

❖ CÁNCER GÁSTRICO

Dra Ana Adur (Médica Oncóloga)

Dra Mariana Defendente (Médica Cirujana)

Dr Xavier Taype (Médico Cirujano)

Dra Alejandra Llontop (Médica Anátomo-patóloga)

Dra Carolina Tinetti (Especialista en Diagnóstico por Imágenes)

- 1- Consideraciones generales**
- 2- Epidemiología y etiología**
- 3- Consideraciones anatómicas**
- 4- Anatomía patológica**
- 5- Clínica**
- 6- Estadificación**
- 7- Tratamiento según estadios**
- 8- Anexo Anatomía Patológica**
- 9- Bibliografía**

• CONSIDERACIONES GENERALES

El adenocarcinoma del estómago es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Su incidencia ha disminuido en forma gradual, principalmente a causa de cambios en la dieta, preparación de los alimentos y otros factores ambientales. Esta declinación se ha limitado a tumores distales, incrementándose el número de adenocarcinomas gástricos proximales y de la unión gastroesofágica, siendo probablemente estos tumores biológicamente más agresivos que los tumores distales y de tratamiento más complejo

La falta de factores de riesgo y de síntomas definidos, y su incidencia relativamente baja contribuyen al retardo en el diagnóstico, que en la mayor parte de los países occidentales generalmente se lleva a cabo en estados avanzados.

Por este motivo, la mayoría de los pacientes presentan al momento del diagnóstico enfermedad localmente avanzada o metastásica. Un estudio realizado por la Base Nacional del Cáncer en Estados Unidos en pacientes con CO entre 1985 y 1996 mostró que sólo el 10% de los tumores estaba limitado a la submucosa y no tenía ganglios comprometidos (Estadio Ia).

El único tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica, aunque aún después de lo que se cree una gastrectomía “curativa”, la enfermedad recurre (localmente o a distancia) en la mayoría de los pacientes. La supervivencia a 5

años para los pacientes con cáncer gástrico Estadio II es del 36% al 68% y para los Estadios III del 16% al 25%. El seguimiento de los pacientes operados con criterio curativo y luego reoperados, y el análisis de las autopsias demuestran que antes que sufrir recaídas a distancia, el 87% de los pacientes con mala evolución presenta recidivas locales.

Los esfuerzos para mejorar estos malos resultados se centran en el desarrollo de tratamientos pre y postoperatorios adyuvantes, sistémicos y regionales.

- **EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA**

La incidencia y mortalidad varían ampliamente en diferentes regiones del mundo. La incidencia más alta puede ser encontrada en Japón, Costa Rica, Chile y en países de Europa del este y sudeste asiático con tasas de entre 30 y 100 casos por 100.000 habitantes. En contraste, países de baja incidencia como EE.UU. y Argentina tienen tasas de incidencia de sólo 4 a 10 casos cada 100 000 habitantes.

La etiología del cáncer gástrico es multifactorial. Entre los factores asociados con el aumento de riesgo se encuentran *factores nutricionales* (alto consumo de sal y nitratos, déficit de vitamina A y C, alimentos ahumados y curados con sal, alimentos mal refrigerados); *genéticos* (anemia perniciosa, grupo sanguíneo A, antecedentes familiares de cáncer gástrico), y *lesiones precursoras* (gastritis crónica atrófica, pólipos gástricos adenomatosos, gastritis hipertrófica de Ménétrier), *tabaco*, *infección por H. Pylori*, y *cirugía gástrica previa*.

Mientras la mayoría de los cánceres gástricos se consideran esporádicos se calcula que el 5-10% tienen un componente familiar y un 3-5% están asociados a síndromes hereditarios.

Los principales síndromes asociados al cáncer gástrico son:

- **El cáncer gástrico difuso hereditario:** enfermedad autosómica dominante asociada a mutaciones en el gen supresor de tumores CDH1. El riesgo de padecer cáncer con esta mutación es del 60% en hombres y el 80 % en mujeres. La edad promedio de diagnóstico es a los 40 años y en las mujeres está asociada al cáncer de mama. En los pacientes con esta mutación se recomienda una gastrectomía profiláctica entre los 18 y 40 años. El seguimiento con endoscopias altas con múltiples biopsias randomizadas debería considerarse en quienes no acepten la cirugía profiláctica.
- **Síndrome de Lynch:** en estos pacientes el cáncer gástrico es el segundo tumor extracolónico más frecuente (luego del cáncer de endometrio) y tienen el 1-13% de riesgo de desarrollar cáncer gástrico.
- **Síndrome de Peutz Jegher:** síndrome autosómico dominante caracterizado por pigmentación mucocutánea y poliposis gastrointestinal con elevado riesgo de desarrollar tumores digestivos. El riesgo de cáncer gástrico es del 29%.

