0.001$). Los efectos secundarios son hipertensión arterial e hiponatremia.⁵⁴

El hígado es un órgano inmunitario cuyos componentes inmunitarios son los hepatocitos o células parenquimatosas, que constituyen alrededor de 80% de las células hepáticas, y las células no parenquimatosas, que corresponden a 20% de las células, entre las que se encuentran las células estrelladas o células de Ito —que actúan como inmunocentinelas—, las células de Kupffer o macrófagos hepáticos, y los linfocitos intravasculares (células T asesinas naturales).

El cáncer emplea mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria, como desregulación del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, inmunosupresión en el microambiente e inducción de tolerancia de las células T. La inmunoterapia se centra en el reconocimiento de las células malignas por parte del sistema inmunitario.

La existencia de múltiples blancos específicos hace que se creen varios mecanismos de evasión inmunitaria.

El nivolumab fue estudiado en el ensayo CheckMate 040 en 48 pacientes con dosis de escalada de 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg vs. dosis de expansión de 3 mg/kg en 214 pacientes; se logró una respuesta objetiva de 20% con las dosis de expansión (IC 95% de 15 a 26) y de 15% con las dosis de escalada. La respuesta objetiva durable mostró el potencial del nivolumab para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado.⁵⁵

El pembrolizumab fue aprobado por la *Food and Drug Administration* en noviembre de 2018 en un estudio fase II de un solo brazo, que incluyó 104 pacientes intolerantes al sorafenib (20%) o respondedores a él (80%). Cuando se realizó el estudio comparativo del pembrolizumab vs. el mejor tratamiento médico de apoyo no se encontró una significancia estadística en la sobrevida global, por lo que se retiró del mercado el 19 de febrero de 2019.⁵⁶

Por último, el estadio D corresponde a los pacientes en fase terminal, con un estado general muy malo, índice ECOG 3 o 4, y estadio funcional Child–Pugh C, y síntomas asociados a disfunción hepática avanzada y a la enfermedad oncológica avanzada con muy mal pronóstico y una sobrevida máxima de tres a cuatro meses de 11% a un año.

Se deberá brindar un mejor soporte médico paliativo sintomático desde el momento del diagnóstico para el control del dolor y el apoyo nutricional y psicosocial.⁵⁷

El futuro podría estar en las terapias combinadas, la combinación de terapias locorregionales, la resección o la radiofrecuencia, la quimioembolización con inhibidores de control inmunitarios o con inhibidores de la tirosinasa, o la combinación de blancos genómicos con inmunoterapia.

CONCLUSIONES

El hepatocarcinoma es una enfermedad con una frecuencia que se ha ido incrementando de manera progresiva en México. Debido a que la enfermedad hepática crónica es la tercera causa de muerte y hay un incremento de los casos de obesidad y de esteatohepatitis no alcohólica, el hepatocarcinoma cursa de manera asintomática hasta estadios avanzados de la enfermedad, por lo que es imprescindible llevar a cabo una vigilancia estricta en el paciente portador de cirrosis hepática, independientemente de la etiología, mediante ultrasonido abdominal cada seis meses para detectar los estadios tempranos de la enfermedad, cuando es potencialmente curativa.

El avance en el conocimiento de la biología molecular de la carcinogénesis y de la progresión tumoral del CHC ha ampliado el horizonte, y el campo de la investigación se ha incrementado en los últimos años.

El tratamiento del CHC ha evolucionado, y el futuro pareciera depender del uso de ensayos clínicos controlados para optimizar la combinación de tratamientos sinérgicos que podrían potenciar el efecto y mejorar la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma. Existen nuevas opciones para los estadios avanzados, pero se deberá ver la posibilidad de contar con todos los medicamentos para decidir el tratamiento secuencial del hepatocarcinoma.

REFERENCIAS

1. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P:** Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. **Villanueva A:** Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1450–1462.
3. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al.:** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
4. **Torre LA, Bray F, Siegel RL et al.:** Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87–108.
5. **Petrick JL, McGlynn KS:** The changing epidemiology of primary liver cancer. *Curr Epidemiol Rep* 2019;6:104–111.
6. **Villa AHT, Pérez JM, Mejía C et al.:** Liver cancer in elderly Mexican women is more frequent than breast and cervical cancer. *Ann Hepatol* 2016;15:619–655.
7. **Álvarez CS, Espinosa TP, López RR, La Madrid FH, Melchor RJ et al.:** Mortalidad por cáncer hepático en México: análisis de tendencias de 1998 a 2018. *Salud Públ Méx* 2022;64; 14–25.
8. **Cisneros GLE, González HMS, López CJA et al.:** Characterization of hepatocellular carcinoma in Mexico. *Rev Gastroenterol Méx* 2018;83:223–227.
9. **González CA, Olivás MA, Valenzuela VAK et al.:** Changing trends in etiology-based chronic liver disease from 2000 through 2019 in Mexico: multicenter study. *Hepatology* 2020;72(1):383A.

10. **Rojas PKP, Arizmendi VMA, Aparicio SJE et al.:** Diferencias de la presentación y tratamiento en las neoplasias primarias de hígado en un centro de hepatología y un centro oncológico. *Rev Mex Gastroenterol* 2020;86(4):370–377.
11. **Guzmán de Pena D:** Exposure to aflatoxin B1 in experimental animals and its public health significance. *Salud Pùb Méx* 2007;49:227–235.
12. **Trinchet J, Beaugrand M,** from GRETCH: A randomized trial comparing 3–months vs 6–month screening for HCC by ultrasonography in cirrhosis. Book of Abstract–International Liver Cancer Association (ILCA) 2006.
13. **Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML et al.:** Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2012;21:793–799.
14. **Singal A, Volk ML, Waljee A et al.:** Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early–stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47.
15. **Tayob N, Lok ASF, Do KA et al.:** Improved detection of hepatocellular carcinoma by using a longitudinal alpha–fetoprotein screening algorithm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:469–475.
16. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236.
17. **Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS et al.:** AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;69(1):182–236.
18. **Leerapun A, Suravarapu SV, Vida JP, Clark RJ, Sanders EL et al.:** The utility of *Lens culinaris* agglutinin–reactive alpha–fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: evaluation in a United States referral population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:394–402.
19. **Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ et al.:** Des–gamma–carboxy(abnormal) prothrombin as serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984;310:1427–1431.
20. **Tsai SL, Huang GT, Yang PM, Sheu JC, Sung JL et al.:** Plasma des–gamma–carboxyprothrombin in the early stage of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990;11:481–488.
21. **Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS et al.:** Alpha–fetoprotein, des–gamma–carboxyprothrombin, and lectin–bound alpha–fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:110–118.
22. **Johnson PJ, Pierrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng MJ et al.:** The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model base on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;23:144–153.
23. **Duarte ST, Misra S, Stepein M, Plymoth A, Muller D et al.:** Circulating osteopontin and prediction of hepatocellular carcinoma development in a large European population. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9:758–765.
24. **Mitra A, Satelli A, Xia X, Cutrera J, Mishra L et al.:** Cell–surface vimentin: a mislocalized protein for isolating csVimentin+CD133–novel stem–like hepatocellular carcinoma cell expressing EMT markers. *Int J Cancer* 2014;137:491–496.
25. **Chen J, Zaidi S, Rao S, Chen JS, Phan L et al.:** Analysis of genomes and transcriptomes of hepatocellular carcinoma identifies mutation and gene expression changes in the transforming growth factor– β pathway. *Gastroenterology* 2018;154:195–210.
26. **Yang S, Wang XQ:** XLF–mediated NHEJ–activity in hepatocellular carcinoma therapy resistance. *BMC Cancer* 2017;17:344.
27. **Forner A, Vilana R, Ayuso C et al.:** Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma.

- noma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
28. **Darnell A, Forner A, Rimola J et al.:** Liver imaging reporting and data system with MR imaging: evaluation in nodules 20 mm or smaller detected in cirrhosis at screening US. *Radiology* 2015;275:698–707.
 29. **Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F et al.:** Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:401–421.
 30. American College of Radiology: *Liver Reporting & Data System (LI-RADS®)*.
 31. **Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF et al.:** Evidence supporting LI-RADS major features of CT- and MR image-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Radiology* 2018;286:29–48.
 32. **Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L et al.:** Prospective validation of an immunohistological panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2012;61:1481–1487.
 33. **Chen IP, Arizumi S, Nakano M, Yamamoto M:** Positive glypican-3 expression in early hepatocellular carcinoma predicts recurrence after hepatectomy. *J Gastroenterol* 2013;49:117–125.
 34. **Llovet JM, Brú C, Bruix J:** Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
 35. **Child CG:** The liver and portal hypertension. En: Child CG, Turcotte JG: *Surgery and portal hypertension*. Filadelfia, Saunders, 1964:50.
 36. **Sorensen JB, Klee M, Palsahof T, Hansen HH:** Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993;67:773–775.
 37. **Llovet JM, Kelly RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E et al.:** Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):6.
 38. **Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P et al.:** The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;62:441–451.
 39. **Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J et al.:** Metroticket 2.0 model for analysis of competing risk of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(1):128–139.
 40. **Hameed B, Mehta N, Sapisochin G et al.:** Alpha-fetoprotein level > 1 000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transplant* 2014;20(8):945–951.
 41. **Roberts JP, Venook A, Kerlan R et al.:** Hepatocellular carcinoma: ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transplant* 2010;16(8):925–929.
 42. **Lei J, Zhong J, Luo Y et al.:** Response to transarterial chemoembolization may serve as selection criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation. *Oncotarget* 2017;8(53):91328–91342.
 43. **Berenguer M, Burra P M et al.:** Posttransplant management of recipients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working Group Report for the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020;104(6):1143–1149.
 44. **Tiong L, Maddern GJ:** Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011;98(9):1210–1224.
 45. **Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y et al.:** Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(2):223–227.
 46. **Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N et al.:** Local ablative treatments for hepatocel-

- lular carcinoma: an updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7(4):477–489.
47. **Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V et al.:** Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348–359.
 48. **Lovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.:** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
 49. **Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Itobayashi E et al.:** Therapeutic potential of levatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: multicenter analysis. *Hepatol Res* 2018.
 50. **Finn RS, Ducreux M, Qin SH, Galle PR, Zhu AX et al.:** IMbrave150: a randomized phase III study of 1L atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36(15).
 51. **Abou AGK, Chan SL, Kudo M et al.:** Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab and durvalumab as first-line therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. En: *HIMALAYA 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. Abstract 379. 21 de enero de 2022.
 52. **Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH et al.:** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10064):56–66.
 53. **Rota CE, Labianca R:** Tivantinib: critical review with a focus on hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Investid Drugs* 2014;23(11):1563–1574.
 54. **Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, Su WC et al.:** Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017;28(3):528–534.
 55. **Zhu AX, Finn RS, Gaslle PR, Llovet JM, Kudo M:** Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of a-fetoprotein. *Lancet Oncol* 2019;20(4):e191.
 56. **El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M et al.:** Nimolimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check-Mate 040): an open label, non-comparative, phase dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389(10088):2492–2502.
 57. **Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S et al.:** Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEY-NOTE-224): a non-randomized, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):940–952.
 58. **Smith CB, Phillips T, Smith TJ:** Using the new ASCO clinical practice guideline for palliative care concurrent with oncology care using the TEAM approach. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:714–717.

Cáncer de páncreas

*Luis Carlos Chan Núñez, Gabriela del Ángel Millán,
Javier Ramos Aranda, Pablo Alejandro Ávila Sánchez*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es conocido como una de las neoplasias más agresivas y de peor pronóstico. Es la tercera causa de muerte por cáncer, y se estima que en 2030 será la segunda causa de muerte por cáncer en EUA.^{1,2} Su incidencia mundial varía de 1 a 10 casos por 100 000 habitantes, y es mayor en los países desarrollados, sobre todo en el sexo masculino. En el momento del diagnóstico 53% de los pacientes tienen metástasis a distancia y 25% presentan enfermedad local avanzada. La sobrevida a cinco años en estos pacientes es de sólo 6%, debido en parte al diagnóstico tardío y los síntomas inespecíficos, que dificultan y retrasan su reconocimiento.^{3,4} En los pacientes con enfermedad metastásica se estima una sobrevida de tres meses.²

PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

El adenocarcinoma ductal (ACD) es el tipo histológico más común, por lo que representa entre 80 y 85% de todas las neoplasias pancreáticas. El ACD se origina a partir de lesiones premalignas que podrían ser curables si se detectaran a tiempo. Estas lesiones se clasifican de acuerdo con su tamaño y el compromiso de ellas en el sistema ductal pancreático. El ACD se origina en su mayoría de las llamadas neoplasias pancreáticas intraepiteliales, que en 10% de los casos se origi-

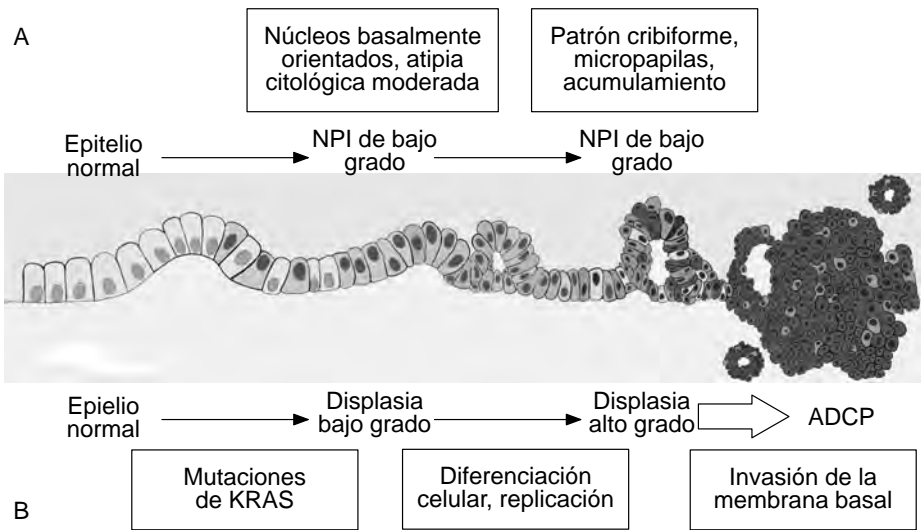


Figura 11–1. Patogénesis del cáncer de páncreas. **A.** Ruta de cambios a través de lesiones precursoras de neoplasias pancreáticas intraepiteliales (NPI); se muestran cambios citológicos graduales que pueden progresar a un adenocarcinoma de páncreas (ADCP). **B.** Ruta de cambios a través de lesiones precursoras de neoplasia papilar intraductal mucinosa; se presentan grados diferentes de displasia mediados por mutaciones y el microambiente; finalmente la clona celular se diferencia y multiplica, resultando en un carcinoma invasor.

nan después del cambio a displasia de las neoplasias papilares intraductales mucinosas, que son lesiones macroquísticas que involucran al sistema ductal pancreático; con menos frecuencia se pueden originar de un cambio displásico de lesiones quísticas mucinosas, que por definición no presentan involucro del sistema ductal pancreático.¹

Las lesiones premalignas son más frecuentes conforme aumenta la edad. En los estudios hechos durante la autopsia de los pacientes adultos mayores se identificó la presencia de neoplasia pancreática intraepitelial en más de 75% de ellos. Si bien estas lesiones tienen riesgo de progresión a ACD, la mayoría no progresarán a cáncer. Estas lesiones se clasifican de bajo a alto grado con base en la arquitectura y la atipia celulares¹ (figura 11–1).

Los grados más altos de neoplasias pancreáticas intraepiteliales se asocian a un mayor riesgo de transformación en carcinoma invasor.¹

Entre 70 y 75% de los ADC se originan en la cabeza o proceso uncinado, 15% en el cuerpo y 10% en la cola.⁵ Aproximadamente 53% de los pacientes tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico; los sitios más frecuentes de metástasis son el hígado, seguido por los pulmones y el peritoneo.⁶

FACTORES DE RIESGO

Existen múltiples estudios que han propuesto que muchos factores y enfermedades crónicas generan un microambiente que favorece el riesgo de desarrollar ADC. Uno de los factores que se han asociado principalmente es el tabaquismo, con una razón de momios de 1.74 para los fumadores activos, en comparación con las personas que nunca han fumado. Otro factor de riesgo que se ha asociado es el consumo alto de alcohol (> 6 tragos al día), que aumenta el riesgo 1.6 veces, en comparación con los individuos control sin consumo de alcohol.¹

En los pacientes con diabetes mellitus el riesgo se eleva entre 1.5 y 2.4 veces.¹

Otros factores de riesgo asociados son la obesidad, la pancreatitis crónica y la carga genética en 10% de los casos, que incluye el síndrome de Peutz–Jeghers y el síndrome familiar atípico de melanoma.¹

Otro riesgo identificado es la pancreatitis crónica hereditaria, debido a los episodios recurrentes de inflamación. En estos pacientes se pueden encontrar mutaciones en el gen *PRSSI*, lo cual resulta en una activación inadecuada de la tripsina de forma intrapancreática, que se asocia a un riesgo de 50% de presentar cáncer de páncreas a los 75 años de edad.¹

De igual manera, un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m², en comparación con uno de 23 kg/m², ha sido asociado significativamente a un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de páncreas (riesgo relativo de 1.72).¹

Finalmente está el cáncer de páncreas familiar, que se observa entre 10 y 15% de los casos, el cual se define por su existencia en dos familiares de primer grado. En estos casos se pueden encontrar mutaciones que pueden predisponer a la presencia de cáncer (BRCA2, ATM, CKDN2A, etc.).¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En muchos casos los pacientes no presentan síntomas en los estadios tempranos, por lo que la enfermedad se hace presente hasta los estadios avanzados. Los síntomas asociados son variables, y generalmente dependen del sitio, del tamaño del tumor y del estadio de la enfermedad.⁷ Entre ellos están la pérdida de peso, el dolor abdominal inespecífico, la ictericia obstructiva y la esteatorrea. Algunos pacientes con cáncer de páncreas pueden debutar con diabetes mellitus o un episodio de pancreatitis aguda.⁷ Si se encuentra invadiendo los órganos circundantes, como el duodeno, el bazo y el estómago, puede provocar sangrado, náusea, vómito y oclusión gastrointestinal.⁸

Los síntomas más reportados son fatiga, pérdida de peso, anorexia y dolor abdominal inespecífico o dolor de espalda.⁹

Esto es en gran parte la causa de la detección tardía del cáncer de páncreas. En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Inglaterra fueron estudiados 391 pacientes referidos con sospecha de cáncer de páncreas, a los cuales se les realizó una encuesta acerca de los síntomas presentados para evaluar el tiempo entre el inicio de los síntomas y su primera cita médica, y el tiempo que pasó entre ésta y el diagnóstico definitivo. De esta cohorte, 119 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de páncreas, de los cuales 34% se encontraban en un estadio avanzado. Los síntomas de predicción de cáncer de páncreas fueron ictericia, fatiga, cambio en el hábito intestinal, pérdida de peso y disminución del apetito. El tiempo estimado en que el paciente acudió en busca de atención médica fueron 18 días (de 0 a 37), y el tiempo en el que se llegó al diagnóstico fue de 79 días (de 30 a 156); los tiempos en el diagnóstico fueron menores cuando los pacientes presentaban ictericia y pérdida de apetito, y fueron más largos en los que presentaban como síntoma principal indigestión, dolor de espalda, diabetes mellitus de reciente diagnóstico y malestar general. Este estudio señala cómo el diagnóstico se puede retardar por la presencia de síntomas inespecíficos en estadios tempranos, por lo que es muy importante tener la sospecha en todos los pacientes mayores de 50 años de edad con alguno de estos síntomas.⁹

TAMIZAJE

En EUA se estima que anualmente 3% de todas las enfermedades neoplásicas son debidas a cáncer de páncreas; sin embargo, como se ha mencionado, el cáncer de páncreas se asocia a una alta mortalidad, debido a que se encuentra en estadio resecable en el momento del diagnóstico únicamente en 11% de los pacientes. Asimismo, la edad de presentación ocurre cada vez más en las personas de edad media, por lo que no existe un grupo de riesgo específico en el que se pudiera realizar algún tipo de tamizaje. Sin embargo, identificar a los grupos de alto riesgo para cáncer de páncreas pudiera ser una oportunidad para crear estrategias de tamizaje en el futuro.

Ciertos grupos de alto riesgo, como los pacientes con cáncer de páncreas familiar, deben ser sometidos a vigilancia.¹ En la actualidad se han realizado algunos estudios de cohorte en este grupo de pacientes, en los que se utilizan el ultrasonido endoscópico, la resonancia magnética y la tomografía computarizada. Se ha encontrado que es frecuente encontrar lesiones quísticas en estos pacientes; las de componente sólido y las de dilatación del conducto pancreático se encontraron en 5.8 y 20.2%, respectivamente. De igual manera, se llevó a cabo la vigilancia mediante la realización de hemoglobina glucosilada periódicamente para identificar la diabetes mellitus de reciente inicio.¹⁰

Sin embargo, en fechas recientes se publicó un metaanálisis acerca de estudios prospectivos que incluyó a 7 085 pacientes considerados de alto riesgo, y concluyó que el número necesario para identificar a un paciente con una lesión de alto riesgo para cáncer de páncreas fue de 135; específicamente el número para diagnosticar un caso en pacientes con síndrome de Peutz–Jeghers fue de 71 y en los pacientes con mutación del gen *CKDN2A* fue de 51. Se concluyó que no es costo–efectivo realizar el cribado en los pacientes con alto riesgo; sin embargo, no se cuenta con información suficiente para determinar si esto tiene un impacto en la mortalidad y la sobrevida de estos pacientes.¹¹

DIAGNÓSTICO

Marcadores séricos

El marcador clásicamente utilizado para la detección temprana del cáncer de páncreas es el CA 19–9, un antígeno de Lewis que tiene una sensibilidad y una especificidad de 80 a 90% en los pacientes con enfermedad sintomática. El CA 19–9 se ha relacionado con el tamaño del tumor, la presencia de metástasis y el pronóstico de los pacientes. La medición secuenciada del CA 19–9 es útil para medir la respuesta al tratamiento; asimismo, se ha visto que dependiendo de su comportamiento puede predecir el pronóstico de los pacientes. De igual forma, sus cifras elevadas son indicativas del inicio de una terapia sistémica previa a la cirugía.¹² Otra limitación es que este marcador tumoral se expresa en otras condiciones benignas, como la endometriosis y ciertos desórdenes pancreatobiliares (cirrosis hepática, colangitis, pancreatitis, etc.). Kim y col. postularon que una cifra mayor de 37 unidad/mL representa un valor de corte para diferenciar entre enfermedad benigna y maligna.

Actualmente se han descrito otros marcadores que pudieran ser útiles en el diagnóstico de cáncer de páncreas de forma temprana, como son la detección de mutaciones (TP53/SMAD4 DNA) en el líquido pancreático y la detección de DNA de células malignas en la sangre, de células malignas circulantes o de DNA libre; sin embargo, estos marcadores aún están en estudio para determinar su utilidad y ponerlos a disponibilidad en los centros de alta especialidad en el manejo del cáncer de páncreas.¹

Estudios de imagen

La tomografía axial computarizada (TAC) trifásica es la técnica de imagen de elección para la evaluación inicial cuando hay sospecha de cáncer de páncreas.¹⁴

Permite una visualización adecuada de las relaciones del tumor primario con la vasculatura arterial y venosa.¹⁵

La RM tiene una sensibilidad reportada de 83 a 93.5% para la detección de cáncer de páncreas.¹⁵ Aunque la TAC continúa siendo el estándar de oro para su diagnóstico, la RM tiene algunas ventajas sobre la TAC en algunos escenarios clínicos.

La RM tiene una mayor resolución de contraste que la TAC, haciéndola más sensible para la detección de tumores que no deforman el contorno del páncreas.

Es útil para caracterizar las lesiones hepáticas en la enfermedad metastásica. Tanto la pancreatitis autoinmunitaria como la pancreatitis crónica pueden brindar imágenes por TAC similares a la del cáncer de páncreas; la RM tiene mayor sensibilidad para distinguir una de otra.¹⁵

La RM se puede realizar en caso de contraindicación para la TAC, sea por alergia al medio de contraste o por insuficiencia renal.

El ultrasonido endoscópico es una herramienta útil y poderosa para el abordaje de los tumores de páncreas, ya que es capaz de detectar neoplasias pancreáticas menores de 2 cm con una sensibilidad de 95% y una especificidad de 80%, así como esclarecer cualquier sospecha de invasión vascular.

El ultrasonido tiene la ventaja de que permite la toma de biopsias por aspiración con aguja fina para establecer el diagnóstico histológico para el inicio de la quimioterapia.¹⁴

ESTADIFICACIÓN

De forma histórica el cáncer de páncreas se ha clasificado en resecable, resecable limítrofe, localmente avanzado y metastásico; no existe duda acerca de la definición de resecable, en la que la enfermedad se encuentra localizada en el páncreas, sin extensión a las estructuras adyacentes; asimismo, el cáncer localmente avanzado se encuentra invadiendo estructuras adyacentes, es irresecable por definición y no muestra metástasis a distancia; el cáncer metastásico muestra enfermedad a distancia.

Sin embargo, la definición de resecable limítrofe no ha podido ser unificada. De forma general el cáncer de páncreas con resecabilidad limítrofe incluye los tumores que involucran la vasculatura adyacente, de forma que la resección, aunque posible, comprometería los márgenes libres de tumor en caso de no resecar y reconstruir la vasculatura.

En la actualidad la forma más utilizada es la clasificación de la resecabilidad dependiendo de la localización del tumor en el páncreas y el vaso afectado¹⁶ (cuadro 11-1).

Cuadro 11–1. Definición de cáncer de páncreas de reseabilidad limítrofe

Estructura vascular	NCCN	AHPBA	MD Anderson Cancer Center	Alianza
VMS–VP	Involucro de la VMS o la VP con distorsión o estrechamiento de la vena u oclusión de la vena con posibilidad de resección y reconstrucción	Involucro de VMS/VP con una deformación por el tumor con o sin involucro y estrechamiento de la luz, encajonamiento del eje sin invasión a las arterias adyacentes u oclusión de un segmento venoso corto susceptible de resección y reconstrucción	Oclusión venosa corta susceptible de resección y reconstrucción	Interfase entre el tumor y el vaso > 180° de la circunferencia del vaso o susceptible de resección y reconstrucción, o ambos
Arteria mesentérica superior	Abultamiento tumoral que no sobrepase 180° de la circunferencia del vaso	Abultamiento tumoral que no sobrepase 180° de la circunferencia del vaso	Abultamiento tumoral que no sobrepase 180° de la circunferencia del vaso; la estriación periarterial y los puntos de contacto que formen convexidades contra el vaso mejoran la posibilidad de resección	Interfase entre el tumor y el vaso < 180° de la circunferencia del vaso
AGD/AHC	Encajonamiento de la arteria hepática en un segmento corto, sin extensión al TC	Encajonamiento de la AGD hasta la AHC, con un segmento corto de encajonamiento o abultamiento directo de la AHC, sin extensión al TC	Encajonamiento en el segmento corto de la AHC, generalmente en el origen de la AGD	Segmento corto susceptible de reconstrucción, interfase entre el tumor y el vaso de cualquier grado
TC	Sin involucro	Sin involucro	Sin compromiso	Interfase entre el tumor y el vaso de cualquier grado

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; AHPBA: *Americas Hepato Pancreato Biliary Association*; VMS: vena mesentérica superior; VP: vena porta; AGD: arteria gastroduodenal; AHC: arteria hepática común; TC: tronco celiaco.

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO

De forma histórica el cáncer de páncreas ha sido considerado una neoplasia con alta letalidad, y la resección quirúrgica es el único tratamiento curativo, debido

a que las terapias sistémicas se asociaban a poca o nula respuesta; sin embargo, únicamente de 15 a 20% de los pacientes son candidatos a esta opción, y en ellos la sobrevida es de 24 meses incluso después de la cirugía.¹⁷

Actualmente existen múltiples terapias sistémicas de quimioterapia y radioterapia que han permitido aumentar el grupo de pacientes potencialmente resecables e incrementar la sobrevida discretamente en los pacientes con cáncer de páncreas resecable y no resecable.

De acuerdo con las guías de la *National Comprehensive Cancer Network*, las nuevas recomendaciones consisten en realizar pruebas de mutaciones germinales en todos los pacientes con cáncer de páncreas, análisis molecular de todos los pacientes con enfermedad metastásica y brindar quimioterapia adyuvante a todos los pacientes que la toleren mediante un esquema de FOLFIRINOX (5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino) modificado.²

Tratamiento sistémico

Actualmente el tratamiento sistémico está normado por las mutaciones presentes. El estudio MSK-IMPACT analizó a 1 040 pacientes con cáncer de páncreas, de los cuales en 17.5% se identificó alguna mutación predisponente.¹⁸

En general la primera línea de tratamiento consiste en FOLFIRINOX y gemcitabina con nab-paclitaxel; en los pacientes con mutación de BRCA1, BRCA2 y PALB2, la primera línea consiste en gemcitabina con cisplatino.²

El esquema FOLFIRINOX se ha asociado a una discreta mejoría en la sobrevida respecto a otros esquemas; sin embargo, se asocia a múltiples efectos adversos, por lo que se reserva para los pacientes con un adecuado estado funcional.

En todos los casos la elección del esquema debe tomar en cuenta la preferencia del paciente, las comorbilidades, las metas de tratamiento, la compatibilidad y las mutaciones o marcadores predictores.²

Tratamiento adyuvante

Después de la cirugía es ideal que todos los pacientes con cáncer de páncreas reciban terapia sistémica. El uso de quimioterapia adyuvante ha permitido alcanzar una sobrevida de 54.4 meses con el esquema FOLFIRINOX; el uso de gemcitabina sola se asocia a una sobrevida de 35 meses.²

En un metaanálisis reciente se incluyeron los estudios ESPAC-4, PRODIGE 24 y APACT, y se estudiaron los regímenes de quimioterapia adyuvante con FOLFIRINOX modificado, gemcitabina con capecitabina y gemcitabina con nab-paclitaxel. Se encontró que el esquema más efectivo es el de FOLFIRINOX modificado; el esquema de gemcitabina más nab-paclitaxel se asoció a una dis-

creta mejoría de la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global, en comparación con la gemcitabina más capecitabina, por lo que el esquema de gemcitabina más nab-paclitaxel es la mejor opción en los pacientes que no son candidatos a FOLFIRINOX modificado.¹⁹

Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante surgió como una posibilidad para los tumores de resecabilidad limítrofe, con la finalidad de reducir su tamaño y tener la posibilidad de resección; sin embargo, una ventaja importante es el aseguramiento de un tratamiento sistémico en los pacientes con cáncer de páncreas, que en caso de presentar complicaciones posquirúrgicas pueden no llegar a recibir un tratamiento sistémico adyuvante. El papel de la neoadyuvancia está bien descrito en los tumores de resecabilidad limítrofe y localmente avanzado; sin embargo, en el cáncer resecable su papel no está del todo claro.²⁰

Cerca de 50% del cáncer de páncreas y localmente avanzado logrará reducirse para realizar un intento curativo de resección, 30% presentarán progresión y el resto no presentarán mejoría.²¹ En los pacientes que llegan a la resección la sobrevida mejora significativamente, que es de 32 vs. 13 meses, y a los cinco años es de 26 vs. 0.²² Aún no está definido el tiempo necesario bajo terapia neoadyuvante; sin embargo, la mayor parte de las series han descrito que al menos se deben cumplir dos meses, aunque prolongar este tiempo a cuatro meses ha resultado beneficioso, de acuerdo con los estudios más recientes.²¹ En el cáncer de páncreas resecable la administración de una terapia neoadyuvante puede potencialmente eliminar la presencia de micrometástasis, identificar a los pacientes con biología tumoral favorable y asegurar la terapia sistémica para todos los pacientes.²⁰ En algunos estudios el riesgo de desarrollar metástasis es de 15%.²¹

Existen indicaciones claras de administrar terapia neoadyuvante a los pacientes con cáncer de páncreas resecable con imagen sospechosa pero no diagnóstica de metástasis, comorbilidades que impidan la cirugía y niveles elevados de CA 19-9. Sin embargo, no está aún estandarizada la administración de un esquema neoadyuvante de forma sistemática en todos los pacientes con cáncer resecable.²¹ En un metaanálisis publicado recientemente que estudió seis ensayos clínicos aleatorizados, incluido PREOPANC, se analizaron un total de 212 pacientes y 257 individuos control. Se encontró que la sobrevida global fue significativamente mejor, en comparación con los que no recibieron neoadyuvancia, así como la sobrevida libre de enfermedad. Respecto a la tasa de resección, no hubo cambios significativos entre los grupos; sin embargo, la tasa de R0 fue significativamente mayor en quienes recibieron neoadyuvancia. Este metaanálisis concluyó que la neoadyuvancia es beneficiosa en los pacientes con cáncer de páncreas resecable.²⁰

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico continúa siendo el único tratamiento que potencialmente puede llevar a una curación completa; el tipo de cirugía dependerá de la localización del tumor. Hasta en 70% de los casos se localizan en la cabeza, entre 20 y 25% en el cuerpo y la cola, y de 5 a 10% son de tipo difuso.²³

Pancreatoduodenectomía

Es la cirugía de elección cuando el tumor se encuentra en la cabeza o el proceso uncinado del páncreas, y consiste en la resección del antro gástrico, el duodeno, la vía biliar, la vesícula y la cabeza del páncreas; después se realiza una reconstrucción mediante un asa de yeyuno proximal, realizando una pancreatoyeyunoanastomosis, una hepatoyeyunoanastomosis y una gastroyeyunoanastomosis (figura 11–2).

La pancreatoduodenectomía se asocia a una mortalidad < 5% en los centros de alto volumen; la morbilidad sigue siendo alta (de 30 a 50%), y consiste principalmente en fístula pancreática, retraso del vaciamiento gástrico, hemorragia y complicaciones infecciosas.

Otras cirugías pancreáticas

Dependiendo de la localización del cáncer se puede realizar una pancreatectomía central, en la que se preservan la cabeza y la cola del páncreas, mediante una pan-

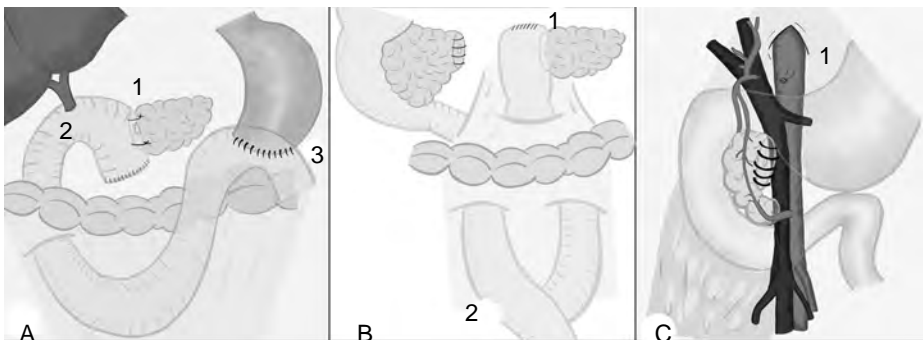


Figura 11–2. Tipos de cirugía pancreática. **A.** Pancreatoduodenectomía. 1. Pancreatoyeyunoanastomosis ductomucosa; 2. Hepatoyeyunoanastomosis terminolateral; 3. Gastroyeyunoanastomosis. **B.** Pancreatectomía central. 1. Se realiza una pancreatoyeyunoanastomosis; 2. En el segmento distal inferior se realiza una enteroenteroanastomosis en “Y” de Roux. **C.** Procedimiento de Appleyby. 1. Sección del tronco celiaco y circulación retrógrada hacia el hígado por la arteria mesentérica superior hacia la arteria gastroduodenal.

creatoyeyunoanastomosis de la cola del páncreas y una anastomosis enteral en “Y” de Roux. Esta técnica no suele ser de elección en el cáncer de páncreas, a menos que sean lesiones muy pequeñas o lesiones con bajo potencial de malignidad²⁴ (figura 11–2).

En los tumores localizados en la cola del páncreas la cirugía consiste en una pancreatectomía distal; en ella se reseca la cola del páncreas y el bazo; no existe ninguna reconstrucción, pues el muñón de cabeza y cuerpo se cierra. La pancreateoesplenectomía anteromodular radical, una modalidad de la pancreatectomía distal, consiste en un margen tangencial amplio que se logra a través de una resección anterior de la fascia renal; el plano de disección está guiado por la vena renal izquierda. Este tipo de resección se asocia a una sobrevida de 25% a los cinco años.^{25,26}

El procedimiento de Appleby es particularmente útil en los pacientes con cáncer localmente avanzado localizado en el cuerpo del páncreas; consiste en una resección en bloque del tronco celiaco y la arteria hepática común, junto con una pancreatectomía de cuerpo y cola, así como esplenectomía. En esta cirugía el hígado recibe un flujo retrógrado de la arteria mesentérica superior a través de la arteria gastroduodenal, y el estómago recibe su irrigación a través de las arterias gástrica derecha y gastroepiploica derecha (figura 11–2). Las complicaciones asociadas a este procedimiento incluyen grados variables de isquemia hepática, úlceras gástricas isquémicas e isquemia gástrica completa, por lo que la imagen preoperatoria para caracterizar la vascularidad es de suma importancia en estos pacientes.²⁷

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La sobrevida media del adenocarcinoma de páncreas es de seis meses, y a los cinco años es la más baja entre las neoplasias malignas, con 0.4 a 5%.²⁸ El pronóstico en los pacientes sometidos a una resección con márgenes negativos es de 10 a 25% para cinco años, con una media de supervivencia de 10 a 20 meses y una tasa de recurrencia esperada de 70 a 90% a dos años; la sobrevida de los pacientes en los que no se pudo hacer la cirugía es de tres a cinco meses.²⁹ El factor pronóstico de la supervivencia más importante es el estatus de los nódulos linfáticos; la supervivencia a cinco años es menor de 10% en los pacientes con nódulos linfáticos positivos y de 25 a 30% en los que tienen nódulos negativos. Otros factores de buen pronóstico son el tamaño del tumor menor de 3 cm, los márgenes negativos y el tumor bien diferenciado en la cabeza de páncreas. Las guías actuales de seguimiento sugeridas por la *National Comprehensive Cancer Network* incluyen una historia clínica con exploración física completa, mediciones del CA 19–9 y

una TAC contrastada en intervalos de tres a seis meses durante los primeros dos años y después cada año.^{1,29}

CONCLUSIONES

Pese a los avances alcanzados durante las últimas décadas, no se ha logrado mejorar la sobrevida de los pacientes con ACD. El ACD continúa representando una de las enfermedades más mortales a nivel mundial. El ACD representa la mayoría de los casos, y se trata de un tumor sólido exocrino que tiene su raíz en los conductos pancreáticos y comprende 90% de los tumores sólidos del páncreas. Desafortunadamente, su incidencia va en aumento y una de las razones por la que el pronóstico no ha mejorado en las últimas décadas es el diagnóstico tardío. El pronóstico en los pacientes con pancreatoduodenectomía con márgenes negativos es de 30% a cinco años. Las quimioterapias neoadyuvante y adyuvante han mostrado un aumento en la sobrevida. Tanto en el campo del diagnóstico temprano como en el tratamiento quimioterapéutico aún queda mucho por avanzar.

Las recomendaciones que el médico puede dar a la población para disminuir la posibilidad de desarrollar ACD deben incluir la eliminación total del tabaquismo, el mantenimiento de un peso corporal ideal, el consumo de una dieta sana alta en frutas y vegetales y baja en grasas y carbohidratos, y la evitación del consumo excesivo de alcohol, debido a la asociación entre la pancreatitis crónica y el cáncer. Por otro lado, los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de páncreas o con alguna de las enfermedades genéticas mencionadas deberán tener un seguimiento especial de detección. Sin embargo, el ACD sigue siendo una enfermedad altamente letal y su curación es muy difícil de lograr.