Se recomienda asesoramiento genético en los siguientes casos:

- Cáncer Gástrico (CG) en un miembro de la familia menor a 40 años.

- CG en dos familiares de primer o segundo grado menor a 50 años.
- CG en tres familiares independientemente de la edad.
- CG y cáncer de mama en paciente menor a 50 años.
- CG en un paciente y un familiar de primer o segundo grado con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años

- **CONSIDERACIONES ANATÓMICAS**

- **Regiones anatómicas**

Tercio superior: incluye cardias y fundus.

Tercio medio: incluye la mayor parte del cuerpo.

Tercio inferior: incluye la región antropilórica.

- **Ganglios linfáticos regionales.**

Varios grupos linfáticos drenan las paredes del estómago. Estos ganglios perigástricos se encuentran a lo largo de las curvaturas mayor y menor. Otros grupos siguen los principales vasos arteriales y venosos. El compromiso de grupos ganglionares distantes como los hepatoduodenales, retropancreáticos, mesentéricos y paraaórticos se clasifican como metástasis a distancia.

La Sociedad Japonesa para la Investigación del Cáncer Gástrico numera los grupos ganglionares de 1 a 16 según su ubicación y los agrupa a su vez en cuatro niveles de acuerdo con la localización del tumor primario. Las estaciones ganglionares linfáticas a lo largo de la curvatura menor (estaciones 1,3 y 5) y la curvatura mayor (estaciones 2,4 y 6) se agrupan como N1. Los ganglios a lo largo de las arterias coronaria (grupo 7), hepática (grupo 8), tronco celíaco (grupo 9), hilio esplénico (grupo 10) y arteria esplénica (grupo 11) se agrupan como N2. Ganglios más distales (N3 y N4) se consideran metástasis a distancia.

- **ANATOMÍA PATOLÓGICA (ver anexo adjunto)**

El 95% de los tumores gástricos son adenocarcinomas y sobre ellos hace referencia este capítulo.

Concepto de cáncer gástrico temprano y avanzado:

- Carcinoma gástrico temprano: es el que se encuentra confinado a mucosa y submucosa con independencia de la presencia o ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- Carcinoma gástrico avanzado: infiltra hasta la muscular propia o la atraviesa.

- **CLÍNICA**

El cáncer gástrico no tiene sintomatología propia en sus etapas iniciales. Debe ser sospechado en presencia de dispepsia prolongada y/o anemia de causa no aparente, e investigado sin esperar la aparición de vómitos, pérdida de peso, síndrome de impregnación neoplásica y tumor palpable, síntomas que evidencian la existencia de cáncer avanzado.

En ocasiones los síntomas pueden sugerir la presencia de una localización específica, como la disfagia en tumores del cardias, la saciedad precoz en enfermedad infiltrativa difusa y el síndrome pilórico en tumores antrales. Mientras que la pérdida de más del 10% del peso corporal está presente en el 80% de los pacientes, la hematemesis sólo ocurre en pocos casos. Frecuentemente los signos y síntomas de presentación son de enfermedad avanzada como ictericia, ascitis, tumor ovárico (tumor de Krukenberg), implantes peritoneales pelvianos que pueden detectarse en el examen rectal ("anaquel" de Blummer), y metástasis umbilical (nódulo de la hermana Mary Joseph).

- **ESTADIFICACIÓN**

Se debe realizar una historia clínica completa, examen físico endoscopia digestiva alta, radiografía de tórax, laboratorio completo y tomografía de tórax abdomen y pelvis.

La tomografía computada multidetector (MDTC) de abdomen con contraste oral y endovenoso, y reconstrucción multiplanar tiene una precisión global del 85% para la estadificación T, mejorando si se utiliza contraste negativo (agua) para la distensión gástrica y entre un 60-80% de sensibilidad para la estadificación del N.

La ecoendoscopia, cuando está disponible, permite diagnosticar el T y el N con un 90% y 75% de sensibilidad respectivamente.

El rol del PET/CT en la estadificación del cáncer gástrico, no está aún definido, a diferencia de lo que sucede en tumores de otra localización. No obstante, puede jugar un rol importante en presencia de tumores localmente avanzados para la detección de metástasis a distancia y en el seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante para valoración de la respuesta temprana. Se deberá tener en cuenta que 18FDG-PET/CT tiene baja sensibilidad para tumores mucinosos y con células en anillo de sello.