REFERENCIAS

1. **Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM:** Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2022;163(2):386–402.
2. **Tempero MA:** NCCN guidelines updates: pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(5.5):603–605.
3. **Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M et al.:** Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery* 2014;155:977–988.
4. **Poruk KE, Wolfgang CL:** Palliative management of unresectable cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:327–337.
5. **Azadeh B, Campbell F:** Pathology of exocrine neoplasms of the pancreas. *Surgery* 2006; 25:265–271.
6. **Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N:** Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014;371:

- 1039–1049.
7. **Piciocchi M, Capurso G, Valente R, Larghi A, Archibugi L et al.:** Early onset pancreatic cancer: risk factors, presentation and outcome. *Pancreatology* 2015;15(2):151–155.
 8. **Zhang Q, Zeng L, Chen Y, Lian G, Qian C et al.:** Pancreatic cancer epidemiology, detection and management. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:8962321.
 9. **Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B et al.:** Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(4):298–306.
 10. **Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T et al.:** Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology* 2020;158:226–237.
 11. **Corral JE, Mareth KF, Riegert JDL, Das A, Wallace MB:** Diagnostic yield from screening asymptomatic individuals at high risk for pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17:41–53.
 12. **Rose JB, Edwards AM, Rocha FG, Clark C, Alseidi AA et al.:** Sustained carbohydrate antigen 19–9 response to neoadjuvant chemotherapy in borderline resectable pancreatic cancer predicts progression and survival. *Oncologist* 2020;25(10):859–866.
 13. **Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC et al.:** Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19–9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(2):182–186.
 14. **Pallisera AM:** Tricks and tips in pancreatoduodenectomy. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:344–350.
 15. **Scialpi M, Reginelli A, D’Andrea A, Gravante S, Falcone G et al.:** Pancreatic tumors. Imaging update 2015. *Int J Surg* 2016;28:S142–S155.
 16. **Malafa MP:** Defining borderline resectable pancreatic cancer: emerging consensus for an old challenge. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(5):501–504.
 17. **Clancy TE:** Surgery for pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015;29:701–716.
 18. **Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V et al.:** Mutation detection in patients with advanced cancer by universal sequencing of cancer-related genes in tumor and normal DNA vs. guideline-based germline testing. *JAMA* 2017;318(9):825–835.
 19. **De Jesús VHF, Riechelmann RP:** Comparative efficacy of modified FOLFIRINOX, gemcitabine plus capecitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel as adjuvant treatment for resected pancreatic cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Ecancermedicalscience* 2021;15:1276.
 20. **Ghanem I, Lora D, Herradón N, de Velasco G, Carretero GA et al.:** Neoadjuvant chemotherapy with or without radiotherapy versus upfront surgery for resectable pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open* 2022;7(3):100485.
 21. **Labori KJ:** Short-course or total neoadjuvant chemotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer—current status and future perspectives. *Front Surg* 2022;9:839339.
 22. **Bratlie SO, Wennerblom J, Vilhav C, Persson J, Rangelova E:** Resectable, borderline, and locally advanced pancreatic cancer—“the good, the bad, and the ugly” candidates for surgery? *J Gastrointest Oncol* 2021;12(5):2450–2460.
 23. **Anderson EM, Thomassian S, Gong J, Hendifar A, Osipov A:** Advances in pancreatic ductal adenocarcinoma treatment. *Cancers (Basel)* 2021;13(21):5510.
 24. **Roggin K, Rudloff U, Blumgart L, Brennan M:** Central pancreatectomy revisited. *J Gastrointest Surg* 2006;10(6):804–812.

25. **Zhou Y, Shi B, Wu L, Si X:** A systematic review of radical antegrade modular pancreateosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *HPB (Oxford)* 2017;19(1):10–15.
26. **Grossman JG, Fields RC, Hawkins WG, Strasberg SM:** Single institution results of radical antegrade modular pancreateosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of pancreas in 78 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23(7):432–441.
27. **Malinka T, Timmermann L, Klein F, Geisel D, Pratschke J et al.:** Is there a role for the Appleby procedure in 2020? Results from a matched–pair–analysis. *Anticancer Res* 2020;40(1):387–392.
28. **Park MY, Shin SH, Song KB, Hwang D, Lee JH et al.:** Validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system and proposal of an improved staging system for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2019;23(1):46–55.
29. **Cai J, Chen H, Lu M, Zhang Y, Lu B et al.:** Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Lett* 2021;520:1–11.

Cáncer de vesícula y vías biliares

*Javier Melchor Ruan, Érika Ruiz García,
Juan Sebastián García Herrera*

CÁNCER DE VÍAS BILIARES

Epidemiología

El cáncer de vías biliares representa un grupo diverso de enfermedades malignas que se presentan en el epitelio biliar. Representa 3% de los tumores malignos del tubo digestivo. En el mundo la incidencia varía geográficamente. La incidencia es baja en países de alto ingreso, aproximadamente de 0.32 a 2 casos por 100 000 habitantes, mientras que en países como Tailandia y China es hasta 40 veces más.¹ La incidencia de nuestro país es difícil de interpretar, ya que en los registros GLOBOCAN 2020 se incluye junto con primarios de hígado, mientras que el cáncer biliar extrahepático se incluye en otra categoría separada que incluye vesícula biliar. Para el año 2020 se reportan 7 536 casos de tumores primarios de hígado, ocupando la octava causa de incidencia y la tercera de mortalidad, y para vesícula biliar se reportan 1 285 casos, ocupando el lugar 24 de incidencia y el 20 de mortalidad.²

Tiene su mayor incidencia en personas de la séptima década de la vida, y afecta casi por igual a hombre y mujeres, predominando ligeramente en el sexo masculino. En el paciente con colangiocarcinoma en el contexto de colangitis esclerosante primaria y quiste de colédoco se puede manifestar hasta dos décadas más temprano.

Se puede dividir en tres subtipos, dependiendo del sitio anatómico donde se originan: intrahepático, hiliar y distal. El colangiocarcinoma intrahepático tiene

su origen en conductos biliares de segundo orden, mientras que el punto anatómico que distingue el colangiocarcinoma distal del hiliar es el conducto cístico. De forma general, la enfermedad perihiliar representa 50% de los casos, la enfermedad distal aproximadamente 40%, y menos de 10% están representados por la localización intrahepática.³

Los colangiocarcinomas perihiliares, comúnmente llamados tumores de Klatskin, se han clasificado de acuerdo con el patrón de involucro de los conductos hepáticos mediante la clasificación Bismuth–Corlette. Se clasifican en cuatro tipos, de acuerdo con el compromiso del conducto hepático común (T I), la confluencia (T II) y/o los conductos hepáticos derecho (T IIIa) o izquierdo (T IIIb), o ambos (T IV).

Factores de riesgo

Se han reconocido varios factores de riesgo, aunque en algunos pacientes éstos no pueden identificarse con facilidad. En Occidente predomina la colangitis esclerosante primaria, una enfermedad inflamatoria de los conductos biliares que desarrolla fibrosis y estenosis de conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Esta condición se asocia con enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente colitis ulcerosa crónica idiopática.

Casi 30% de los pacientes con colangiocarcinoma son diagnosticados con colangitis esclerosante primaria. Un paciente con esta enfermedad tiene un riesgo de desarrollar cáncer de 5 a 15% a lo largo de su vida, y se puede manifestar entre el primero y 10 años después del diagnóstico. Se recomienda el escrutinio de estos pacientes mediante realización anual de colangiorresonancia. El uso de CA 19–9 es debatido en escrutinio por hasta 30% de falsos positivos. En caso de sospecha se recomienda cepillado, uso de colangioscopia y en algunos casos evaluación cromosómica con prueba FISH.⁴

Anormalidades congénitas del árbol biliar, como síndrome de Caroli, fibrosis hepática congénita y quiste de colédoco llevan consigo un riesgo de hasta 15% de malignidad. Los quistes de colédoco son dilataciones congénitas de los conductos biliares, mientras que la enfermedad de Caroli se caracteriza por múltiples dilataciones quísticas de los conductos intrahepáticos. La incidencia global de colangiocarcinoma en quistes de colédoco sin tratamiento es tan alta como 30%.⁵

Existe evidencia actual de asociación de hepatolitiasis y colangiocarcinoma. Esta condición es endémica en el sureste asiático. La litiasis con sólo afección de conductos intrahepáticos no es común en Occidente. La inflamación crónica y las infecciones concomitantes han explicado su etiología.¹

Otros factores de riesgo, como cirrosis e infección viral por hepatitis B y C, se han sugerido, al igual que síndromes genéticos como el de Lynch y fibrosis

quística. Otros factores incluyen exposición a thorotrast, un agente de contraste radiológico, obesidad, síndrome metabólico e infecciones por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, más frecuentes en China, Corea, Taiwán y Vietnam.⁶

Clasificación histopatológica

Más de 90% de los casos son adenocarcinomas, el resto pueden ser epidermoides o adenoescamosos. Se han definido tres variedades morfológicas de los adenocarcinomas.

Los tumores papilares son los más raros; se presentan como masas voluminosas intraluminales, por lo que causan obstrucción de forma temprana. La variedad nodular se presenta como lesión anular estenosante; tienen un potencial de invasión importante, por lo que al momento del diagnóstico se encuentran avanzados. La variedad esclerosante se caracteriza por intensa reacción desmoplásica. La fibrosis dificulta su diagnóstico por biopsia y por citología. Su diseminación intraductal asemeja a la de la colangitis esclerosante primaria. La mayoría de los colangiocarcinomas son esclerosantes.⁷

Los colangiocarcinomas intrahepáticos presentan tres tipos de patrones de crecimiento. Los más comunes son los formadores de masa (78% de los casos), que consisten en lesión tumoral hepática dentro del parénquima hepático; pueden ser extensos con necrosis central, con cicatrices o producción de mucina. Los infiltrantes periductales (16% de los casos) se caracterizan por infiltración sobre conductos biliares y crecimiento intraductal (6% de los casos), el cual se caracteriza por crecimiento polipoide dentro de las vías biliares.⁸

Presentación clínica

La presencia de síntomas depende de la localización anatómica del tumor primario y en su caso de las metástasis. Los tumores extrahepáticos se vuelven sintomáticos cuando el tumor obstruye el drenaje biliar. Los síntomas asociados a obstrucción se manifiestan con ictericia, prurito, coluria y acolia. Otros síntomas comunes son el dolor abdominal, pérdida de peso y fiebre hasta en 20% de los casos. Los colangiocarcinomas intrahepáticos tienen una presentación diferente. Pocas veces pueden desarrollar ictericia. Se manifiestan con dolor en el cuadrante superior derecho, pérdida de peso y elevación de fosfatasa alcalina. Algunos cursan asintomáticos, y las lesiones se detectan de forma incidental como alteración en pruebas de función hepática o en pacientes cirróticos en escrutinio.⁸

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico dependerá de la sospecha de localización de la lesión y si el paciente tiene antecedente de colangitis esclerosante primaria. Se ha utili-

zado como marcador tumoral el CA 19–9; sin embargo, la sola obstrucción biliar ocasiona su elevación, por lo que el diagnóstico no puede sustentarse en su elevación. La evaluación del paciente con colangiocarcinoma se debe dirigir a determinar el nivel y la extensión del compromiso biliar y portal, determinar si existe patología hepática concomitante y atrofia lobar, y si existe enfermedad ganglionar o metastásica. Estos pacientes pueden ser estudiados mediante procedimientos no invasivos (TAC contrastada, dinámica helicoidal multifásica, resonancia magnética con colangiorresonancia) que pueden brindar 93% de sensibilidad y 99% de especificidad. Todos estos procedimientos diagnósticos son complementarios, y en algunos casos todos pueden ser necesarios para una mejor evaluación prequirúrgica. De ser posible la colangiorresonancia debe ser realizada antes del drenaje biliar, ya que la evaluación del árbol biliar es más difícil si no está dilatado y con posibles artefactos por las prótesis. La resonancia magnética, particularmente con medio de contraste hepatoespecífico y fases de difusión, puede dar detalle anatómico de las lesiones en el hígado, los conductos biliares y la vesícula, al igual que del involucro vascular. Puede diferenciar entre colangiocarcinoma y hepatocarcinoma, y es capaz de delinear el árbol biliar, particularmente en pacientes con colangiocarcinoma perihiliar.⁹

Los estudios de imagen ayudan a localizar la lesión. En el caso del colangiocarcinoma distal se observa dilatación ductal intrahepática y extrahepática; se puede observar un cambio abrupto en el diámetro del conducto. En el caso del colangiocarcinoma perihiliar se observa dilatación ductal intrahepática con conductos extrahepáticos de calibre normal. Una lesión sólida con áreas de necrosis, usualmente en un hígado no cirrótico, se observa en colangiocarcinomas intrahepáticos.

El ultrasonido endoscópico, el ultrasonido intraductal y la colangiografía percutánea se solicitarán para tener mejor estadificación. La confirmación histológica no es mandataria en los casos considerados potencialmente resecables. Si de la evaluación de la lesión no surge una clara evidencia de irreseabilidad estos pacientes deben ser evaluados clínicamente para una resección radical y que requiere resección hepática.¹⁰ La tomografía por emisión de positrones (PET–CT) con 18–fluorodesoxiglucosa (FDG) puede ser utilizada como estudio complementario. Es útil para identificar involucro ganglionar, presencia de metástasis a distancia y recurrencia de enfermedad posoperatoria. Por su baja especificidad no es útil para diagnosticar la lesión primaria, por lo que hace necesaria la confirmación citológica o histológica. Es de utilidad en la planeación del tratamiento, ya que la identificación de enfermedad extrahepática pudiera modificar el plan de tratamiento.

Durante la CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) se pueden obtener muestras de bilis o citología por cepillado; sin embargo, la citología endoscópica por cepillado en pacientes que tienen hallazgos clínicos o radiológi-

cos sugestivos de malignidad tiene una sensibilidad limitada (de 35 a 69%), y la adición de biopsia endoscópica de las estenosis malignas aumenta este valor sólo a 43 a 88%. Estas pruebas pueden ser útiles en la evaluación de diagnóstico si son positivas, pero un resultado negativo no puede descartar una enfermedad maligna. También se puede realizar la aspiración con aguja fina guiada por USE de los tumores y los ganglios linfáticos aumentados de tamaño, y tiene una mayor sensibilidad para la detección de malignidad en los tumores distales.¹¹ Un metaanálisis de hibridación *in situ* con fluorescencia ha demostrado ser muy específica (70%), pero con una sensibilidad limitada (68%) para la identificación de colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria.¹²

Estadificación

El propósito de la estadificación es determinar la invasión local y la reseccabilidad, y detectar diseminación ganglionar y a distancia. La octava edición de *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)* establece diferentes criterios en cuanto el tumor (T) y ganglios (N), dependiendo de la localización del tumor (tablas TNM AJCC/UICC).¹³

Tratamiento quirúrgico

Los pacientes con colangiocarcinoma en general tienen pobre pronóstico, con una tasa de sobrevida en promedio de 5 a 10% en caso de tener ganglios positivos. El colangiocarcinoma distal tiene la más alta tasa de reseccabilidad, mientras que los tumores perihiliares son considerados en su mayoría irresecables. La cirugía siempre se ha considerado un reto para el cirujano por las relaciones anatómicas de las vía biliares, consideradas complejas y variables, además de su relación íntima con estructuras vasculares.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es la resección completa del tumor y aliviar los síntomas de la obstrucción biliar restableciendo la continuidad bilioentérica. La resección microscópica completa del tumor (R0) ofrece la mejor oportunidad de sobrevida prolongada o curación independientemente de la magnitud de la resección.¹⁴ La laparoscopia puede ser útil para descartar la enfermedad peritoneal no reconocida, pero los tumores perihiliares pueden con frecuencia extenderse al hígado y a las principales estructuras vasculares, lo cual complica la evaluación preoperatoria de reseccabilidad. Para un adecuado tratamiento de estos pacientes es necesaria una evaluación imagenológica preoperatoria adecuada. En los pacientes ictericos con colangitis, insuficiencia renal, desnutrición o cuando se planee una embolización portal deberá drenarse la vía biliar en forma percutá-

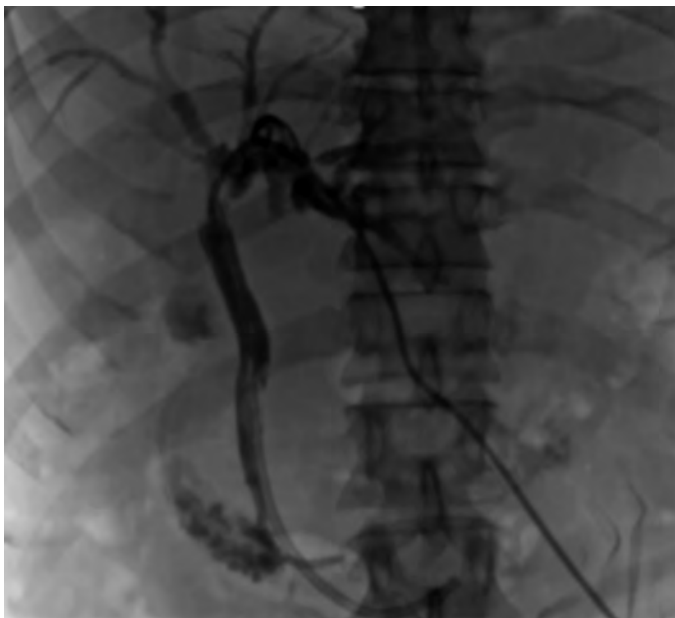


Figura 12–1. Derivación percutánea de paciente con colangiocarcinoma perihiliar Bismuth–Corlette IIIA candidato a resección quirúrgica. Fuente: Archivo del Instituto Nacional de Cancerología.

nea (figura 12–1). En pacientes sin estos inconvenientes y que se llevarán a una cirugía resectiva teniendo un adecuado remanente hepático es preferible no drenarlos.¹⁵ En casos en los que se planee la embolización portal del lóbulo a resecar se sugiere controlar la hipertrofia compensadora mediante volumetría hepática.

La resección quirúrgica dependerá de la ubicación del tumor dentro del árbol biliar: intrahepática, perihiliar o distal.

Tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma perihiliar

La cirugía para estas neoplasias es compleja; con frecuencia se requiere resección hepática derecha o izquierda, más caudectomía, con resección de conducto biliar, linfadenectomía regional y hepático–yeyuno anastomosis en “Y” de Roux.

En ocasiones es necesaria una embolización de vena porta preoperatoria. Este procedimiento es con la finalidad de promover la hipertrofia del lóbulo hepático no comprometido, mejorando su volumen. La presencia de ganglios linfáticos regionales positivos no es contraindicación absoluta para la resección quirúrgica, pero están asociados a resultados menos favorables. La resección local (resección en bloque de vía biliar, vesícula y ganglios del pedículo hepático) quedaría



Figura 12–2. Foto quirúrgica posterior a hepatectomía derecha extendida de paciente con colangiocarcinoma perihiliar Bismuth–Colette IIIA previa a derivación biliodigestiva izquierda. Fuente: Archivo del Instituto Nacional de Cancerología.

reservada exclusivamente para los tumores Bismuth tipo I. Se debe procurar un margen de 5 a 10 mm de conducto biliar y una reconstrucción hepático–yeyuno anastomosis en “Y” de Roux. Para el Bismuth–Colette II se debe realizar una resección hepática derecha o izquierda además del segmento 1. Para los tumores Bismuth–Colette IIIa, además de la linfadenectomía estaría indicada una hepatectomía derecha extendida al segmento 1 (figura 12–2).