En aquellos pacientes con síntomas mínimos de enfermedad (que no requerirán cirugía paliativa), que presentan enfermedad localmente avanzada y sin evidencias de metástasis en la TAC, la estadificación laparoscópica de la cavidad peritoneal demuestra enfermedad diseminada no diagnosticada por TAC en 13% a 30% de los pacientes. Si se planea una resección paliativa la laparoscopia no está indicada.

En pacientes candidatos a neoadyuvancia la laparoscopia y el lavado peritoneal con citología diferida debería ser considerado para diagnosticar pacientes con enfermedad avanzada.

La estadificación inicial permite clasificar a los pacientes en dos grupos: pacientes con enfermedad aparentemente locorregional y pacientes con carcinoma metastásico.

Los primeros pueden subsecuentemente ser clasificados en aquellos que potencialmente admiten una resección, los portadores de un tumor irreseccable y aquellos que por su condición general no están en condiciones de tolerar una cirugía abdominal mayor a pesar de tener lesiones potencialmente quirúrgicas.

Carcinoma Gástrico: Clasificación TNM (7^{ta} ed.)

Tumor primario (T)

TX	no puede evaluarse
T0	sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ, sin invasión de la lámina propia
T1	Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa
T1a	El tumor invade la lámina propia o la muscular de la mucosa
T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade el tejido conectivo subseroso sin invasión de peritoneo visceral ni estructuras adyacentes
T4 T4a T4b	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) pT4a El tumor invade estructuras adyacentes pT4b

Ganglios linfáticos regionales (N)

pNx	no puede evaluarse
pN0	sin metástasis en ganglios regionales
pN1	Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales
pN2	Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales
pN3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
pN3a	Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
pN3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

pMx	No evaluables
pM0	No hay metástasis a distancia
pM1	Metástasis a distancia

Estadios

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2 T1	N0 N1	M0 M0
Estadio IIA	T3 T2 T1	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Estadio IIB	T4a T3 T2	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Estadio IIIA	T4a T3 T2	N1 N2 N3	M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4b T4b T4a T3	N0 N1 N2 N3	M0 M0 M0 M0
Estadio III	T4b T4b T4a	N2 N3 N3	M0 M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

- **TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIOS**

En pacientes con enfermedad localizada Tis-T1a el tratamiento es exclusivamente quirúrgico. En pacientes con enfermedad T2 en adelante o con compromiso nodal la cirugía como único tratamiento es insuficiente por lo cual se debe considerar realizar tratamiento con quimioterapia perioperatoria o radioquimioterapia adyuvante.

➤ **Cirugía**

La cirugía es el tratamiento primario y la única opción curativa para el cáncer gástrico potencialmente resecable (estadios I a III). Los principios del tratamiento quirúrgico incluyen resección completa (R0) con márgenes adecuados (4 cm o más) y linfadenectomía regional (con al menos 15 ganglios removidos y examinados).

Los carcinomas se consideran irresecables si hay evidencia de carcinomatosis peritoneal (incluida la citología peritoneal positiva), metástasis a distancia o enfermedad localmente avanzada (N3 N4 o compromisos de grandes vasos excluyendo los esplénicos).

La clasificación R se refiere al grado de enfermedad residual remanente luego de la resección del tumor:

R0: indica que no hay enfermedad residual ni macroscópica.

R1: indica cáncer residual microscópico.

R2: indica enfermedad macroscópica residual, pero no metástasis a distancia.

○ **Estadio Ia**

La resección mucosa endoscópica está limitada a tumores intramucosos bien o moderadamente diferenciados, menores de 30 mm, sin ulceración y sin metástasis ganglionares.

Nota: Los tumores limitados a la mucosa tienen hasta 5% de metástasis en ganglios regionales y llega al 20% en tumores que invaden la submucosa.

La resección endoscópica debería ser realizada solo en centros con experiencia.

○ **Estadios Ib, II y III**

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa (R0) con márgenes adecuados (4 cm o más), incluyendo la linfadenectomía regional, (con al menos 15 ganglios removidos y examinados).

Para los tumores distales, la gastrectomía subtotal ha mostrado tener un resultado oncológico similar con un número significativamente menor de complicaciones comparada con la gastrectomía total.

Si la lesión compromete al estómago en forma difusa, se requiere una gastrectomía total. Cuando la lesión compromete al cardias la resección debe realizarse incluyendo una longitud suficiente de esófago y realizando biopsia intraoperatoria que asegure la negatividad de los márgenes de resección.