Para los tumores IIIb estaría indicada una hepatectomía izquierda, extendida al segmento 1. A los tumores Bismuth–Colette IV algunos los consideran irresecables, y otros deciden entre una hepatectomía extendida derecha (extendida al segmento IV) o izquierda (extendida a los segmentos VIII y V) más el segmento 1, de acuerdo con el predominio del compromiso biliar y/o vascular.¹⁶

De acuerdo con cada caso podrán agregarse resecciones vasculares y/o resecciones duodenopancreáticas.¹⁷ Como criterios de irresecabilidad se han establecido la presencia de metástasis retropancreáticas, para celiacas o hepáticas distantes, afección de órganos adyacentes y enfermedad diseminada. Los criterios radiográficos que sugieren irresecabilidad local de los tumores perihiliares incluyen la afección del conducto hepático bilateral hasta la vía biliar secundaria de forma bilateral, encajonamiento u oclusión de la vena portal principal proximal

a su bifurcación, atrofia de un lóbulo del hígado con encajonamiento de la rama de la vena porta contralateral, la atrofia de un lóbulo del hígado con la participación de la vía biliar secundaria contralateral o la participación de ambas arterias hepáticas.

El trasplante de hígado con quimiorradioterapia neoadyuvante parece mostrar resultados alentadores. Los criterios de inclusión incluyen colangiocarcinoma irresecable perihiliar de 3 cm o menos de diámetro radial sin metástasis intrahepática o extrahepática. La tasa de supervivencia libre de recurrencia a cinco años es similar a la de otras indicaciones ampliamente aceptadas para el trasplante de hígado, que es de 68%. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria con colangiocarcinoma se deben tratar, en lo posible, con trasplante de hígado, que abordará el defecto oncogénico y la enfermedad hepática progresiva crónica subyacente y evita las posibles complicaciones de la cirugía en pacientes con enfermedad hepática avanzada como, por ejemplo, la hipertensión portal.¹⁸

Tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma intrahepático

El colangiocarcinoma intrahepático se trata mediante resección hepática para lograr márgenes de resección negativos. Sin embargo, incluso en pacientes adecuadamente seleccionados la resección curativa con márgenes negativos de tumor se puede lograr en menos de 30% de los pacientes.

Hay pocos datos sobre los beneficios de la linfadenectomía para el colangiocarcinoma intrahepático. Aunque está claro que la afectación ganglionar es un factor pronóstico importante, la linfadenectomía no parece proporcionar un beneficio terapéutico probado, y hay una falta de consenso en cuanto a si debe o no llevarse a cabo de forma rutinaria.¹⁹

La tasa de sobrevida después de resección quirúrgica va de 11 a 40% a cinco años. En caso de una resección completa (R0) con ganglios negativos la tasa de sobrevida puede ser tan alta como 63%.

Tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma distal

Este tipo de lesiones se tratan habitualmente con pancreatoduodenectomía. El compromiso de ganglios linfáticos y la profundidad de la invasión tumoral son importantes indicadores de pronóstico. Las tasas medias de supervivencia a cinco años después de la resección van desde 11 hasta 42%. Entre los factores asociados con resultado favorable se incluyen la resección R0, sin metástasis en los ganglios linfáticos, la ausencia de invasión perineural y perivascular, y el grado histológico bajo o bien diferenciado. La resección completa con márgenes histológicos negativos es el único factor modificable y, por esa razón, el objetivo principal de la terapia quirúrgica.²⁰

Terapia adyuvante

La invasión linfovascular y perineural, la metástasis de los ganglios linfáticos y el tamaño del tumor mayor de o igual a 5 cm se han informado como predictores independientes de recurrencia y SG reducida después de la resección. Dado que la recurrencia después de la resección es común, estos factores de riesgo específicos del tumor podrían considerarse como criterio de selección de pacientes para tratamiento adyuvante en ensayos clínicos. Un ensayo aleatorizado de fase III realizado en Japón (JCOG1202, el ensayo ASCOT) demostró un beneficio de sobrevida global para la quimioterapia adyuvante con S-1 sobre la resección sola. En este estudio 440 pacientes que se habían sometido al menos a una resección microscópicamente completa (R0/R1) por cáncer de vesícula biliar, ámpula de Vater o colangiocarcinoma intrahepático o extrahepático fueron aleatorizados a quimioterapia adyuvante u observación. En una mediana de seguimiento de 46 meses, en comparación con la observación, el adyuvante S-1 mejoró la SG (SG a los tres años 77 vs. 68%, HR 0.69, IC 95% de 0.51 a 0.94), y tuvo una tendencia no estadísticamente significativa hacia sobrevida libre de recurrencia.²¹ ASCO emitió una guía de práctica clínica en 2019 que sugiere que a todos los pacientes con cáncer de vías biliares resecado se les debe ofrecer seis meses de quimioterapia con capecitabina, y que a los pacientes con colangiocarcinoma extrahepático y un margen de resección quirúrgica positivo se les puede ofrecer quimiorradioterapia.²²

Tratamiento paliativo

En los pacientes considerados inoperables o irresecables durante la evaluación preoperatoria los *stents* colocados por vía percutánea o endoscópica pueden brindar una excelente paliación. En los pacientes con probabilidad de vida mayor de seis meses los *stents* metálicos autoexpandibles demostraron ser mejores que los plásticos. El pronóstico de los pacientes con cánceres avanzados de las vías biliares es malo, y la mediana de supervivencia para los que reciben cuidados paliativos es corta. Las opciones de tratamiento para los cánceres avanzados de las vías biliares incluyen ensayos clínicos, terapia sistémica (quimioterapia basada en gemcitabina o fluoropirimidina, o pembrolizumab para pacientes con tumores MSI-H/dMMR), quimiorradioterapia basada en fluoropirimidina o radioterapia sin quimioterapia adicional.

Seguimiento

El seguimiento de estos pacientes se hará con base en los hallazgos clínicos, el aumento de las enzimas hepáticas indicadoras de colestasis y del CA 19-9, efec-

tuándose como primer estudio de imágenes la TAC, que podrá detectar dilatación de la vía biliar intrahepática, metástasis hepáticas, adenopatías, ascitis y hasta compromiso vascular. Si hiciera falta se confirmarán los hallazgos con resonancia.

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

El cáncer de vesícula biliar es una enfermedad de baja prevalencia en el mundo; sin embargo, tiene una enorme variación según la región geográfica, incluso dentro de un mismo país. Es el tumor más común del tracto biliar extrahepático, y ocupa el cuarto lugar entre las enfermedades malignas del tracto gastrointestinal. La mayoría (cerca de 90%) son adenocarcinomas, aunque ocasionalmente se encuentran otros tipos histológicos, como carcinoma adenoescamoso o de células escamosas, tumores neuroendocrinos de células pequeñas, linfoma y sarcoma.

Es generalmente diagnosticado en estadios avanzados de la enfermedad, constituyendo así una neoplasia de naturaleza agresiva y rápida diseminación. Clásicamente se describe a esta enfermedad como caracterizada por periodos iniciales de silente progresión y rápido deterioro cuando es sintomática.²³

Factores de riesgo

En todo el mundo existe una importante variabilidad geográfica en la incidencia que se correlaciona con la prevalencia de la colelitiasis. La incidencia aumenta constantemente con la edad; las mujeres se ven afectadas de dos a seis veces más que los hombres, y es más común en los blancos que en los negros. Se han identificado varios factores de riesgo, muchos de los cuales comparten una característica común a la inflamación crónica de la vesícula biliar: enfermedad de cálculos biliares, pólipos vesiculares y quistes biliares congénitos, unión pancreatobiliar anómala e infección crónica.²⁴

Diagnóstico

La ausencia de signos y síntomas específicos de cáncer y de marcadores tumorales específicos conduce a realizar un diagnóstico tardío. La presencia de ictericia o el hallazgo de tumor en la vesícula generalmente son signos de enfermedad avanzada con tumor irreseccable. Otros pacientes pueden presentar cuadro de colecistitis aguda, dolor abdominal, pérdida de peso y síntomas inespecíficos. Hay un subgrupo de pacientes en quienes el diagnóstico se realiza durante la cirugía,



Figura 12–3. Corte axial de tomografía de abdomen de paciente femenino con cáncer de vesícula biliar. Paciente candidata a colecistectomía radical una vez descartada enfermedad a distancia. Fuente: Archivo del Instituto Nacional de Cancerología

o en quienes se evidencia en el estudio anatomopatológico. Estos pacientes tienen un mejor pronóstico, ya que se trata de estadios precoces.²⁴

La evidencia ultrasonográfica de tumor vesicular y el engrosamiento significativo de la pared con infiltración del lecho hepático son signos de sospecha. Debe completarse la evaluación con estudios de laboratorio, TAC y RM (figura 12–3). La elevación en los niveles de CA 19–9 y antígeno carcinoembrionario no resulta eficaz en el diagnóstico, ya que se asocia a aumento en estadio avanzado. La utilidad del PET–TC en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes no ha sido aún establecida, pero resulta útil para la detección de enfermedad metastásica.

Para los pacientes que presentan ictericia debe incluirse colangiografía, ultrasonido endoscópico y CPRE, con colocación de un *stent* al demostrar la obstrucción biliar. El ultrasonido endoscópico ha ido adquiriendo mayor utilidad. Es útil tanto en el diagnóstico diferencial de los pólipos de la vesícula biliar como en la valoración de la extensión del tumor. Permite evaluar la profundidad de la invasión tumoral en la pared de la vesícula biliar y para valorar afectación de los ganglios linfáticos en el hilio hepático y la región peripancreática.²⁵

Estadificación

Los factores de mal pronóstico incluyen edad, tumores poco diferenciados, subtipo plano, el grado de penetración en la pared vesicular, el compromiso ganglionar, infiltración de órganos vecinos y presencia de metástasis a distancia.

Se disemina a través de las vías linfática, hemática y endoluminal, y por contigüidad. La diseminación linfática es hacia el ganglio cístico, luego hacia las cadenas ganglionares del ligamento hepatoduodenal, retropancreáticos y arteria hepática común. El compromiso de ganglios intercavaoárticos marca un signo de mal pronóstico.

La estadificación de la AJCC TNM está basada en el nivel de invasión de la pared vesicular, el compromiso ganglionar y la presencia de metástasis a distancia.¹³

Para una estadificación adecuada es necesario el estudio minucioso de la vesícula extirpada, para definir, además de las características histológicas, la localización, la extensión y la penetración en la pared vesicular. En pacientes que han sido sometidos a colecistectomía con diagnóstico por anatomía patológica sólo se puede evaluar el grado de penetración (T) del cáncer en la pared vesicular. A veces el ganglio cístico no ha sido extirpado y el compromiso ganglionar o de estructuras resulta desconocido. En este caso la decisión de reintervención para efectuar una cirugía radical está basada en el grado de invasión del cáncer en la pared vesicular descrito en el informe anatomopatológico, y en los estudios a realizar para evaluar la extensión de la enfermedad.²⁶

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento del cáncer de vesícula biliar será determinado por un equipo multidisciplinario. Si no hay evidencias de metástasis a distancia, la laparoscopia es de utilidad para descartar diseminación hepática o peritoneal en pacientes potenciales candidatos para una cirugía resectiva.

La colecistectomía radical debe ser realizada como tratamiento inicial o para completar el tratamiento en pacientes ya sometidos a colecistectomía. En estos casos la cirugía comienza con exploración de los ganglios intercavaoárticos. Si ellos resultan comprometidos, la sobrevida estará limitada a meses, y una cirugía radical no está indicada. Si el citado grupo ganglionar son negativos, el procedimiento debe continuar con la linfadenectomía del ligamento hepatoduodenal y de la arteria hepática común. La resección hepática incluye segmentos IVB y V. Es necesario en todo momento realizar estudio transoperatorio de margen cístico para valorar diseminación a la vía biliar.²⁷

La supervivencia de los pacientes con lesiones T1a (invasión limitada a la lámina propia) es particularmente buena, y la metástasis a los ganglios linfáticos es muy poco frecuente en estos casos. La colecistectomía simple es ampliamente aceptada como suficiente para lesiones T1a. La perforación intraoperatoria de la vesícula biliar y los márgenes quirúrgicos positivos del conducto cístico son factores pronósticos importantes en la cirugía para las lesiones T1a.

Las tasas de supervivencia y las estrategias para T1b (invasión de la capa muscular) siguen siendo motivo de controversia. Varios estudios han reportado metástasis ganglionar hasta en 20% de los casos, con tasas de recurrencia de 30 a 60% después de colecistectomía simple. Parece razonable realizar la colecistectomía con linfadenectomía con o sin resección hepática en pacientes T1b. El pronóstico para los T2 (invasión a la capa subserosa) es muy variable, con tasas de supervivencia a cinco años de aproximadamente 20 a 70% después de colecistectomía simple, en comparación con 60 a 100% después de la cirugía radical. La opinión convencional es que los pacientes con lesiones T2 deben ser tratados mediante colecistectomía radical, incluyendo la resección en bloque del hígado adyacente, así como la linfadenectomía regional con o sin resección de la vía biliar extrahepática.²⁶

El pronóstico es malo para la mayoría de los pacientes con tumor T3 que muestra la perforación de la serosa o invasión directa del hígado u otro órgano adyacente o estructura. La cirugía para las lesiones T3 sólo es apropiada si existe el potencial para lograr una resección curativa. Las lesiones T3 requieren resección hepática con linfadenectomía regional como mínimo. Esto puede incluir hepatectomía mayor si existe una amplia afección en el hígado o grandes estructuras vasculares. Además, si se sospecha de invasión directa en un órgano adyacente (el duodeno, el páncreas, el estómago o el colon), sería necesaria la resección en bloque para la resección curativa.

La quimioterapia o la paliación son normalmente adecuadas para la enfermedad T4 (tumor invasor en la vena porta principal o dos o más órganos o estructuras extrahepáticas), salvo en casos excepcionales en los que la resección en bloque de múltiples órganos es posible.²⁸ Esto es debido al pobre pronóstico y la dificultad de lograr una resección curativa.

Tratamiento adyuvante

Con base en gran parte en los resultados iniciales, una guía de práctica clínica del año 2019 de la ASCO sugiere que a los pacientes con cáncer de vías biliares resecaado se les debe ofrecer seis meses de capecitabina adyuvante sola, y que la quimiorradioterapia se debe ofrecer sólo a pacientes con GBC resecaado que tienen un R1 de margen quirúrgico.²²

Diferentes formas de quimioterapia y radioterapia han sido utilizadas con la finalidad de mejorar la sobrevida. Debido a que la mayoría de las series son pequeñas, resultan difíciles de interpretar.

Considerando que la mayoría de los pacientes presentan recidivas locorregionales, la radioterapia ha sido de utilidad como tratamiento adyuvante con 5-FU como sensibilizador.

Tratamiento paliativo

Frecuentemente el diagnóstico de cáncer es tardío y los tratamientos se reducen a paliar el dolor y la colangitis. La posibilidad de obstrucción biliar en pacientes con cáncer de vesícula biliar excede 60%, y la obstrucción gástrica en aproximadamente 50% de los pacientes con ictericia. Debido a la limitada expectativa de vida de este grupo de pacientes, deben ser empleados tratamientos percutáneos o endoscópicos. Para los pacientes con enfermedad no resecable localmente avanzada y los que tienen enfermedad metastásica a distancia y que pueden tolerarla la quimioterapia paliativa es una opción adecuada. El régimen óptimo no ha sido definido por ensayos aleatorizados, y no se puede recomendar ningún agente quimioterapéutico único o un régimen combinado para todos los pacientes como estándar de atención. Se prefiere la participación en ensayos clínicos siempre que sea posible. Si los ensayos no están disponibles o los pacientes no son elegibles, se sugiere una combinación basada en gemcitabina en lugar de una monoterapia con gemcitabina para la mayoría de los pacientes con un buen estado funcional que pueden tolerar la quimioterapia y que no tienen hiperbilirrubinemia significativa.²⁹

Seguimiento

El seguimiento consiste en el control clínico, TAC/RM de abdomen y tórax, y laboratorio de función hepática cada cuatro meses durante dos años, luego cada seis meses.

PET–TC resulta de utilidad en la detección de progresión a distancia.

REFERENCIAS

1. **Khan SA, Tavolari S, Brandi G:** Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors. *Liver Int* 2019;39(Suppl 1):19–31.
2. GLOBOCAN database on global cancer incidence available online 2020 at <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>.
3. **De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM et al.:** Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;245(5):755–762.
4. **Prokopiè M, Beuers U:** Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatol Int* 2021;15(1):6–20.
5. **Madadi SO, Wirth TC, Kuebler JF, Petersen C, Ure BM:** Choledochal cyst and malignancy: a plea for lifelong follow-up. *Eur J Pediatr Surg* 2019;29(2):143–149.
6. **Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX:** Biliary tract cancer. *Lancet* 2021;397(10272):428–444.

7. **Nakanuma Y, Klimstra DS, Komuta M, Zen Y:** Intrahepatic cholangiocarcinoma. En: *WHO classification of tumours, digestive system tumours*. 5ª ed. Lyon, WHO Classification of Tumours Editorial Board, International Agency for Research on Cancer, 2019:254.
8. **El-Diwanly R, Pawlik TM, Ejaz A:** Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2019;28(4):587–599.
9. **Jhaveri KS, Hosseini NH:** MRI of cholangiocarcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1165–1179.
10. **Buckholz AP, Brown RS Jr:** Cholangiocarcinoma: diagnosis and management. *Clin Liver Dis* 2020;24(3):421–436.
11. **Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, Rossi G, Foschi D:** Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2020;26(25):3542–3561.
12. **Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, Vargo JJ, Parsi MA:** Fluorescence *in situ* hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79:943–950.e3.
13. **Amin MB, Edge SB, Greene FL et al.:** *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. New York, Springer, 2017.
14. **Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G et al.:** Recurrence after curative-intent resection of perihilar cholangiocarcinoma: analysis of a large cohort with a close postoperative follow-up approach. *Surgery* 2018;163(4):732–738.
15. **Ribero D, Zimmitti G, Aloia TA, Shindoh J, Fabio F et al.:** Preoperative cholangitis and future liver remnant volume determine the risk of liver failure in patients undergoing resection for hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2016;223(1):87–97.
16. **Soares KC, Jarnagin WR:** The Landmark Series: Hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021;28(8):4158–4170.
17. **Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Yamaguchi J et al.:** Combined vascular resection for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2022;275(2):382–390.
18. **Ethun CG, López AAG, Anderson DJ, Adams AB, Fields RC et al.:** Transplantation versus resection for hilar cholangiocarcinoma: an argument for shifting treatment paradigms for resectable disease. *Ann Surg* 2018;267(5):797–805.
19. **Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM et al.:** Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015;17:669–680.
20. **Gorji L, Beal EW:** Surgical treatment of distal cholangiocarcinoma. *Curr Oncol* 2022;29(9):6674–6687.
21. **Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, Nomura S, Katayama H et al.,** Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HBPOG): Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10372):195–203.
22. **Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii Saab T, Crane C et al.:** Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(12):1015–1027.
23. **Krell RW, Wei AC:** Gallbladder cancer: surgical management. *Chin Clin Oncol* 2019;8(4):36.
24. **Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX:** Biliary tract cancer. *Lancet* 2021;397(10272):428–444.
25. **Cherkassky L, D'Angelica M:** Gallbladder cancer: managing the incidental diagnosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2019;28(4):619–630.

26. **Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A et al.:** Incidental gallbladder cancer by the AFC–GBC–2009 Study Group. *World J Surg* 2011;35(8):1887–1897.
27. **De Savornin Lohman EAJ, van der Geest LG, de Bitter TJJ, Nagtegaal ID, van Laarhoven CJHM et al.:** Re-resection in incidental gallbladder cancer: survival and the incidence of residual disease. *Ann Surg Oncol* 2020;27(4):1132–1142.
28. **Creasy JM, Goldman DA, Gonen M, Dudeja V, O'Reilly EM et al.:** Evolution of surgical management of gallbladder carcinoma and impact on outcome: results from two decades at a single-institution. *HPB (Oxford)* 2019;21(11):1541–1551
29. **Woods E, Le D, Jakka BK, Manne A:** Changing landscape of systemic therapy in biliary tract cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(9):2137.

Tumores neuroendocrinos del tracto digestivo

*María Fernanda Castillo Martínez, Grecia Celis Valenzuela,
Joel Omar Jáquez Quintana*

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) representan un grupo de tumores epiteliales que surgen de distintas células secretoras del sistema neuroendocrino. Desde su primera descripción, en 1927, se han identificado en distintas partes del cuerpo, pero son el aparato gastrointestinal y el páncreas los sitios afectados con más frecuencia.^{1,2} Dependiendo de la región geográfica, los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNE–GI) se encuentran sobre todo en el intestino delgado, el recto, el páncreas, el colon y el estómago.^{1,3} En México existe poca información acerca de su prevalencia, pero se ha descrito que en Latinoamérica los más frecuentes son los de intestino delgado y los de páncreas.⁴

En años recientes la Organización Mundial de la Salud propuso una nueva forma de clasificar las NNE, con base en las diferencias moleculares y genéticas, los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE) y los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados (CNE),¹ los cuales presentan un crecimiento más acelerado y un pronóstico relativamente peor, representando de 10 a 20% de todas las NNE.^{2,5} Los tumores carcinoides se originan de las células enterocromafines intestinales, y los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNE–p) se originan a partir de los islotes de Langerhans,⁶ y presentan marcadores tumorales distintos.

A pesar de ser tumores poco frecuentes, su incidencia se ha incrementado, lo cual se ha atribuido a un mayor reconocimiento entre el personal médico y a mejores técnicas que permiten su detección.⁷ Clínicamente se pueden presentar de forma distinta según el sitio de origen, y de acuerdo con la capacidad para la

secreción de hormonas pueden ser funcionales (secretores) y causar síndromes clínicos, o ser no funcionales (no secretores).^{8,9}

La localización y el tamaño tumoral son factores importantes en el curso de la enfermedad; sin embargo, la histología y el grado tumoral son los principales factores determinantes del tratamiento y el pronóstico, por lo que el conocimiento del tema es indispensable para el gastroenterólogo en formación.^{10,11}

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES

Las NNE representan de 0.5 a 2% de las neoplasias en EUA.^{3,12} La incidencia de estas neoplasias ha aumentado de 1.09/100 000 habitantes en 1973 a 6.98/100 000 habitantes en 2012.¹³

En México se han publicado reportes o series de casos, pero no existen estudios epidemiológicos sobre su incidencia y prevalencia, por lo que el impacto de estas neoplasias se desconoce en el país. En 2015 se publicó una serie de casos acerca de la prevalencia de TNE en un centro de tercer nivel en un periodo de seis años;¹⁴ los TNE–GI fueron los más frecuentes, con una prevalencia de 54.7%. Los sitios más afectados son el estómago, el colon y el recto, el intestino delgado y el páncreas.

Igual que las NNE, la incidencia de las TNE–GI se incrementa con la edad y presenta una distribución similar entre los hombres y las mujeres.^{7,13} En EUA la incidencia de TNE–GI fue de 2.29 casos por cada 100 000 habitantes en 2012, y los de intestino delgado y recto fueron los más frecuentes.¹³ En 2021 un estudio realizado en EUA por Zihan X. y col.¹¹ reportó un incremento de la incidencia de TNE–GI de 1.05/100 000 habitantes en 1975 a 5.45/100 000 habitantes en 2015. Se cree que el aumento de la incidencia es una suma de diversos factores, como el incremento de la capacidad de detección y diagnóstico, y el envejecimiento poblacional, lo que conlleva a un aumento de la frecuencia del desarrollo de cáncer.¹⁵

Además, se reportó que la prevalencia de los tumores en el recto fue la más alta, seguida de los tumores en el intestino delgado, el páncreas y el estómago.

En el caso específico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TEN–p), su incidencia es menor de o igual a 1% por cada 100 000 habitantes/año, y aunque constituyen de 1 a 2% del total de las neoplasias pancreáticas, su incidencia ha incrementado.¹⁶

La prevalencia de enfermedad en etapa localizada también se ha elevado en asociación a un aumento de la detección temprana asintomática a través de métodos endoscópicos avanzados y de imagen.¹¹

Las TNE–GI son neoplasias de crecimiento lento y en la mayoría de los casos indolentes que ocasionan retrasos en el diagnóstico; debido a esto las metástasis se encuentran presentes entre 20 y 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico.^{12,13} Los sitios más frecuentes de metástasis son el hígado, los huesos y los pulmones.¹⁵

Aún se desconoce si el incremento de la incidencia está asociado a la presencia de factores biológicos, ambientales y dietéticos, o al uso de ciertos fármacos, por lo que se requieren más estudios para determinar su asociación.

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES

Se han descrito múltiples anomalías genéticas asociadas a estas neoplasias que difieren de forma sustancial dependiendo del sitio anatómico afectado; por ejemplo, en los TNE gástricos y duodenales productores de gastrina y somatostatina, *MEN1* juega un papel importante en el desarrollo del síndrome.¹⁵ En general la frecuencia de mutaciones es mayor en el CNE que en el TNE; las mutaciones en *MEN1*, *DAXX* y *ATRX* definen los TNE bien diferenciados, y *TP53* o *RBI* se encuentran en los CNE poco diferenciados.⁵

El gen más mutado en las TNE–p es el *MEN1* (hasta en 44%), seguido de *DAXX*, *RBI* y *TP53*; en los tumores de intestino delgado y recto las mutaciones que se reportaron con más frecuencia fueron *CDKN1B* y *APC/KRAS*, respectivamente.^{7,8} En relación con las TNE–p, se han detectado mutaciones en *DAXX/ATRX* en 43% de los casos, incluidas las de alto grado;¹² en los tumores esporádicos se han encontrado mutaciones en *MUTYH*, *CHEK2* y *BRCA2* en 11% de los pacientes.¹⁷

La anomalía genética más reportada en los TNE de intestino delgado es la delección del alelo del cromosoma 18, reportada entre 60 y 90% de los casos.^{6,18} Aunque en menor porcentaje, se han reportado mutaciones somáticas en los genes *CDKN1B*, *IPMK* y *APC*.¹⁵

Los cambios epigenéticos (como metilación del DNA) parecen tener un papel fundamental en la progresión de estos tumores.¹⁷

Algunas de las mutaciones relacionadas con estas neoplasias se encuentran en los genes que codifican proteínas que regulan la vía de PI3K; también se ha descrito una activación aberrante en la vía de señalización de la proteína diana de rapamicina en células de mamífero (también conocida como mTOR) en 15 a 20% de los pacientes.

Esta proteína es moduladora de la supervivencia y la proliferación, la angiogénesis y el metabolismo celular, y confiere mal pronóstico.⁶

SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS

A pesar de que la mayoría de los TNE–GI son esporádicos, algunos pueden desarrollarse a partir de síndromes genéticos familiares hereditarios, como la neurofibromatosis tipo 1, la esclerosis tuberosa, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y el síndrome de von Hippel–Lindau.^{10,11} La identificación de estos síndromes presenta implicaciones terapéuticas y determina la necesidad de realizar pruebas de tamizaje en otros miembros de la familia,^{10,19} por lo que su reconocimiento forma parte del abordaje de estos pacientes.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1, también llamada síndrome de Werner, es un síndrome autosómico dominante que resulta de la mutación del gen supresor de tumores *MEN-1*, el cual codifica la proteína menina que regula la proliferación y el control del ciclo celular.^{20,21} Tiene una prevalencia de 2 a 20 casos por cada 100 000 habitantes y en 90% de los casos es hereditario; sólo 10% de los casos se han identificado *de novo*.^{21,27} El diagnóstico se puede realizar de forma clínica cuando se identifican dos o más tumores asociados a este síndrome, que es más frecuente en las glándulas paratiroides (90%), el páncreas y el duodeno (de 50 a 70%) y la glándula pituitaria anterior (40%).^{19,21} Clínicamente se manifiesta con la presencia de hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia con nefrolitiasis, disminución en la densidad mineral ósea y prolactinomas.¹⁹ Es importante reconocer que la manifestación pancreática típica es la presencia de microadenomas difusos < 0.5 mm, los cuales se han identificado en 95% de los pacientes con *MEN-1*.^{19,22} En estos pacientes los tumores pancreáticos no funcionales corresponden al subtipo de TNE más frecuente, y el ultrasonido endoscópico (UES) es el método más sensible para su detección,²³ debido a que los tumores < 2 cm se asocian a un menor riesgo de mortalidad y progresión metastásica; la vigilancia sin intervención mediante estudios de imagen es la mejor estrategia para su manejo.^{19,23} El resto de los tumores funcionales corresponden en su mayoría a gastrinomas, aunque también se incluyen el insulinoma, el glucagonoma, el VIPoma y el somatostatina, los cuales se describen más adelante.

Neurofibromatosis tipo 1

La neurofibromatosis tipo 1 es un trastorno autosómico dominante que afecta al gen *NF1*, que codifica la neurofibromina; 50% de los casos son debidos a esta

mutación, pero el resto se originan *de novo*.²⁴ Estos pacientes cursan con una desregulación de la proteína protooncogénica RAS, la cual promueve el crecimiento y la supervivencia celular. Tiene una prevalencia global menor de 1/3 000 individuos.²⁵ Las principales manifestaciones clínicas incluyen la presencia de máculas hiperpigmentadas —conocidas como “manchas en café con leche”—, tumores nerviosos benignos —o neurofibromas—, anomalías esqueléticas asociadas a reducción de la densidad mineral ósea y anomalías del comportamiento, como déficit de atención y dificultades en el aprendizaje.²⁴ La primera causa de muerte en estos pacientes está relacionada con la aparición de neoplasias malignas; la incidencia de la combinación entre neurofibromatosis tipo 1 y NNE es de menos de 2%, y el tumor carcinoide periampular duodenal y el pancreático son las formas más frecuentes.^{6,25}

Esclerosis tuberosa

Fue descrita por primera vez en 1880, y es una enfermedad de origen autosómico dominante que afecta a los genes supresores de tumores *TSC1* y *TSC2* (codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente); cerca de 30% de los casos son considerados *de novo*.²⁶ Se estima que dos millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son epilepsia, retraso mental, angiofibromas faciales, máculas hipomelanocíticas y lesiones hamartomatosas que asemejan tumores.^{26,27} Es raro que se presente asociada a NET-p, y la forma más común de presentación es la de tipo no funcional.²⁷

Síndrome de von Hippel–Lindau

Se asocia a una mutación en el gen supresor de tumores *VHL*. Este síndrome autosómico dominante presenta una prevalencia de 0.5/100 000 habitantes.²⁰ En 80% de los casos es heredado y en el resto se presenta *de novo*; hasta 90% de los pacientes desarrollarán síntomas.²⁸ Los tumores más frecuentes son los hemangioblastomas de retina, los tumores en el sistema nervioso central y los feocromocitomas. Las NNE más frecuentes son los TNE-p, que se desarrollan entre 8 y 15% de los pacientes, y son múltiples en 50% de los casos.^{28,29} Se ha reportado que el principal factor asociado a la presencia de malignidad o metástasis es una carga tumoral alta, aunado al tamaño tumoral > 3 cm; en estos pacientes se recomienda la resección quirúrgica.²⁸

CLASIFICACIÓN Y EVALUACIÓN PATOLÓGICAS

El análisis histológico del tumor es necesario para establecer el diagnóstico de las TNE-GI, por lo que continúa siendo la regla de oro.³⁰ En 2019 la Organiza-

Cuadro 13–1. Clasificación y criterios de estadificación para las neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y hepatopancreatobiliares⁵

Terminología	Diferenciación	Grado	Tasa de mitosis (mitosis/2 mm ²)	Índice de Ki-67
TNE, G1	Bien diferenciados	Bajo	< 2	< 3%
TNE, G2	Bien diferenciados	Intermedio	De 2 a 20	De 3 a 20%
TNE, G3	Bien diferenciados	Alto	> 20	> 20%
CNE	Poco diferenciados	Alto	> 20	> 20%
MINEN	Bien o poco diferenciados	Variable	Variable	Variable

TNE: tumor neuroendocrino; CNE: carcinomas neuroendocrinos; MiNEN: neoplasias neuroendocrinas mixtas.

ción Mundial de la Salud definió una nueva clasificación para las NNE de acuerdo con el grado de diferenciación; las bien diferenciadas se conocen como tumores neuroendocrinos y las poco diferenciadas como CNE.^{5,12}

Los TNE se pueden caracterizar dependiendo del grado de recuento mitótico o del porcentaje de positividad de la expresión de Ki67, el cual tiene implicaciones pronósticas (cuadro 13–1).^{6,15} Es importante recalcar que el grado de mitosis se deberá medir en las áreas más activas del espécimen estudiado. Por definición, los CNE son grado 3 y presentan una tasa de proliferación alta.^{2,5} Las TNE grado 3 corresponden a un tercio del grupo de alto grado y pudieran no responder al régimen de tratamiento con platinos como el resto de las CNE. De igual forma, la nueva clasificación permite identificar de mejor forma el subgrupo G3 de TNE–p más agresivo.³¹

Las neoplasias neuroendocrinas mixtas son raras, y son definidas como una neoplasia neuroendocrina no neuroendocrina cuando cualquiera de sus componentes es menor de 30% del total de la lesión; ambos componentes han sido calificados en grados, siendo el no neuroendocrino de grado 1 en caso de adenoma o grado 3 ante adenocarcinoma, o grado 1 o grado 3 el carcinoma de células escamosas; el neuroendocrino puede ser TNE o CNE.⁵

A nivel histopatológico las TNE se pueden diferenciar por sus características. Los tumores de bajo grado de tipo TNE (grados I y II) se organizan de forma clásica en patrones trabeculares, glandulares o sólidos; las células son pequeñas y monomórficas, y presentan núcleos redondos y citoplasma con gránulos finos; la cromatina tiene un arreglo punteado que le confiere un aspecto conocido como “sal y pimienta”.

Las de alto grado (TNE grado III) pueden presentar características similares; sin embargo, tienen una actividad mitótica e índices de proliferación más altos (Ki67 elevados).^{6,12} Es raro que se presenten con patrones difusos infiltrativos o

necrosis.⁶ En cambio, los CNE son escasamente diferenciados y presentan atipia significativa con frecuentes zonas de necrosis.¹²

Para el diagnóstico correcto se requieren la identificación morfológica, el grado de diferenciación y el uso de algunas técnicas de inmunohistoquímica que reconocen a la sinaptofisina y la cromogranina A como los marcadores más sensibles y específicos, respectivamente.^{7,12} Otros marcadores incluyen la enolasa específica de neuronas y CD56.¹² Hasta 25% de los CNE pueden no tener expresión de cromogranina o sinaptofisina, por lo que quizá se requiera un mayor número de marcadores para detectar su etiología neuroendocrina.³² La expresión de receptores de somatostatina (SSTR, por sus siglas en inglés) ayuda a identificar el grado de diferenciación (ya que se expresan de forma predominante en las bien diferenciadas) y pudiera estimar el efecto de la terapia con análogos de somatostatina en este grupo de neoplasias.^{7,33}

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización del tumor primario y su funcionalidad. En general las NNE se pueden dividir en neoplasias funcionales y no funcionales.^{10,12} Las de tipo funcional corresponden a 25% del total y están asociadas a la presencia de síndromes clínicos; las no funcionales pueden desarrollar síntomas asociados al crecimiento del tumor en el sitio primario o la presencia de metástasis.^{15,34}

Neoplasias funcionales pancreáticas

Entre 80 y 90% de las TNE-p son clínicamente silentes.⁶ Los tumores no funcionales presentan un peor pronóstico, quizá relacionado con el diagnóstico tardío. En cambio, los síndromes hormonales presentan características clínicas únicas y requieren abordaje de acuerdo con la patología con sospecha inicial, casi siempre mediante la medición de la hormona que tiene elevaciones inapropiadas.^{30,34}

- 1. Insulinoma:** es el TNE-p funcional más frecuente, con una incidencia anual de 0.5/100 000 habitantes. Se presentan de forma frecuente en el páncreas como tumores solitarios e hipervascularizados, menores de 2 cm.⁶ Se ha reportado que sólo de 5 a 15% de los insulinomas son malignos y usualmente se presentan de mayor tamaño.¹⁷ Los pacientes presentan niveles de insulina y proinsulina elevados, y clínicamente se manifiestan con síntomas clásicos que cumplen la tríada de Whipple: signos y síntomas de hipogluce-

mia, niveles plasmáticos de glucosa bajos y resolución de los síntomas después de la corrección de la hipoglucemia.¹⁶ La medición de los niveles de insulina, péptido C y proinsulina ayuda a diferenciar entre hiperinsulinismo endógeno y otras causas de hipoglucemia. El estudio de ayuno de 72 h es considerado la regla de oro para el diagnóstico, con una sensibilidad y una especificidad mayores de 95%, aunque la mayoría de los pacientes se manifiestan clínicamente entre las primeras 12 a 48 h.³⁰ Debido a que la mayoría se encuentran localizados, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección.³⁴

- 2. Gastrinoma:** son neoplasias malignas que cursan con elevaciones de gastrina y se encuentran localizadas de forma más frecuente en el duodeno (de 60 a 80%) y el páncreas (de 10 a 40%). Hasta en 25% pueden estar asociados a *MEN-1* y presentar un comportamiento más agresivo.¹⁶ El aumento de la producción de ácido gástrico en estos pacientes se puede presentar clínicamente como enfermedad por reflujo gastroesofágico o enfermedad ulceropéptica complicada, y se conoce como síndrome de Zollinger–Ellison. Otro síntoma cardinal es la diarrea, la cual presenta características acuosas y puede ocurrir entre 30 y 56% de los casos.⁶ Debido a que el uso de inhibidores de la bomba de protones disminuye la concentración de gastrina sérica, se recomienda discontinuar su uso una semana antes de su medición. Se puede realizar el diagnóstico de gastrinoma cuando se encuentran elevaciones significativas > 1 000 veces el valor normal; para los niveles intermedios es necesario solicitar una prueba de secretina.³⁰ Un aumento del nivel de gastrina > 120 pg/mL después de la administración de secretina intravenosa (2 U/kg) en ayuno se considera diagnóstico de gastrinoma, con una sensibilidad de 94% y una especificidad de 100%.^{16,30} En el tratamiento de estas neoplasias es importante el control de la secreción de ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones, y en el caso de las neoplasias localizadas se recomienda la resección quirúrgica.¹⁷
- 3. VIPoma:** el péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés, de donde se deriva VIPoma) es un aminoácido que juega un papel importante en la secreción exocrina pancreática; a nivel intestinal estimula la secreción de agua e inhibe la reabsorción de agua y electrolitos.³⁰ Se localiza de forma predominante en la cola del páncreas, y su presentación clínica corresponde al síndrome de Verner–Morrison, el cual se caracteriza por la presencia de diarrea acuosa, hipocalemia grave y aclorhidria.¹⁶ Son tumores solitarios y largos; los principales sitios de metástasis son los ganglios linfáticos regionales y el hígado, y se reportan en 50 a 90% de los casos en el momento del diagnóstico. La elevación de péptido intestinal vasoactivo en este escenario tiene una alta especificidad, por lo que su medición es parte esencial en el momento de realizar el diagnóstico.⁶

4. Glucagonoma: el glucagón es la principal hormona producida por las células alfa de los islotes pancreáticos, cuyas manifestaciones clínicas se correlacionan con los niveles secretados. Se presenta en los pacientes entre 50 y 70 años de edad, y son tumores que en el momento del diagnóstico presentan un tamaño de entre 5 y 10 cm; en estos pacientes se pueden encontrar niveles de glucagón en ayuno por encima de 500 pg/mL.¹⁶ La manifestación clínica puede ocurrir como dermatitis y glositis, eritema migratorio necrolítico, pérdida de peso, anemia, hipoalbuminemia, trombosis venosa y diabetes mellitus.^{6,30} Entre 50 y 80% de los tumores presentan metástasis en el momento del diagnóstico, aunque, si se encuentran localizados, el tratamiento quirúrgico es de elección.¹⁷

Tumores neuroendocrinos gástricos

Se originan a partir de células enterocromafines subepiteliales productoras de histamina, que se pueden subdividir en tres tipos (cuadro 13–2) y corresponden a 0.3% de todos los tumores gástricos.¹⁷ El tipo 1 corresponde a 80% de estas neoplasias y ocurre en 1 a 2% de los pacientes con gastritis atrófica crónica.^{6,17} El curso incluye hiperplasia de células neuroendocrinas gástricas como consecuencia del exceso de secreción de gastrina; la detección de niveles séricos de gastrina elevados con niveles de pH gástrico elevados y la presencia de gastritis atrófica crónica en la biopsia son elementos clave para el diagnóstico. En general son pequeñas y de carácter benigno; como tratamiento se recomienda la vigilancia endoscópica cada 12 a 24 meses.³⁴ Los de tipo 2 son causados por la presencia de hipergastrinemia de predominio en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple

Cuadro 13–2. Clasificación y características de las neoplasias neuroendocrinas gástricas¹⁰

Características	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Enfermedades asociadas	Gastritis atrófica crónica y anemia perniciosa	Síndrome de Zollinger–Ellison MEN–1	No
Proporción	80%	5%	15%
Localización	Fondo y cuerpo	Fondo y cuerpo (a veces antro)	Antro o fondo
Número de tumores	Múltiples	Múltiples	Solitario
Tamaño tumoral	< 1 cm	< 1 cm	2 – 5 cm
Concentración de gastrina sérica	Elevado	Elevado	Normal
Secreción de ácido	Bajo	Elevado	Normal
Metástasis	Poco frecuentes	Poco frecuente aunque > tipo 1	Frecuentes
Pronóstico	Bueno	Bueno	Pobre

tipo 1; usualmente se presentan con síntomas asociados al síndrome de Zollinger–Ellison. Los tumores tipo 3 o esporádicos ocurren en menos de 15% de los casos y no se asocian a la sobreproducción de gastrina, aunque presentan un mayor potencial de malignidad que los anteriores, por lo que se pueden presentar como adenocarcinomas asociados a pérdida de peso y anemia por deficiencia de hierro.^{6,34} Debido a que la mayoría se presentan en etapas no localizadas, se deberán realizar estudios de extensión para determinar si existen metástasis.