Los tumores T4 requieren la resección en bloque de las estructuras comprometidas.

En cuanto a la extensión de la disección linfática requerida, existe la recomendación de realizar de una linfadenectomía D2. No se recomienda como parte de la misma la realización de la pancreatectomía caudal ni la esplenectomía salvo cuando exista infiltración directa del tumor.

➤ **Cirugía laparoscópica**

En pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante una laparoscopia de base con lavado peritoneal debería ser considerada para descartar pacientes con enfermedad avanzada no diagnosticada por otros métodos de estadificación.

La citología peritoneal positiva en ausencia de carcinomatosis peritoneal macroscópica se considera como estadio M1

Si bien la cirugía laparoscópica ofrece importantes ventajas cuando se la compara con procedimientos quirúrgicos convencionales y hay estudios prospectivos al respecto, se requieren investigaciones adicionales con estudios randomizados de mayor tamaño para definir su rol en el tratamiento del cáncer gástrico.

Estadio IV

En pacientes con enfermedad incurable la cirugía debería reservarse para paliación de síntomas como obstrucción o sangrado incontrolable no pasible de resolverse por métodos. En estos casos la disección linfática no está recomendada.

En pacientes obstruidos con un pronóstico aceptable una yeyunostomía quirúrgica abierta o laparoscopia es preferible a la colocación de un stent.

➤ **Quimioterapia perioperatoria**

El primer trabajo con poder estadístico que evaluó el tratamiento perioperatorio fue un estudio fase III (MAGIC) en pacientes con cáncer esófago-gástrico resecable. Se randomizaron 503 pacientes para realizar tratamiento perioperatorio con ECF y cirugía versus cirugía sola. La rama de quimioterapia (QT) tuvo un beneficio significativo en SLP (sobrevida libre de progresión) y SG (sobrevida global). Con 38% de SGI a 5 años para los pacientes que recibieron QT y 23% para los que realizaron solo cirugía.

Un estudio más reciente FNCLCC/FFCD, en pacientes con adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica (UEG) reportó que la quimioterapia con fluorouracilo/cisplatino incrementa la tasa de resección, SLE y la SG en pacientes con enfermedad resecable. La SG a los 5 años fue de 38% en el grupo que recibió QT contra 24% en el grupo de cirugía sola.

Ambos estudios establecieron que la QT perioperatoria es una alternativa para pacientes sometidos a cirugía curativa con disección limitada de ganglios. Estos estudios no tuvieron el poder para evaluar el tratamiento perioperatorio en pacientes con disección D2 de ganglios ya que la mayoría de los pacientes presentaban disección D0-D1.

Esquema usado perioperatorio

- Epidoxorrubicina/ cisplatino / fluorouracilo (ECF) y sus diferentes combinaciones con oxaliplatino/capecitabina (EOX).
- Fluorouracilo/ cisplatino.

➤ **Quimio-radioterapia postoperatoria**

El grupo de investigación, SWOG 9008/INT-0116 estudió el efecto de QT/RT en pacientes con cáncer gástrico y de la UEG resecables. La mayoría de los pacientes eran T3-T4 (69%), N+ (85%) y fueron randomizados para recibir leucovorina / 5 fluorouracilo antes y después de la radiación y concurrente con ella o solo cirugía. Este estudio demostró un beneficio en SG a los tres años y en sobrevida libre de recaída (SLR), beneficio que se confirma a los 10 años de seguimiento por lo que el tratamiento posoperatorio con QT/RT queda considerado como un estándar en pacientes con cáncer gástrico o de la UEG resecados E II-III que no recibieron tratamiento previo.

En pacientes T2 N0 no hay suficiente evidencia para realizar tratamiento posoperatorio, por lo que se recomienda solo en pacientes de alto riesgo (pobremente diferenciado, invasión vasculolinfática y neural presente, menor de 50 años).

Al igual que en los estudios nombrados anteriormente la mayoría de los pacientes presentaron una resección ganglionar D0 y D1 (54% y 36% respectivamente) y solo un 10% presentó una resección D2 por lo cual este estudio no tuvo el poder suficiente para evaluar el rol de la QT/RT posoperatoria cuando se realizaron disección D2.

➤ **Quimioterapia adyuvante**

Esta modalidad de tratamiento fue evaluada en dos estudios recientes fase III: ACTS GC y CLASSIC trial. El ACTS GC es en base al uso de la fluoropirimidina oral S1, en pacientes E II-III con cáncer gástrico con resección R0 y disección ganglionar D2. Los pacientes que realizaron cirugía más QT presentaron beneficio en SG a los 3 años. El CLASSIC trial evaluó la QT postoperatoria con capecitabine y oxaliplatino en pacientes con cáncer gástrico E II-III sometidos a una resección curativa con disección ganglionar D2. Presentaron un beneficio significativo en SLP a los 3 años, aunque no hubo diferencias en SG.

Los resultados de ambos estudios sostienen el uso de quimioterapia posoperatoria en pacientes con cáncer gástrico E II-III sometidos a cirugías R0 y disección ganglionar D2.

En los pacientes con D0-D1 no se documentó este beneficio por lo tanto en este grupo de pacientes la QT/RT continúa siendo el estándar de tratamiento.

• **ENFERMEDAD LOCAL AVANZADA O METASTÁSICA**

La quimioterapia en esta etapa de la enfermedad tiene como objetivo, paliar síntomas, mejorar la sobrevida y la calidad de vida comparada con cuidados paliativos. Por lo tanto, la decisión del esquema de tratamiento debe estar basado en el estado general del paciente, comorbilidades e inmunomarcación del tumor (HER2neu).

En un principio las drogas más usadas eran fluorouracilo, doxorubicina, mitomicina o metotrexate. Posteriormente el esquema de ECF (epidoxorrubicina/ cisplatino / fluorouracilo) demostró ser mejor y dar más beneficio en sobrevida y calidad de vida.

Se estudiaron varias combinaciones como fluorouracilo con leucovorina y oxaliplatino (FLO) con una tendencia a mejorar SLP sin beneficio en SG pero con menos toxicidad comparado con fluorouracilo con leucovorina y cisplatino (FLP).

Otra combinación evaluada para enfermedad avanzada es docetaxel/ cisplatino y fluorouracilo (DCF). En un estudio fase III (V325) muestra SLP, SG y tasa de respuesta superior a cisplatino/fluorouracilo pero a expensas de mayor toxicidad con aumento de mielosupresión y de las complicaciones infecciosas.

En varios estudios se comparó la eficacia de capecitabine y 5 fluorouracilo en combinación con otras drogas.

El REAL -2, estudio fase III que evaluó epidoxorrucina/ cisplatino y fluorouracilo y sus combinaciones con oxaliplatino y capecitabine, mostró como resultados que tanto capecitabine como oxaliplatino son igual de efectivos que fluorouracilo y cisplatino respectivamente en este grupo de pacientes.

Un segundo estudio fase III (ML 17032) que también comparó capecitabine/cisplatino con 5 fluorouracilo/cisplatino mostró una tasa de respuesta y SG superior en los pacientes tratados con capecitabine.

Un metaanálisis del REAL 2 y del ML17032 sugiere que la SG fue superior en los pacientes tratados con esquemas que contenían capecitabine.

Irinotecan está siendo investigado en cáncer gástrico avanzado o de la unión gastroesofágica, demostrando en un estudio fase III no ser inferior a cisplatino/ fluorouracilo y presentando menos toxicidad.

El estudio fase III (French Intergroup Study), comparó FOLFIRI con ECF sin observarse diferencia significativa en SLP y SG, aunque FOLFIRI se asoció a una menor toxicidad y mejor tolerancia.

Irinotecan muestra en los estudios tener actividad en pacientes con cáncer gástrico avanzado. Si bien se puede aceptar como una opción de tratamiento de primera línea, sobre todo en aquellos pacientes que no pueden recibir cisplatino, su uso por el momento es preferido para segunda o tercera línea de tratamiento.

❖ TERAPIAS BLANCO

El TOGA es el primer estudio randomizado, multicéntrico, fase III que evaluó la eficacia y cuidado de trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico o de la UEG en combinación con cisplatino y fluoropirimidinas. Pacientes con enfermedad localmente avanzada, recurrente o metastásica fueron randomizados a recibir trastuzumab más quimioterapia o quimioterapia sola. Los resultados evidenciaron un beneficio significativo en SG media (13.8 vs 11 meses) con el agregado de trastuzumab solo en pacientes con sobreexpresión o amplificación de Her2neu. Este estudio estableció como un nuevo estándar el tratamiento con trastuzumab en combinación con quimioterapia en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG Her2neu positivo.

Ramucirumab, un anti VEGFR-2, mostró importantes resultados en pacientes con cáncer gástrico o de la UEG metastásico progresados a una primera línea de quimioterapia. Esto fue evaluado en un estudio fase III, REGARD que demostró beneficio en supervivencia en pacientes tratados con ramucirumab, con una SG media de 5.2 meses vs 3.8 meses.