Tumores neuroendocrinos de intestino delgado

Corresponden a 50% del total de las neoplasias del intestino delgado y son predominantes en la sexta década de la vida.¹⁷ La mayoría (75%) se originan en el íleon distal, y alrededor de 25% se presentan como tumores multifocales. Clínicamente se pueden manifestar como dolor abdominal intermitente, pérdida de peso y raras veces cuadros de obstrucción intestinal. Se presentan de forma no localizada entre 20 y 80% de los casos, y los sitios de metástasis más frecuentes son el hígado, el mesenterio y el peritoneo.⁶ Aunque los tumores del intestino delgado funcionales son poco comunes, la serotonina es la principal sustancia vasoactiva secretada, y se pueden presentar clínicamente como un síndrome carcinoide (enrojecimiento, diarrea líquida no inflamatoria, dolor abdominal, sibilancias, edema, telangiectasias y enfermedad vascular cardíaca).¹

Síndrome carcinoide

Es causado por un aumento de los niveles de ácido 5–hidroxiindolacético, que es el metabolito final de la serotonina.³⁰ Tiene una prevalencia de 10% en las TNE y de forma clásica se desarrolla en los pacientes con enfermedad metastásica, en especial las metástasis hepáticas.^{1,6} Sus principales manifestaciones clínicas incluyen enrojecimiento (90%), diarrea no inflamatoria líquida (75%), dolor abdominal tipo cólico (50%), enfermedad valvular cardíaca de predominio derecho (50%), sibilancias (30%), telangiectasias (25%) y edema.^{1,10,24} Se pueden presentar asociadas a la ingesta de alimentos, alcohol o estímulos adrenérgicos, como dolor o estrés. A largo plazo puede ocasionar fibrosis cardíaca valvular o mesentérica.^{10,30} Los niveles de 5–HIAA se correlacionan con la presencia de este síndrome, por lo que siempre se deberán medir sus niveles en los pacientes con TNE de intestino delgado; una excreción > 300 mmol/día se asocia a un aumento de más de tres veces de la incidencia de enfermedades cardíacas.³⁰

Tumores neuroendocrinos de colon y recto

Las formas sintomáticas son poco frecuentes, pero suelen presentarse asociadas a cambios del hábito intestinal, dolor abdominal o rectal, y sangrado. Suelen ser

reportados de forma incidental durante los estudios de tamizaje en la colonoscopia, y la mayoría se presentan como tumores bien diferenciados, pequeños y submucosos; 80% suelen estar localizados en el momento del diagnóstico.³⁴ En el caso de los tumores de colon, 70% se encuentran en el ciego. Usualmente los tumores que miden < 1 cm rara vez presentan metástasis y suelen ser de bajo grado, mientras que los tumores > 2 cm suelen presentarse en etapa IV en 50% de los casos.⁶ Para los tumores menores de 1 cm se recomienda la resección endoscópica, y para los más grandes se sugiere un tratamiento similar al del adenocarcinoma rectal.¹⁷

Neoplasias no funcionales

Se presentan de forma indolente en el curso temprano de la enfermedad. Más adelante pueden provocar síntomas asociados a la presencia de compresión, obstrucción intestinal, ulceración, ictericia o enfermedad metastásica.¹ Se pueden manifestar de forma sutil como cambios del patrón evacuatorio, pérdida de peso o dolor abdominal inespecífico.¹⁰ En el caso de las TNE-p hasta 40% pueden ser no funcionales, y el tratamiento de elección es la resección quirúrgica.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

El diagnóstico de los TNE-GI se basa en la presentación clínica (en el caso de los secretores) y los hallazgos histológicos descritos por biopsia. Los auxiliares en el diagnóstico incluyen algunos biomarcadores, la endoscopia y el UES, y las técnicas de imagen funcionales, como la tomografía computarizada (TC) por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) con DOTATATE (un derivado de la octreótida de ⁶⁸Ga), que identifica la presencia de tumores que expresan receptores de somatostatina.⁷

Biomarcadores

Se pueden dividir en dos tipos: los marcadores generales y los marcadores específicos de los distintos subtipos tumorales.^{8,30}

Marcadores generales

Cromogranina A

Es una glucoproteína secretada por los TNE y constituye el marcador diagnóstico que se utiliza con más frecuencia en esta patología; se encuentra elevado entre

60 y 80% de los pacientes.^{1,35} Está presente en los gránulos de las células cromafines, y se correlaciona con la carga tumoral.⁸ Otros tumores neuroendocrinos pueden secretarla, incluidos los carcinomas medulares tiroideos y el feocromocitoma.³⁰ En algunas neoplasias pequeñas localizadas puede ser normal, pero en los pacientes con lesiones renales y hepáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis crónica y uso de inhibidores de la bomba de protones y esteroides existen elevaciones que causan falsos positivos.^{10,16} Su sensibilidad depende del tipo de NNE y la carga tumoral, y se encuentra entre 30 y 92%, por lo que no se recomienda como prueba de tamizaje. En los metaanálisis se ha encontrado una especificidad de 95 a 100%, aunque en las poblaciones con lesión renal o trastornos gástricos puede disminuir hasta 50%.^{12,30}

Enolasa neuronal específica

Es una enzima glucolítica que se expresa en las células neuroendocrinas, en especial en los pacientes con TNE escasamente diferenciados y cáncer pulmonar de células pequeñas;³⁰ tiene una especificidad de 65 a 70%, pero su sensibilidad es baja (30%), por lo que no se recomienda como método diagnóstico.^{8,25} Se ha utilizado en conjunto con cromogranina A como marcador de pronóstico en este tipo de neoplasias, ya que en las poco diferenciadas se mantiene la positividad de la sinaptofisina con enolasa neuronal específica y la pérdida de expresión de cromogranina A.⁶

Marcadores específicos

Sinaptofisina

Se expresan de forma difusa en los TNE–GI bien diferenciados en conjunto con la cromogranina A.⁶ Los estudios han reportado que la combinación de sinaptofisina con la proteína 1 asociada a insulinoma tiene una sensibilidad de casi 100% y una especificidad de 94% para la identificación de NNE,³⁶ aunque en el tracto GI pudiera ser menor, por lo que no se utiliza de forma rutinaria para su diagnóstico.

Ácido 5–hidroxiindolacético (5–HIAA)

Es el principal metabolito producido por la degradación de la serotonina en el cuerpo por parte de las células enterocromafines del intestino delgado.^{1,8} La medición de 24 h en orina o suero tiene una sensibilidad variable, que va de 38 a 90%, aunque presenta una especificidad de 89 a 100%, por lo que es útil en la evaluación de los pacientes con TNE–GI de intestino delgado metastásico o sospecha de síndrome carcinoide.^{1,10,30} Algunos fármacos, como el acetaminofén, y los alimentos ricos en triptófano, como el plátano, pueden crear resultados falsos positivos, por lo que se deberá evitar su consumo 72 h antes de su medición.³⁰

Endoscopia y ultrasonido endoscópico

La endoscopia con toma de biopsia es considerada la regla de oro para el diagnóstico de la NNE de estómago, de duodeno y de colon y recto.⁷ Se estima que el incremento de la detección incidental de neoplasias asintomáticas se debe al uso de la endoscopia y la colonoscopia como tamizaje en la población.¹⁷

Las TNE–GI se describen endoscópicamente como lesiones redondeadas asociadas a cambios de coloración en la mucosa que las rodea, pero sus características dependen de la zona donde se identifica el tumor primario. Las NNE gástricas tipo 1 se pueden presentar como lesiones pequeñas, asociadas a múltiples pólipos o nódulos de tamaño < 20 mm; las de tipo 2 se pueden presentar con pliegues gástricos engrosados asociados a la hipergastrinemia; y las de tipo 3, que tienen un peor pronóstico, suelen encontrarse predominantemente en el antro y se presentan de forma solitaria con aspecto sésil. En el caso de las neoplasias gástricas, se deben tomar biopsias del tejido circundante normal en el antro y el cuerpo.¹⁰ En intestino delgado más de 70% se localizan en el íleon distal, y se describen como lesiones pequeñas sésiles o submucosas. En el colon se sitúan predominantemente en el colon derecho y transversal; las rectales usualmente miden < 20 mm y presentan morfología variada (sésiles, umbilicadas, polipoides) (figura 13–1).³⁷

En el caso de las neoplasias pancreáticas y rectales el UES es uno de los métodos de diagnóstico de elección. Un metaanálisis de 2015 mostró un incremento de 25% en la detección de TNE–p con el uso de UES después de la realización

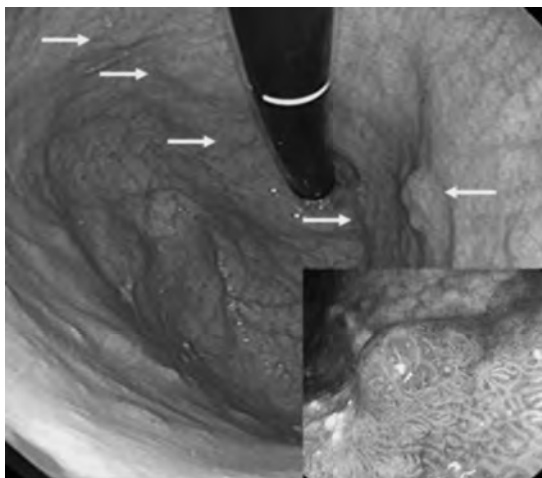


Figura 13–1. Múltiples pólipos sésiles en el cuerpo y el fondo gástricos de aspecto adenomatoso; se retira el de mayor tamaño. Hay reporte histopatológico de tumores neuroendocrinos gastrointestinales.

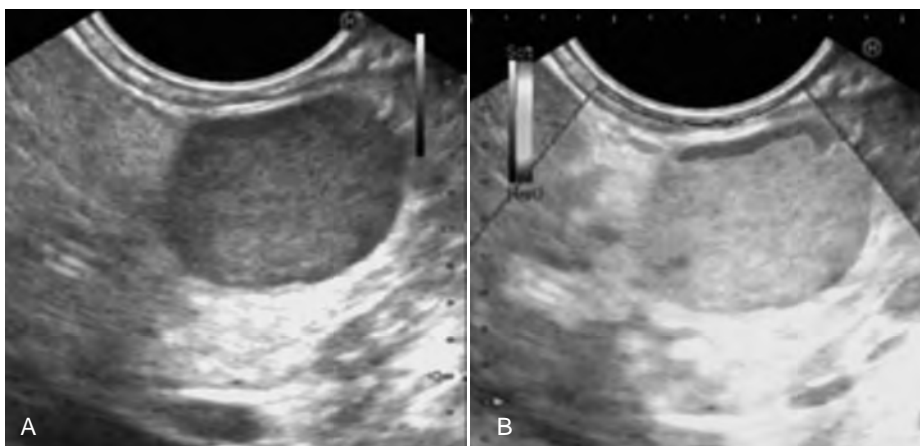


Figura 13–2. **A.** Ultrasonido endoscópico que identifica una lesión de 14 x 15 mm, hiperecólica y homogénea en el cuerpo de páncreas. **B.** Ultrasonido endoscópico con elastografía cualitativa en tiempo real con consistencia blanda y biopsia por aspiración con aguja fina confirmatoria de insulinoma.

de TC, además de que el procedimiento permite la toma de biopsia por medio de aspiración con aguja fina.^{34,38} Se ha reportado una sensibilidad de 82 a 93% y una especificidad de 86 a 95% para el diagnóstico de TNE–p mediante UES.^{2,26} Asimismo, se ha demostrado la utilidad diagnóstica del UES en las NNE gástricas, así como su uso para la estadificación local y locorregional (figura 13–2).³⁹

Estudios de imagen

Tomografía computarizada y resonancia magnética

La TC y la imagen por resonancia magnética son métodos que permiten la localización, la caracterización y la estadificación de las TNE–GI. En el caso de la TC se prefiere la realización de técnicas multifásicas con aplicación de medio de contraste debido a que las NNE suelen encontrarse hipervascularizadas y presentan aumento de la atenuación en las fases arteriales tardías, incrementando así el rendimiento diagnóstico; las tasas de detección de TNE–p van de 69 a 94% por este método.^{12,35}

De forma específica, los tumores funcionales son más pequeños (entre 0.5 y 2 cm), bien definidos e hipervasculares, y los no funcionales son de mayor tamaño, y sus síntomas están asociados a efectos de masa, presentando un realce heterogéneo con zonas de fibrosis o necrosis.³⁵ Se ha reportado que la sensibilidad de la TC para la detección de TNE es de 61 a 93%, con una especificidad de 70

a 98% y una sensibilidad de 80% para metástasis hepáticas y de 75% para metástasis extrahepáticas con un umbral de detección de 0.5 cm, por lo que los tumores de menor tamaño pudieran pasar inadvertidos.^{7,42}

La imagen por resonancia magnética es el estudio de elección en casos de estadiificación inicial y para la planeación preoperatoria; en el caso de la detección del TNE-p tiene una sensibilidad de 79%.^{2,42} Además, es más sensible que la TC para la detección de metástasis hepáticas, aunque una de las limitaciones para su uso es el costo elevado y la disponibilidad limitada. Un estudio demostró que la combinación de fases de excreción hepatobiliares marcadas con gadoxetato disódico con técnicas de difusión atenuada presentan una sensibilidad de 86% y una especificidad de 94% para la detección de metástasis hepáticas asociadas a tumores neuroendocrinos.^{30,40} De igual forma, se ha reportado que la enterorresonancia tiene una sensibilidad de 86 a 94% y una especificidad de 95 a 98% para la detección de neoplasias del intestino delgado.³⁵ También es el método de elección para definir las metástasis en el hueso o en el cerebro.²

Estudios de imagen funcionales (asociados a somatostatina)

Aunque previamente se había utilizado el OctreoScan (escintigrafía del receptor de somatostatina de pentetreótida marcado con ¹¹¹In) como el estudio de elección para la identificación de TNE-GI, se ha demostrado que el uso de TC/PET-DOTATATE-⁶⁸Ga en combinación con TC es mejor en la identificación y la selección de pacientes candidatos a tratamiento con radionúclidos de receptores de péptidos y localización de tumores primarios de NNE.^{2,41} Una vez inyectado, el DOTATATE presenta una alta afinidad por los SSTR en la superficie celular, que es más alta en los SSTR tipo 2.³⁵ La sensibilidad y la especificidad para la detección de TNE a través de TC/PET-DOTATATE-⁶⁸Ga es de 92 y 95%, respectivamente; en el caso de TNE-p fueron de 92 y 83%.^{2,41}

En los centros que no disponen de este estudio se utiliza la escintigrafía como un método aceptable para la identificación de TNE-GI. Su mecanismo de acción es similar al previo, ya que permite la unión de los SSTR a la superficie celular aunque con menor afinidad que el ⁶⁸Ga-DOTATATE, por lo que presenta menor sensibilidad; debido a que la vida media del ¹¹¹In es de 2.8 días se pueden obtener imágenes hasta las 48 h después de la inyección del medio de contraste.^{2,41}

Mediante estos estudios se ha logrado distinguir las neoplasias de bajo y alto grados. Los TNE-GI de bajo grado expresan niveles altos de SSTR y son metabólicamente más inactivos, por lo que el ⁶⁸Ga-DOTATATE y otros análogos de somatostatina son mejores para su identificación.³⁰ Las neoplasias de alto grado (TNE grado 3 o CNE) tienden a presentar una alta tasa de metabolismo de la glucosa y una menor expresión de los receptores de somatostatina, por lo que los estudios como el de ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa son mejores.¹²

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES

El tratamiento de los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal se dirige según la patología y los datos biomoleculares que expresan.

Asimismo, el tratamiento quirúrgico es de elección en la enfermedad local o locorregional, en particular en los TNE–GI G1 y G2.² Sin embargo, en el TNE de tipo funcional el manejo clínico sintomático se debe realizar antes de otras intervenciones.

El tratamiento y las intervenciones quirúrgicas varían según su localización y el estadio de la enfermedad.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

La evaluación de las intervenciones preoperatorias para los tumores neuroendocrinos pancreáticos localizados debe tomar en cuenta el tamaño del tumor, la presencia de síntomas inespecíficos, si el tumor es funcional o no, y la localización y los signos de invasión local.

Muchos estudios han demostrado seguridad con las estrategias observacionales y no quirúrgicas en los pacientes asintomáticos y con TNE–p no funcionales de 2 cm.⁴³ Actualmente se debe considerar que en los incidentalomas el manejo conservador debe incluir una valoración anual estricta, en particular en los adultos de edad mayor con comorbilidades y cuya única posibilidad terapéutica quirúrgica sea una pancreaticoduodenectomía, debido a la localización profunda de la lesión en la cabeza del páncreas.⁴³

La cirugía se recomienda en los pacientes jóvenes con datos de invasión local, dilatación del conducto pancreático principal, ictericia y evidencia de afección linfonodal. En estos casos se indican la pancreatectomía y la linfadenectomía con resección conservadora del parénquima.^{2,44}

El tratamiento quirúrgico es necesario en caso de TNE–p funcionales independientemente de su tamaño, ya que se asocia a una mejor supervivencia a largo plazo y a menor riesgo de recurrencia.^{2,45} De igual forma, en los pacientes con enfermedad locorregional limítrofe o localmente avanzada es una alternativa terapéutica a considerar de primera línea.^{44,45}

Tumores neuroendocrinos de intestino delgado

La resección macroscópica quirúrgica radical de los tumores neuroendocrinos de intestino delgado localizados disminuye el riesgo de complicaciones como obs-

trucción intestinal; se asocia a una mejoría de los resultados clínicos y se recomienda en conjunto con la linfadenectomía mesentérica sistemática.⁴⁶ La cirugía tiene un papel fundamental en la enfermedad metastásica, ya que un alto porcentaje de los TNE–GI tienen comportamiento indolente.