En otro estudio más reciente fase III, RAINBOW, evaluó paclitaxel con o sin ramucirumab en pacientes con cáncer gástrico o de la UEG metastásico,

progresados a una primera línea de quimioterapia. Los resultados demostraron un aumento significativo en SG y SLP. Basado en estos dos estudios el ramucirumab fue aprobado por la FDA para tratamiento de pacientes con cáncer gástrico y de la UEG avanzado adenocarcinoma refractario o progresado a una primera línea de tratamiento con fluoropirimidina y/o platino.

Esquemas de elección en enfermedad local avanzada o metastásico

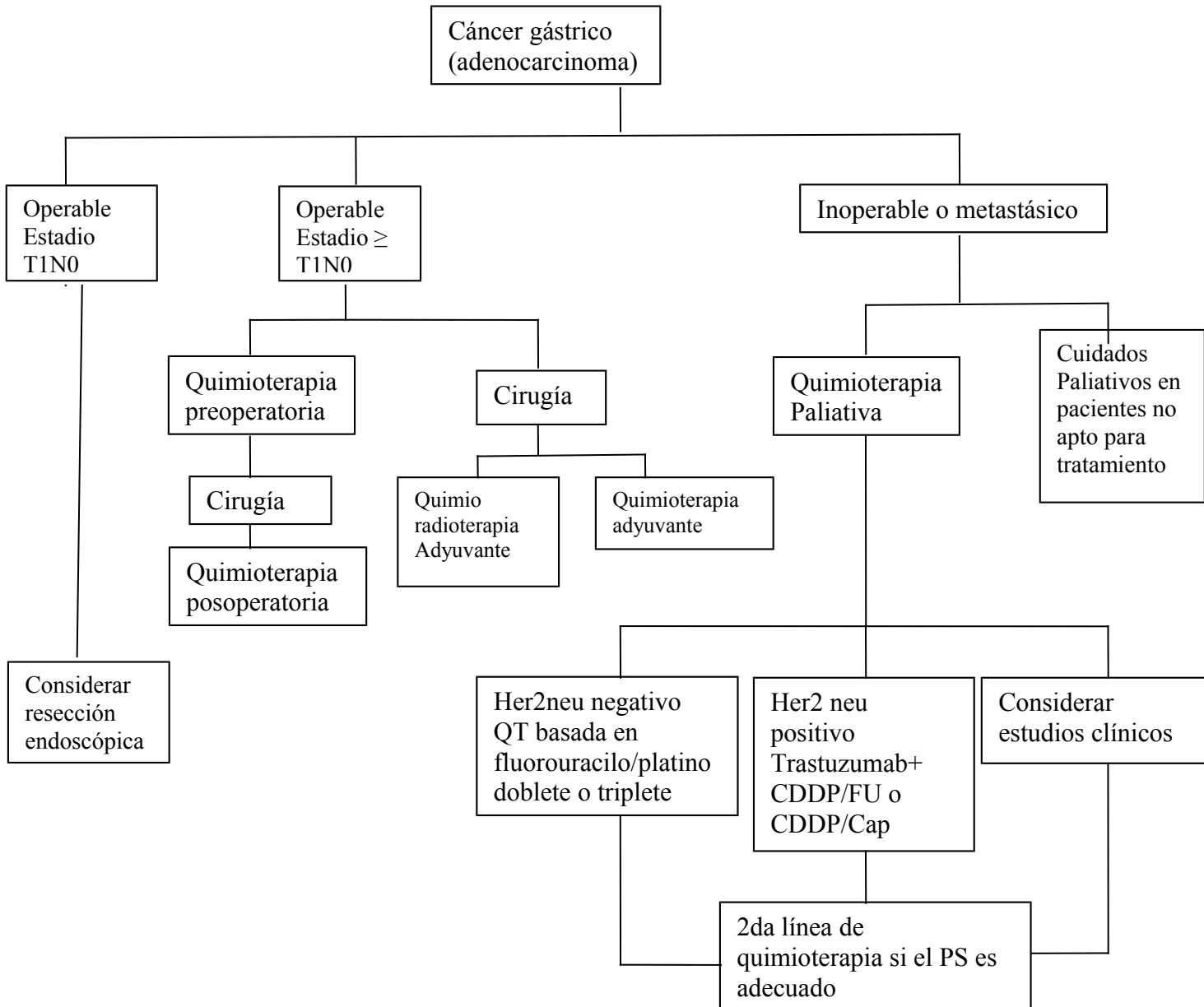
Primera línea

- ✓ Cisplatino-fluorouracilo (en pacientes Her2neu+ agregar trastuzumab)
- ✓ Docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (DCF) y sus diferentes combinaciones con oxaliplatino/carboplatino.
- ✓ Epidoxorrubicina, cisplatino y fluorouracilo (ECF) y sus diferentes combinaciones con oxaliplatino/capecitabina (EOX).
- ✓ Fluorouracilo-irinotecan
- ✓ Fluorouracilo-oxaliplatino
- ✓ Paclitaxel/Docetaxel-cisplatino/carboplatino
- ✓ Docetaxel
- ✓ Paclitaxel
- ✓ fluoropirimidinas (capecitabina-5fluorouracilo)