En los pacientes con enfermedad metastásica limitada o predominante a nivel hepático, y en pacientes específicos en estadio IV, se puede indicar la resección quirúrgica. Sin embargo, ésta se contraindica en los pacientes con enfermedad extraabdominal en el TNE–GI.⁴⁷

El tratamiento en los pacientes con metástasis hepáticas localizadas puede constar de tratamiento con terapias intraarteriales (embolización transarterial, quimioembolización y radioembolización).^{2,45} La resección paliativa se reserva para prevenir las complicaciones relacionadas con obstrucción intestinal o isquemia intestinal.

La utilidad de la cirugía citorreductora es controversial; sin embargo, se recomienda en los pacientes con síndrome carcinoide con tumores neuroendocrinos de intestino delgado funcional como medida paliativa para el alivio sintomático.

Terapia adyuvante

En los pacientes con enfermedad local o locorregional TNE G1/G2 no se cuenta con datos que apoyen el tratamiento adyuvante. Ahora bien, en los pacientes con TNE agresivos (CNE G3) se puede considerar la quimioterapia basada en platino.² El objetivo del tratamiento sistemático es controlar los síntomas asociados al tumor y disminuir o controlar el crecimiento tumoral.

El uso de análogos de la somatostatina, octreótida y lanreótida constituye la primera línea estándar para los TNE–GI funcionales. La mejoría de la diarrea se alcanza en al menos 70 a 80% de los casos.⁴⁸

Las inyecciones subcutáneas de octreótida se utilizan particularmente en los pacientes con síntomas que se incrementan de forma intermitente. El interferón alfa, considerado como antiproliferativo, también se puede utilizar para el control de los síntomas, generalmente como segunda línea en los pacientes que ya se encuentran en tratamiento con análogos de la somatostatina.⁴⁹

El telotristat es un inhibidor oral del triptófano–hidroxilasa, una enzima limitante de la velocidad de la síntesis de serotonina, que ha demostrado una mejora significativa en el número de deposiciones en ensayos en fase III (TELESTAR) y otro estudio controlado con placebo (TELECAST), ambos con evidencia de mejoría en los movimientos gastrointestinales > 30%.^{49,50}

Otros tratamientos para los síntomas no controlados incluyen el everolimus en dosis de 10 mg/día, en particular en los pacientes con insulinomas metastásicos, pero también con síndrome carcinoide refractario y enfermedad progresiva.^{2,51}

El sunitinib es un inhibidor de la tirosincinasa y el único aprobado para el TNE-p. Los resultados del ensayo en fase IV han confirmado su eficacia en los pacientes sin tratamiento previo o tratados con otros medicamentos *vs.* placebo.^{51,52}

Quimioterapia sistémica

La quimioterapia sistémica se recomienda en los pacientes con TNE-p avanzados y NNE G3 en cualquier sitio.² Además, está indicada en los pacientes con metástasis hepáticas no quirúrgicas y metástasis a distancia; se basa principalmente en el uso de estreptozotocina-5-fluorouracilo. En los ensayos retrospectivos el uso de temozolomida asociado o no al uso de capecitabina ha evidenciado actividad favorable.⁵³ En los casos de metástasis hepáticas y otras metástasis a distancia, independientemente de la combinación de origen tumoral primario ChT, en la que se utiliza cisplatino, se recomienda el etopósido o la combinación de carboplatino/etopósido.²

Terapia de radionúclidos con receptor de péptidos

Es una opción de radioterapia en los pacientes con TNE-SSTR positivos con expresión homogénea. Los dos péptidos más conocidos son DOTATOC y DOTATATE, que se asocian a ¹⁷⁷Lu y radioconjugación, y se unen a una proteína llamada receptor de la somatostatina, que se encuentra en algunas células de los tumores neuroendocrinos. Se acumula en estas células, y lleva a cabo su efecto terapéutico para lograr su destrucción.^{51,52}

Tratamiento individualizado

Durante el tratamiento de la enfermedad avanzada no resecable la terapéutica debe ser seleccionada con base en las características individuales del paciente, sus particularidades clínicas y patológicas, y si es posible los estudios de imagen. Por ejemplo, en la terapia quirúrgica se debe considerar la funcionalidad o no del tumor, el tamaño en caso de que no sea funcional y el grado de metástasis locales, hepáticas o extraabdominales.²

FACTORES DETERMINANTES DEL PRONÓSTICO EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES

A pesar de la heterogeneidad entre las neoplasias existen factores que han determinado el pronóstico en estos pacientes, además de la edad y la presencia de co-

morbilidades. Uno de ellos es la presentación del sitio primario, de modo que los rectales y los de intestino delgado tienen un mejor pronóstico que los pancreáticos, los colónicos o los gástricos tipo 3.^{10,11} En algunos estudios se ha determinado el valor de la cromogranina A como marcador de pronóstico y de seguimiento; se ha señalado que la respuesta al tratamiento y la presencia de metástasis se correlacionan con los niveles séricos de cromogranina A.^{12,16}

A pesar de lo mencionado, múltiples estudios han demostrado que los principales factores de pronóstico son la etapa de la enfermedad y el grado tumoral.^{11,13} El porcentaje de expresión de Ki-67 predice una menor mortalidad, por lo que los tumores de bajo grado presentan mejor pronóstico que los de alto grado.¹⁰ La presencia de metástasis es un factor asociado a peor pronóstico y a menor probabilidad de mejoría con el tratamiento sistémico,¹¹ por lo que la detección temprana es de gran importancia en estas neoplasias.

Los TNE tipo 1 usualmente tienen un excelente pronóstico y una sobrevida de alrededor de 100% incluso en los pacientes no tratados.⁵⁵ Los TNE rectales T1 localizados tienen una supervivencia a cinco años de 98 a 100%, pero los que presentan metástasis regionales y a distancia tienen una supervivencia de 54 a 74% y de 15 a 37%, respectivamente.⁵⁶ Los TNE gástricos tipo 2 tienen un pronóstico casi similar a los de tipo 1 y generalmente se detectan en etapas tempranas, lo que muestra buenas tasas de supervivencia. Los pacientes con TNE tipo 2 pueden tener TNE-1, y si este último está presente, los pacientes pueden morir con enfermedades metastásicas de otros órganos (especialmente el páncreas y el timo) además del estómago. El TNE tipo 3 muestra el peor pronóstico, con tasas de supervivencia similares a las del adenocarcinoma gástrico, lo que muestra el papel crucial del diagnóstico diferencial entre los TNE.⁵⁵

REFERENCIAS

1. **Yazdanpanah O, Surapaneni S, Shanah L, Kabashneh S:** Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors; a comprehensive literature review. *Cureus* 2021; 13(3):e14006.
2. **Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A et al.:** Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(7):844–860.
3. **Satya D, Dasari A:** Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: are there global differences? *Curr Oncol Rep* 2021;23(4):43.
4. **Pinto MP, Muñoz MM, Carrillo D, Retamal IN, Loreto BM et al.:** Chilean registry for neuroendocrine tumors: a Latin American perspective. *Horm Cancer* 2019;10(1):3–10.
5. **Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M et al.:** The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182–188.
6. **Cives M, Strosberg J:** Gastroenterohepatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2018;68:471–487.
7. **Takayanagi D, Cho H, Machida E, Kawamura A, Atsuo T et al.:** Update on epidemiolo-

- gy, diagnosis, and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Cancers* 2022;14(5):1119.
8. **Öberg KE:** Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010;21(7):72–80.
 9. **Halfdanarson TH, Strosberg JR, Tang L, Bellzzini AM, Bergsland EK et al.:** The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. NANETS 2020 Guidelines. *Pancreas* 2020;49(7):863–881.
 10. **Khan MS, Pritchard DM:** Neuroendocrine tumours: what gastroenterologists need to know. *Frontline Gastroenterol* 2022;13:50–66.
 11. **Xu Z, Wang L, Dai S, Chen M, Li C et al.:** Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Network Open* 2021;4(9):e2124750.
 12. **Fang JM, Li J, Shi J:** An update on the diagnosis of gastroenterohepatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2022;28(10):1009–1023.
 13. **Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Shouhao Z et al.:** Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1335–1342.
 14. **Villa GMG, Ronquillo CCA, Morán MAJ, Dip BAK:** Tumores neuroendocrinos: experiencia de 6 años en un centro de tercer nivel. *Gac Mex Oncol* 2015;14(3):141–149.
 15. **Rindi G, Wiedenmann B:** Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract revisited: towards precision medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(10):590–607.
 16. **Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ et al.:** Pancreatic neuroendocrine tumors: a review of serum biomarkers, staging and management. *World J Gastroenterol* 2020;26(19):2305–2322.
 17. **Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH:** *Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.* Filadelfia, Saunders, 2002.
 18. **De Mestier L, Pasmant E, Fleury C, Brixi H, Sohler P et al.:** Familial small intestine carcinoids: chromosomal alterations and germline inositol polyphosphate multikinase sequencing. *Dig Liver Dis* 2017;49(1):98–102.
 19. **AlSalameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P:** Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(4):207–224.
 20. **Lewis MA:** Hereditary syndromes in neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21:50.
 21. **Effraimidis G, Knigge U, Rossing M, Oturai P, Rasmussen AK et al.:** Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) and neuroendocrine neoplasms (NENs). *Semin Cancer Biol* 2022;79:141–162.
 22. **Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD et al.:** Multiple endocrine neoplasia type 1: latest insights. *Endocr Rev* 2021;42(2):133–170.
 23. **Van Treijen MJC, van Beek DJ, van Leeuwaarde RS, Vriens MR, Valk GD:** Diagnosing nonfunctional pancreatic NETs in MEN1: the evidence base. *J Endocr Soc* 2018;2:1067–1088.
 24. **Gutmann DH, Ferner RE, Listerneck RH, Korf BR, Wolters PL et al.:** Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004.
 25. **Xie R, Fu KI, Chen SM, Tuo BG, Wu HC:** Neurofibromatosis type 1-associated multiple rectal neuroendocrine tumors: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2018;24(33):3806–3812.
 26. **Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA:** Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016;26(2):16035.

27. **Díaz DD, Ibarrola C, Gómez SR, Pérez HB, Salazar TJ et al.:** Neuroendocrine tumor of the pancreas in a patient with tuberous sclerosis: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2012;20(4):390–395.
28. **Varshney N, Kebede AA, Owusu DH, Lather J, Kaushik M et al.:** A review of von Hippel–Lindau syndrome. *J Kidney Cancer VHL* 2017;4(3):20–29.
29. **Ganeshan D, Menias CO, Sandrasegaran K, Lubner MG, Ramalingam P et al.:** Tumors in von Hippel–Lindau syndrome: from head to toe–comprehensive state–of–the–art review. *Radiographics* 2018;38(3):849–866.
30. **Hofland J, Zandee WT, Herder WW:** Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(11):656–669.
31. **Rindi G, Klersy C, Albarello L, Baudin E, Bianchi A et al.:** Competitive testing of the WHO 2010 versus the WHO 2017 grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms: data from a large international cohort study. *Neuroendocrinology* 2018;107:375–386.
32. **Belizzi AM:** Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can Brown do for you? *Hum Pathol* 2020;96:8–33.
33. **Kasajima A, Papotti M, Ito W, Brizzi MP, La Salvia A et al.:** High interlaboratory and interobserver agreement of somatostatin receptor immunohistochemical determination and correlation with response to somatostatin analogs. *Hum Pathol* 2018;72:144–152.
34. **Dillon JS:** Work–up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020;29(2):165–183.
35. **Galgano SJ, Sharbidre K, Morgan DE:** Multimodality imaging of neuroendocrine tumors. *Radiol Clin N Am* 2020;58(6):1147–1159.
36. **Aldera AP, Govender D, Locketz ML, Mukhopadhyay S, McHugh K et al.:** Combined use of INSM1 and synaptophysin is the most sensitive and specific panel to detect neuroendocrine neoplasms in the digestive tract. *Am J Clin Pathol* 2020;154(6):870–871.
37. **Deprez PH, Moons LMG, O’Toole D, Gincul R, Seicean A et al.:** Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2022;54:1–18.
38. **James PD, Apostolos VT, Zhang M, Belletrutti MZ, Mohamed R et al.:** Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015;81:848–856.
39. **Delle FG, O’Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P et al.:** ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119–124.
40. **Caton MT Jr, Shinagare AB, Lee B, Tirumani SH:** Optimization of timing of hepatocellular phase imaging after gadoxetate disodium injection for evaluation of patients with neuroendocrine tumor. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45(8):2358–2369.
41. **Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP et al.:** Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2018;59:66–74.
42. **Geijer H, Breimer LH:** Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1770–1780.
43. **Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J et al,** ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):153–171.
44. **Evers M, Rinke A, Rütz J, Ramaswamy A, Maurer E et al.:** Prognostic factors in curative

- resected locoregional small intestine neuroendocrine neoplasms. *World J Surg* 2021;45(4): 1109–1117.
45. **Kaçmaz E, Klümpen HJ, Bemelman WA, Nieveen van Dijkum EJM, Engelsman AF et al.:** Evaluating nationwide application of minimally invasive surgery for treatment of small bowel neuroendocrine neoplasms. *World J Surg* 2021;45(8):2463–2470.
 46. **Tetsuhide I, Lingaku L, Jensen RT:** Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(16): 2191–2205.
 47. **Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK, Boeck S, Grossman A et al.:** Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(5):404–415.
 48. **Pavel M, Æwika JB, Lombard BC, Borbath I, Shah T et al.:** Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer* 2021;157:403–414.
 49. **Diamantopoulos LN, Laskaratos FM, Kalligeros M, Shah R et al.:** Antiproliferative effect of above-label doses of somatostatin analogs for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2021;111(7):650–659.
 50. **Morse MA, Liu E, Joish VN, Huynh L, Cheng M et al.:** Antiproliferative effects of telotristat ethyl in patients with neuroendocrine tumors: the TELEACE real-world chart review study. *Cancer Manag Res* 2020;12:6607–6614.
 51. **Yoo C, Cho H, Song MJ, Hong SM, Kim KP et al.:** Efficacy and safety of everolimus and sunitinib in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(1):139–146.
 52. **Camus B, Cottureau AS, Palmieri LJ et al.:** Indications of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors: an updated review. *J Clin Med* 2021;10(6):1267.
 53. **Cives M, Ghayouri M, Morse B, Brelsford M, Black M et al.:** Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(9):759–767.
 54. **Zhang J, Kulkarni HR, Singh A et al.:** Peptide receptor radionuclide therapy in grade 3 neuroendocrine neoplasms: safety and survival analysis in 69 patients. *J Nucl Med* 2019;60: 377–385.
 55. **Köseoglu H, Duzenli T, Sezikli M:** Gastric neuroendocrine neoplasms: a review. *World J Clin Cases* 2021;9(27):7973–7985.
 56. **Carvão J, Dinis RM, Pimentel NP, Libânio D:** Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a focused review and practical approach for gastroenterologists. *GE Port J Gastroenterol* 2021;28:336–348.

Índice alfabético

Números

5-fluorouracilo, 64, 104, 105, 154,
188, 228

A

absceso, 145

acalasia, 14, 56

acetaminofén, 222

ácido

5-hidroxiindolacético, 220, 222

acético, 79

gástrico, 218

aclorhidria, 11, 74, 76, 218

acolia, 197

adenocarcinoma, 7, 13, 42, 56, 72,
76, 90, 122, 197, 204, 216, 220

de esófago, 39, 44, 47

de páncreas, 182, 191

del intestino delgado, 123, 125,
126

del sigmoide, 151

difuso, 10

ductal, 181

duodenal, 123, 126

esofágico, 53

gástrico, 53, 69, 229

intestinal, 10, 118

intramucoso, 44

invasivo, 12, 48

papilar, 95

rectal, 221

tubular, 95

adenoma, 73, 75, 113, 116, 117, 216

en el intestino, 27

esporádico, 116

gástrico, 73, 74

tubular, 117

tubulovelloso, 117

velloso, 71, 117

adenopatía, 129, 204

regional mesentérica, 125

aflibercept, 154

alcoholismo, 81

alteración genética, 22, 26
Alternaria, 55
 anemia, 119, 122, 123, 139, 219
 crónica, 58
 ferropriva, 56
 perniciosa, 71, 74, 76, 85, 219
 por deficiencia
 de hierro, 92, 102, 220
 de vitamina B₁₂, 102
 aneuploidía, 29, 45
 angiofibroma facial, 215
 anorexia, 70, 183
 anomalía esquelética, 215
 apatinib, 171
 ascitis, 104, 162, 168, 204
 hemática, 163
 Aspirina®, 47, 48, 90
 atezolizumab, 171, 173, 174
 atrofia lobar, 198
 avapritinib, 144

B

bevacizumab, 154, 171, 173, 174
 bronquitis, 57
 brunneroma, 142

C

cabozantinib, 171, 173, 174
 camrelizumab, 171
 cáncer, 71, 80, 159
 biliar extrahepático, 195
 bucal, 14
 cervicouterino, 13
 colorrectal, 22, 24
 hereditario no polipósico, 14
 metastásico, 154
 de apéndice, 104

de boca, 4, 8, 14
 de cabeza y cuello, 5
 de colon, 53, 69, 85
 no metastásico, 151
 y recto, 1, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 17, 89, 117, 123, 149, 150, 151
 metastásico, 153
 de esófago, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 45, 53, 54, 55, 56, 58, 64, 66
 de células escamosas, 53
 de estómago, 1, 2, 7, 14, 54
 de faringe, 6, 9, 14
 de hígado, 13
 de hipofaringe, 3, 4, 5, 6, 9
 de la cavidad oral, 3, 4, 5, 6, 8
 de labios, 3, 4, 5, 6, 8
 de laringe, 9
 de laringofaringe, 9
 de mama, 1, 13
 de nasofaringe, 3, 4, 5, 6, 9
 de órganos sólidos, 21, 34
 de orofaringe, 3, 4, 5, 6, 9
 de ovario, 104
 de páncreas, 54, 181, 182, 184, 185, 186, 187, 189, 191, 192
 familiar, 183
 de próstata, 1, 13
 de pulmón, 1, 13, 89
 de recto, 151
 no metastásico, 152
 de tubo digestivo, 21, 69
 de vesícula, 195
 biliar, 203, 204, 205, 206
 de vías biliares, 195
 del tracto gastrointestinal, 1
 esofágico, 53, 54
 gástrico, 2, 7, 10, 11, 13, 16, 53, 69, 77, 83, 85, 89, 91, 98
 difuso hereditario, 14
 hereditario, 90
 intestinal familiar, 14

gastrointestinal, 1, 54
 hepático, 160, 161
 hepatocelular, 54
in situ, 151
 invasivo, 27
 lobulillar
 bilateral de mama, 91
 de mama, 90, 91
 metacrónico, 97
 metastásico, 186
 oral, 4, 8
 pulmonar de células pequeñas,
 222
 sólido, 34
Candida albicans, 55
 capecitabina, 105, 154, 188, 189,
 203, 207, 228
 carboplatino, 228
 carcinoma, 40, 55, 117, 122, 123
 adenocarcinoma, 204
 de células
 escamosas, 6, 7, 13, 204, 216
 pequeñas, 13
 de esófago, 56
 epidermoide, 56
 escamoso de la cabeza y el cue-
 llo, 53
 hepatocelular, 159, 162, 163,
 165, 174, 175
 in situ, 55, 56, 93
 intramucoso, 40
 invasivo, 12
 invasor, 40, 182
 medular tiroideo, 222
 neuroendocrino, 211, 216
 carcinomatosis, 102
 peritoneal, 126
 cetuximab, 154
 ciclofosfamida, 130
 cirrosis, 159, 161, 162, 163, 166,
 168, 169, 196

 hepática, 169, 176, 185
 cisplatino, 64, 104, 105, 106, 188,
 228
 colangiocarcinoma, 196, 198, 199
 distal, 202
 extrahepático, 203
 intrahepático, 195, 197, 198, 202,
 203
 irreseccable perihiliar, 202
 perihiliar, 200
 colangitis, 185, 199, 208
 esclerosante primaria, 195, 196,
 197
 colecistitis aguda, 204
 colelitiasis, 204
 colestiramina, 131
 cólico abdominal, 102
 colitis ulcerosa, 196
 coluria, 197
 crecimiento tumoral, 169, 174, 227

D

daño tisular, 65
 deficiencia vitamínica, 55
 déficit
 de atención, 215
 de hierro, 76
 de vitamina B₁₂, 76
 dermatitis, 219
 desnutrición, 57, 58, 131, 199
 diabetes mellitus, 15, 76, 90, 162,
 183, 184, 219
 diaforesis, 102
 diseminación metastásica, 154
 hepática, 155
 peritoneal, 155
 disfagia, 53, 57, 66, 70, 92
 paroxística, 57
 disfonía, 57
 disfunción

de la vesícula biliar, 131
 hepática, 175
 dispepsia, 76, 92
 displasia, 12, 46, 47
 distensión abdominal, 70, 76
 divertículo
 de Zenker, 56
 esofágico, 60
 docetaxel, 105, 106
 dolor
 abdominal, 114, 115, 118, 119,
 120, 123, 128, 131, 139, 163,
 183, 197, 204, 220, 221
 de espalda, 183, 184
 epigástrico, 76, 102, 103
 posoperatorio, 130
 dostarlimab, 154
 doxorubicina, 104, 130
 durvalumab, 171, 173, 174

E

edema, 220
 encefalopatía, 162, 168
 encorafenib, 154
 endometriosis, 185
 enfermedad
 autoinmunitaria, 76
 cardiaca, 220
 celiaca, 76, 123, 124
 de cálculos biliares, 204
 de Crohn, 123
 de hígado graso no alcohólico,
 162
 de Ménétrier, 90
 diverticular del esófago, 56
 esofágica, 56
 por reflujo, 57
 ganglionar, 198
 genética, 24, 34

genómica, 21
 hepática, 161, 168, 169
 crónica, 176
 por alcohol, 162
 progresiva crónica, 202
 inflamatoria, 123
 intestinal, 8, 15, 17, 124, 196,
 222
 maligna, 22, 34, 199
 del tracto gastrointestinal, 204
 metastásica, 103, 106, 126, 146,
 153, 156, 182, 186, 198, 221,
 227, 229
 a distancia, 126, 208
 micrometastásica, 156
 mínima residual, 156
 neoplásica, 8
 perihiliar, 196
 peritoneal, 92, 103, 199
 por reflujo gastroesofágico, 14,
 40, 55, 56, 60, 218
 ulceropéptica, 14, 218
 vascular cardiaca, 220
 epilepsia, 215
 epirubicina, 105
 eritema migratorio necrolítico, 219
 esclerosis tuberosa, 214, 215
 esófago de Barrett, 14, 39, 41, 42,
 44, 45, 53, 56, 57
 esomeprazol, 47, 48
 estado de choque, 163
 esteatohepatitis, 164
 no alcohólica, 159, 160, 161,
 162, 176
 esteatorrea, 131, 183
 estenosis
 esofágica, 60, 66
 péptica, 60
 estreñimiento, 57
 estreptoizotocina, 228
 etopósido, 228

everolimus, 227

F

feocromocitoma, 215, 222
 fibroma, 70
 fibromatosis mesentérica, 129
 fibromioma, 70
 fibrosis
 cardíaca
 mesentérica, 220
 valvular, 220
 hepática, 165
 congénita, 196
 quística, 196
 fístula
 esofagoaórtica, 57
 esofagobronquial, 57
 esofagotraqueal, 57
 pancreática, 97, 190
 fluoropirimidina, 105, 106, 203
 fractura, 102
Fusarium, 55

G

gastrinoma, 74, 214, 218
 gastritis, 98
 aguda, 69
 atrófica, 11, 16, 72, 76
 autoinmunitaria, 74
 crónica, 72, 219
 autoinmunitaria, 69, 75, 85, 90
 crónica, 69, 71, 73, 80, 222
 atrófica, 69
 fúndica, 84
 por reflujo biliar, 102
 gastropatía portal, 74
 gemcitabina, 188, 189, 203, 208

glositis, 76, 219
 glucagonoma, 214, 219

H

halitosis, 57
 hamartoma, 113, 117, 118
Helicobacter pylori, 15, 69, 72, 73,
 77, 80, 81, 83, 90, 91, 97
 hemangioblastoma de retina, 215
 hemangioma, 113, 120, 166
 intestinal, 121
 hemorragia, 119
 gastrointestinal, 92, 114
 tumoral, 163
 hepatitis, 164
 B, 159
 C, 159, 165
 crónica, 162
 hepatocarcinoma, 159, 163, 164,
 168, 169, 170, 171, 172, 173,
 176, 198
 hepatolitiasis, 196
 hepatopatía, 162, 168
 hiperacidez, 74
 hiperbilirrubinemia, 208
 hipercalcemia, 214
 hiperfosfatemia, 173
 hipergastrinemia, 74, 219, 223
 hiperglucemia sistémica, 102
 hiperinsulinismo, 218
 hiperparatiroidismo, 214
 hiperplasia, 55
 de células neuroendocrinas gástricas, 219
 muscular, 73
 hiperqueratosis plantar y palmar, 56
 hipertensión, 162, 174
 arterial, 173, 175
 portal, 169
 hipoalbuminemia, 219

hipocalemia, 218
 hipoclorhidria, 76
 hipoglucemia, 102, 217, 218
 hiponatremia, 175
 hipotensión
 portal, 202
 postural, 102

I

ictericia, 184, 197, 204, 205, 221, 226
 obstructiva, 183
 imatinib, 130, 144
 incidentaloma, 226
 indigestión, 184
 inestabilidad microsatelital, 151, 152, 153, 155
 infección
 bacteriana del estómago, 11
 crónica
 por el virus de la hepatitis B, 162
 C, 161, 162
 por *Helicobacter pylori*, 90
 por *Clonorchis sinensis*, 197
 por el virus del papiloma humano, 14
 por *Helicobacter pylori*, 11, 14, 15, 69, 75, 76, 79, 80, 83, 90
 por *Opisthorchis viverrini*, 197
 viral por hepatitis B, 196
 C, 196
 insuficiencia renal, 186, 199
 insulinooma, 214, 217, 222, 224
 interferón, 131
 alfa, 227
 intususcepción, 120
 invasión

ganglionar, 61
 linfática, 126, 152
 regional, 125
 linfovascular, 95, 151
 perineural, 151, 152
 regional de ganglios linfáticos, 125
 tumoral, 202, 205
 vascular, 125, 152, 169, 186
 ipilimumab, 106, 154, 171
 irinotecán, 154, 188
 isquemia, 128
 gástrica, 191
 hepática, 191
 intestinal, 131, 227

L

lanreótida, 227
 leiomioma, 70, 113, 119, 120, 141, 142
 leiomiosarcoma, 13, 128
 lenvatinib, 171, 173, 174
 lesión
 del esófago, 14
 del intestino delgado, 127
 displásica, 43
 duodenal, 124
 en el yeyuno, 116
 en la cabeza del páncreas, 226
 esofágica crónica, 40
 hamartomatosa, 215
 hepática, 186
 hiperplásica, 166
 intestinal, 11
 intraluminal, 115
 macroquística, 182
 maligna, 95, 118, 122, 128, 129
 pre maligna, 95, 181, 182
 de estómago, 69
 quística, 184

mucinosa, 182
 renal, 222
 subepitelial, 141, 143
 tumoral, 114
 hepática, 169, 197
 vegetante, 59
 ulcerosa, 130
 leucemia mielógena aguda, 34
 leucovorín, 105
 linfadenopatía, 120, 125
 linfoma, 13, 122, 127, 128, 129,
 142, 204
 de células B, 122
 gastrointestinal, 130
 no Hodgkin, 127, 130
 lipoma, 70, 113, 116, 118, 119, 142
 litiasis, 196
 loperamida, 131

M

mácula hipomelanocítica, 215
 masa tumoral mediastinal, 60
 melena, 70, 92, 123
 mesotelioma, 104
 metaplasia, 40
 columnar, 42
 de Barrett, 39, 40, 47
 gástrica, 77, 83
 intestinal, 11, 12, 39, 40, 42, 46,
 47, 69, 72, 77, 79, 80, 81, 83,
 84
 metástasis, 21, 30, 129, 139, 142,
 150, 153, 185, 197, 213, 217,
 218, 220
 a distancia, 61, 93, 125, 126,
 181, 186, 198, 205, 206, 228,
 229
 en el cerebro, 225
 en el hueso, 225

extrahepática, 173, 202, 225
 ganglionar, 59, 61, 90, 95, 97,
 207
 hepática, 131, 204, 220, 225
 intrahepática, 202
 mesentérica, 131
 omental, 130
 peritoneal, 92, 101, 103, 125,
 126, 151
 regional, 229
 retropancreática, 201
 metformina, 47, 90
 microadenoma difuso, 214
 micrometástasis, 189
 mitomicina C, 104

N

nab-paclitaxel, 188, 189
 nefrolitiasis, 214
 neoplasia, 1, 42, 46, 55, 66
 de colon y recto, 1
 de estómago, 1, 13
 de la cavidad oral, 8
 del esófago, 56
 del intestino delgado, 220, 225
 del tracto gastrointestinal, 1
 del tubo digestivo, 53
 endocrina múltiple, 74, 214
 estromal, 138
 gástrica, 223
 gastrointestinal, 137
 hepatopancreatobiliar, 216
 intraepitelial, 12, 43
 invasiva, 12
 maligna, 21, 39, 89, 127, 160,
 166, 191, 215, 218
 de la glándula pancreática, 53
 de la vesícula biliar, 53
 de las vías biliares, 53
 del tubo digestivo, 66

hematológica, 34
mesenquimal del tracto digestivo, 146
neuroendocrina, 211, 216
 del tracto gastrointestinal, 216
 gástrica, 219
pancreática, 181, 212, 223
 intraepitelial, 182
papilar intraductal mucinosa, 182
rectal, 223
ulcerada, 58
neumonía, 103
neumonitis, 57
neumoperitoneo, 145
neumotórax, 145
neurofibroma, 215
neurofibromatosis, 138, 214, 215
neuropatía, 152
nivolumab, 106, 154, 171, 173, 174, 175

O

obesidad, 8, 11, 14, 23, 41, 55, 81, 90, 162, 176, 183, 197
obstrucción
 biliar, 199, 205, 208
 gástrica, 208
 intestinal, 101, 103, 125, 128, 131, 139, 220, 221, 227
 tumoral, 152
oclusión
 gástrica, 70
 gastrointestinal, 183
 intestinal, 100, 128, 131
octreótida, 131, 221, 227
osteoporosis, 102
oxaliplatino, 104, 105, 106, 154, 188
óxido nítrico, 81

P

paciente
 cirrótico, 197
 con adenoma, 116
 esporádico, 117
 con anemia perniciosa, 76
 con aneuploidía, 45
 con cáncer, 44, 191
 colorrectal, 156
 de colon y recto, 153
 de la unión esofagogástrica, 105
 de páncreas, 183, 188, 189
 familiar, 184
 de recto, 153
 de vesícula biliar, 208
 de vías biliares, 203, 207
 epidermoide, 64
 gástrico, 105
 gastrointestinal, 15
 con carcinoma hepatocelular, 160
 con cirrosis, 163, 164, 165
 con colangiocarcinoma, 195, 196, 198, 199
 perihiliar, 200, 201
 con colangitis esclerosante primaria, 199, 202
 con diabetes mellitus, 102, 183
 con enfermedad celíaca, 123, 127
 hepática, 202
 metastásica, 126, 131, 181, 188, 220, 227
 con esófago de Barrett, 56
 con estenosis, 124
 con fibrosis, 164
 con gastritis atrófica crónica, 219
 con hamartoma, 116
 con hepatocarcinoma, 173, 174, 176

con ictericia, 208
 con infección por *Helicobacter pylori*, 76
 con insulinooma metastásico, 227
 con lesión
 hepática, 222
 renal, 222
 tisular crónica, 40
 con metaplasia gástrica intestinal, 77
 con metástasis, 154
 hepática, 30, 227, 228
 pulmonar, 30
 con neoplasia, 62
 endocrina múltiple, 219
 nasofaríngea, 9
 con SIDA, 127
 con síndrome
 carcinoide, 131, 227
 de Peutz–Jeghers, 185
 con tetraploidía, 45
 con trasplante hepático, 172
 con tumor
 carcinoide del intestino medio, 131
 del estroma gastrointestinal, 146
 esofágico, 45
 ictérico, 199
 oncológico, 168
 paclitaxel, 104
 páncreas ectópico, 70, 141, 142
 pancreatitis, 185
 aguda, 183
 autoinmunitaria, 186
 crónica, 183, 186, 192
 panitumumab, 154
 papilomatosis, 56
 pembrolizumab, 106, 154, 171, 173, 174, 175, 203
 perforación

del peritoneo visceral, 125
 intestinal, 128
 peritonitis, 122, 163
 pertuzumab, 105
 pirosis, 70
 platino, 106, 227
 pólipo, 8, 72, 75, 115, 223
 adenomatoso, 15, 17, 70
 colorrectal, 15
 de glándulas fúndicas, 70, 74
 de hipertensión portal, 74
 de la vesícula biliar, 205
 fibroide, 70
 inflamatorio, 70
 gástrico, 14, 70, 71
 hamartomatoso, 70, 74, 117, 118
 hiperplásico, 70, 73, 74
 inflamatorio, 70
 vesicular, 204
 poliposis
 adenomatosa familiar, 8, 15, 70, 72, 73, 114, 117
 juvenil, 70
 prednisona, 130
 preneoplasia, 27
 progresión tumoral, 164
 prolactinoma, 214
 ptialismo, 57

Q

quemadura
 por cáusticos, 60
 por ingestión de cáusticos, 56
 quiste
 biliar congénito, 204
 de colédoco, 195, 196

R

ramucirumab, 105, 106, 154, 171, 173, 174, 175

rapamicina, 213
 recurrencia tumoral, 101
 reflujo, 53, 92
 biliar, 98
 duodenogástrico de ácidos bilia-
 res, 81
 gastroesofágico, 14, 40, 90
 regorafenib, 154, 171, 173, 174
 regurgitación, 57, 70
 retraso mental, 215
 riesgo
 clínico de cáncer, 39
 de adenocarcinoma, 73
 de cáncer, 22, 31, 45, 72
 de enfermedad, 23, 32, 33
 de gastritis atrófica, 15
 de litiasis vesicular, 102, 103
 de malignidad, 117
 de metaplasia, 81
 de metástasis, 75
 ganglionar, 97
 de muerte por asfixia, 57
 de neoplasia colorrectal, 117
 de sangrado, 96
 de síndrome de *dumping*, 102
 ripretinib, 144
 romidepsina, 34

S

sarcoma, 122, 127, 129, 137, 204
 del intestino delgado, 128, 130
 schwannoma, 142
 pseudopólipo, 96
 sialorrea, 57
 siembra tumoral, 166
 síndrome
 anémico, 70
 carcinoide, 128, 131, 222, 227
 de boca ardiente, 123

de cáncer hereditario, 123
 de Carney–Stratakis, 138
 de Caroli, 196
 de Cowden, 70, 74
 de *dumping*, 102
 de estenosis esofágica, 57
 de Gardner, 117
 de Kelly–Patterson, 56
 de Li–Fraumeni, 15
 de Lynch, 15, 123, 196
 de Mendelson, 57
 de Peutz–Jeghers, 15, 70, 72, 74,
 115, 183
 de Plummer–Vinson, 14, 56
 de poliposis
 adenomatosa familiar, 115
 familiar, 73
 juvenil, 74, 123
 de rubor, 131
 de Turcot, 117
 de Verner–Morrison, 218
 de von Hippel–Lindau, 214, 215
 de Werner, 214
 de Zollinger–Ellison, 74, 218,
 219, 220
 familiar atípico de melanoma, 183
 genético, 214
 familiar hereditario, 214
 mano–pie, 173, 174
 metabólico, 162, 197
 mielodisplásico, 34
 polipósico, 70, 114, 115, 117
 posgastrectomía, 102
 sobrepeso, 8
 somatostatino, 214
 sorafenib, 171, 173, 174, 175
 sunitinib, 130, 144, 228

T

tabaquismo, 14, 55, 90, 183, 192

- taquicardia, 102
 taquipnea, 102
 telangiectasia, 220
 telotristat, 227
 temozolomida, 228
 tetraploidía, 45
 tilosis, 14, 56
 tipiracilo, 154
 tiroiditis autoinmunitaria, 76
 tislelizumab, 171
 toxicidad del oxaliplatino, 152
 transformación maligna, 24
 trasplante
 de hígado, 170, 202
 hepático, 169, 172
 trastorno
 gástrico, 222
 metabólico, 23
 motor del esófago, 58, 60
 trastuzumab, 105, 106
 traumatismo físico crónico, 55
 tremelimumab, 173, 174
 trifluridina, 154
 trombosis venosa, 219
 tumor
 benigno, 27, 113, 117, 120
 carcinoide, 13, 70, 128, 131, 211
 pancreático, 215
 periampular duodenal, 215
 de células granulares, 142
 de colon, 221
 de intestino delgado, 213
 de Klatskin, 196
 de páncreas, 186
 de recto, 213
 de Vanek, 70
 del esófago, 61, 62
 cervical, 61
 del estroma gastrointestinal, 13,
 70, 113, 121, 122, 137, 141,
 142, 143, 144, 145
 del intestino delgado, 113, 115,
 122, 220
 del tracto gastrointestinal, 18
 duodenal, 124
 en el estómago, 212
 en el intestino delgado, 212
 en el páncreas, 212
 en el recto, 212
 epidermoide, 56
 epitelial, 211
 extrahepático, 197
 gástrico, 219
 gastrointestinal, 113
 glómico, 142
 hepático, 159, 168
 intramucoso, 96
 maligno, 113, 122, 159
 del intestino delgado, 122, 127
 del tubo digestivo, 195
 mesenquimatoso, 119, 121
 nervioso benigno, 215
 neuroendocrino, 74, 75, 76, 122,
 127, 128, 142, 216, 222, 225
 de células pequeñas, 204
 de colon y recto, 220
 de intestino delgado, 220, 226,
 227
 del tracto
 digestivo, 211
 gastrointestinal, 226
 gástrico, 219
 gastrointestinal, 211, 212, 213,
 223, 226, 228
 pancreático, 211, 212, 226
 neurogénico, 70
 pancreático, 214
 papilar, 197
 perihiliar, 199
 polipoideo, 128
 rectal, 150
 sólido, 22, 155

subepitelial, 115
vascular, 70
vesicular, 205

U

úlcera gástrica isquémica, 191

V

varices, 142
 gástricas, 141
vincristina, 130

VIPoma, 214, 218

virus

 de Epstein–Barr, 14, 90

 de la hepatitis

 B, 162, 164

 C, 162, 164

 del papiloma humano, 14

vitamina

 A, 55

 B₁₂, 76

 B₆, 17

 C, 23, 55

 D, 23

 K, 164

vorinostat, 34



**Jesús Kazuo
Yamamoto Furusho**



**Angélica
Hernández Guerero**



**Juan Octavio
Alonso Larra**

Debido a la frecuencia de estas enfermedades, el cáncer de tubo digestivo, vías biliares y páncreas se incorpora a la colección de Clínicas Mexicanas de Gastroenterología. Entre los temas que se presentan están las lesiones premalignas en el esófago, como el esófago de Barrett, el cáncer de esófago, lesiones premalignas de estómago, cáncer gástrico, tumores del intestino delgado y del estroma gastrointestinal, el cáncer de colon y recto, el hepatocarcinoma, cáncer de páncreas, de vesícula y vías biliares, así como tumores neuroendocrinos del tracto digestivo.

La obra ha sido escrita por expertos en cada uno de los temas, y está dirigida tanto al gastroenterólogo como al médico general, al estudiante de medicina, al cirujano y, en general, a todos los médicos que son el primer contacto con los pacientes.

ISBN 978-607-741-355-4



9

786077

413554

www.editalfil.com