2da línea (según tratamientos previos y performance del paciente)

- ✓ Docetaxel
- ✓ Paclitaxel
- ✓ Ramucirumab
- ✓ Ramucirumab- paclitaxel
- ✓ Irinotecan-Cisplatino
- ✓ Irinotecan-fluoropirimidinas

ALGORITMO TERAPÉUTICO



8. Anexo 1

Clasificación anátomo-patológica de los tumores de estomago. Clasificación de WHO

Tumores epiteliales

- **Lesiones premalignas**
Adenoma
Neoplasia intraepitelial (bajo y alto grado)
- **Carcinomas**
- **Adenocarcinoma (adc)**

- adc papilar
- adc tubular
- adc mucinoso
- carcinoma poco cohesivo
- adc mixto
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma hepatoide
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma indiferenciado

- Neoplasias neuroendocrinas
- Tumor neuroendocrino (net)
 - net g1
 - net g2
- Carcinoma neuroendocrino (nec)
 - nec células grandes
 - nec células pequeñas
- Carcinoma mixto adenoneuroendocrino

Tumores mesenquimáticos

- Tumor glómico
- Tumor de células de la granulosa
- Leiomioma
- Fibromixoma plexiforme
- Schwannoma
- Tumor miofibroblástico inflamatorio
- Tumor del estroma gastrointestinal (gist)
- Sarcoma de Kaposi
- Leiomiosarcoma

Linfomas

Tumores secundarios

- **INFORME ANATOMOPATOLOGICO**

El colegio americano de patólogos ha desarrollado unas guías para la elaboración de los informes de anatomía Patológica. El siguiente protocolo incluye a todos los carcinomas gástricos invasores. No se incluyen en el mismo los tumores de la unión esófago gástrica ni los tumores neuroendocrinos bien diferenciados.

Un informe anatomopatológico completo debe incluir los siguientes datos:

- **Tipo de espécimen:** estómago; esófago distal, duodeno proximal
- **Procedimiento quirúrgico**

- **Sitio tumoral**
- **Tamaño tumoral**
- **Microscopia: Tipo histológico**

Adenocarcinoma

Clasificación de Lauren: tipo intestinal; tipo difuso (carcinoma de células en anillo de sello: más del >50% de células en anillo de sello); mixto

Clasificación alternativa (basada en la clasificación de la WHO):

- ___ Tubular (intestinal)
- ___ Carcinoma poco cohesivo (incluye adenocarcinomas mixtos con más del 50% de células en anillo de sello)
- ___ Carcinoma difuso (carcinoma no cohesivo, más del 80% difuso/células en anillo de sello)
- ___ Mucinoso (>50% componente mucinoso)
- ___ Papilar

Adenocarcinoma Hepatoide

Carcinoma con estroma linfoide (medular)

Carcinoma neuroendocrino de alto grado

- ___ a grandes células
- ___ a pequeñas células

Carcinoma mixto adeno-neuroendocrino

Carcinoma escamoso

Carcinoma adeno-escamoso

Carcinoma indiferenciado

Otro (especificar)

Grado histológico (solo para el adenocarcinoma)

N0 Aplicable

GX No evaluable

G1 Bien diferenciado (mayor del 95% de formación de glándulas)

G2 Moderadamente diferenciado (50-95% de formación de glándulas)

G3 Pobremente diferenciado (49% o menos formación de glándulas)

G4 Indiferenciado

Otros (especificar)

Por convención, los carcinomas de células en anillo de sello son tumores de alto grado y se clasifican como grado 3. Los carcinomas de células pequeñas y los carcinomas indiferenciados son grado 4.

Para los carcinomas de células escamosas se sugiere el siguiente sistema de gradación:

GX No evaluable

G1 Bien diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Pobremente

Extensión microscópica del tumor

No puede ser determinado

No hay evidencias de tumor primario residual

Displasia de alto grado/carcinoma in situ
El tumor invade la lamina propia
El tumor invade la muscularis mucosae
El tumor invade la submucosa
El tumor invade la muscular propia
El tumor invade el tejido conectivo subseroso
El tumor penetra serosa (peritoneo visceral)
El tumor invade directamente estructuras adyacentes (especificar)
El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral (serosa) e invade directamente estructuras adyacentes (especificar)

Márgenes

Margen proximal

No puede ser determinado
No comprometido por carcinoma invasor/carcinoma in situ/ displasia glandular de bajo grado
Comprometido por carcinoma invasor
Comprometido por carcinoma in situ
Comprometido por displasia glandular de bajo grado

Margen distal

No puede ser determinado

No comprometido por carcinoma invasor/carcinoma in situ/ displasia glandular de bajo grado
Comprometido por carcinoma invasor
Comprometido por carcinoma in situ
Comprometido por displasia glandular de bajo grado

Margen radial (epiplón mayor)

No puede ser determinado
No comprometido por carcinoma invasor
Margen menor mesentérico comprometido por carcinoma invasor
Margen mayor mesentérico comprometido por carcinoma invasor

Margen profundo (aplicable a resección endoscópica)

No puede ser determinado
No comprometido por carcinoma invasor
Comprometido por carcinoma invasor

Margen de la mucosa (aplicable a resección endoscópica)

No puede ser determinado
No comprometido por carcinoma invasor
Comprometido por carcinoma invasor/carcinoma in situ/ displasia glandular de bajo grado

Si ningún margen está comprometido

Distancia de carcinoma invasor al margen más cercano: mm (especificar margen)

- **TRATAMIENTO EFECTUADO (APLICABLE A CARCINOMAS TRATADOS CON TERAPIA NEOADYUVANTE)**

Sin tratamiento previo

Presente

Sin tumor residual (respuesta completa, grado 0)

Marcada respuesta (grado 1, cancer residual mínimo)

Moderada respuesta (grado 2)

No se identifica respuesta definida (grado 3, poca o sin respuesta)

No se conoce

Los lagos de mucina acelulares pueden estar presentes luego de la quimiorradiación, pero no deben ser interpretados como presencia de tumor residual.

Invasión vascular (sanguinea / linfatica)

Invasión perineural

- **ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA (pTNM)**

Descripción TNM

m (Tumores primarios múltiples)

r (recurrencia tumoral)

y (post-tratamiento)

Tumor primario (pT)

pTx No evaluable

pT0 No hay evidencia de tumor primario

pTis Carcinoma in situ

pT1 El tumor invade lámina propia, muscularis mucosae o submucosa

pT1a El tumor invade lámina propia o muscularis mucosae

pT1b El tumor invade submucosa

pT2 El tumor invade muscular propia

pT3 El tumor invade el tejido conectivo subserosa, sin compromiso de peritoneo visceral o estructuras adyacentes

pT4 El tumor compromete serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes

pT4a El tumor invade serosa (peritoneo visceral)

pT4b el tumor invade estructuras adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (pn)

pNx: No puede ser determinada

pN0: No se identifican metástasis en ganglios linfáticos regionales

pN1: Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos perigástricos

pN2: Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos perigástricos

pN3: Metástasis en 7 o mas ganglios linfáticos perigástricos

pN3a: Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos perigástricos
pN3b: Metástasis en más a 16 ganglios linfáticos perigástricos
Especificar número examinado y número comprometido:

Metástasis a distancia

No aplicable

pM1: Metástasis a distancia

Especificar sitio(s), si se conoce

- **Hallazgos patológicos adicionales:** no se identifican; metaplasia intestinal, displasia, gastritis con o sin presencia de Helicobacter; pólipos, etc
- **ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS** (ver capítulo de biología molecular)

Bibliografía

- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.
- CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach- based on AJCC/UICC TNM, 7th. Edition – Protocol web posting date: October 2013.
- David Cunningham, M.D., William H. Allum Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer [N Engl J Med 355:11, 2006](#)
- Hansjochen Wilke, Eric Van Cutsem, Sang Cheul et al. RAINBOW: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy: Results of a multiple Cox regression analysis adjusting for prognostic factors. [\[J Clin Oncol 32:abstr 4076, 2014](#)
- Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial) *Ann Surg*. 2010 Mar;251(3):417-20.
- Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging *Am J Surg*. 2006 Jan;191(1):134-8.

- **Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ.** Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010 May;11(5):439-49
- Ychou Marc, Valerie Boige, Jean-Pierre Pignon et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial [J Clin Oncol 29:1715, 2011](#)