

Adenocarcinoma gástrico. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Linfomas gástricos. Carcinoides gástricos. Cáncer gástrico difuso hereditario

C. Pardo Martínez, M. García Nebreda y G. Paseiro Crespo



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Describir los tipos más comunes de cáncer gástrico.
- Revisar su etiopatogenia e incidencia.
- Establecer cómo diagnosticarlos.
- Examinar el abordaje terapéutico de dichos tumores.
- Considerar el papel de la cirugía en cada uno de estos tumores gástricos.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Introducción

El adenocarcinoma gástrico representa el 90 % de los tumores gástricos malignos. Pese a que su incidencia está experimentando un descenso paulatino en países occidentales, continúa siendo uno de los tumores más frecuentes en el mundo, ocupando el cuarto lugar en incidencia y siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en el año 2020. Afecta al doble de varones que de mujeres, y más de la mitad mundial de casos ocurren en los países del este asiático, sobre todo, en China.

Etiopatogenia

La carcinogénesis del adenocarcinoma gástrico no está todavía bien establecida. En 2007, Hanahan y Weinberg sugirieron la existencia de una serie de alteraciones esenciales en la fisiología celular, que determinan el desarrollo de un cáncer. Existen diferentes mutaciones genéticas en el adenocarcinoma gástrico, pero no se ha podido establecer una progresión similar a la secuencia adenoma-carcinoma descrita en los adenocarcinomas colorrectales. Esta evolución sería secundaria no solo a la combinación de los factores ambientales y las variantes genéticas susceptibles, sino también a alteraciones genéticas y epigenéticas.

Entre los factores ambientales, se encuentran los siguientes:

- *Helicobacter pylori* (HP): se trata de un carcinógeno de clase I según la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo la causa más frecuente de gastritis crónica. No se conoce con exactitud el mecanismo carcinogénico, pero la hipótesis más aceptada es el desarrollo de gastritis crónica atrófica, produciendo hipoclorhidria, que facilita el sobrecrecimiento bacteriano y el aumento de nitrosaminas y nitrosamidas con alta capacidad mutacional. El riesgo de infección varía con la edad, la ubicación geográfica y el

origen étnico. Solo el 15-20 % de los pacientes con infección por HP desarrollan patología ulcerosa, y menos del 1 %, adenocarcinoma gástrico.

- Tabaco: aumenta la secreción ácida gástrica, favoreciendo la aparición de gastritis y patología ulcerosa. Por otra parte, contiene N-nitrosaminas y óxidos de nitrógeno, ambos cancerígenos gástricos, porque forman radicales libres con elevado potencial oxidante.
- Dieta: los alimentos salados, ahumados o curados y ciertos encurtidos se consideran factores de riesgo para el adenocarcinoma gástrico. Por otra parte, la dieta rica en fruta y verduras, debido a su contenido en carotenos, tocoferol y folatos con acción antioxidante, se consideran un factor protector.
- Otros: el alcohol y la exposición a nitrosaminas no se han podido relacionar con el adenocarcinoma gástrico; tampoco el efecto protector de la vitamina C.
- Lesiones preneoplásicas: la anemia perniciosa, los pólipos adenomatosos gástricos, la enfermedad de Ménétrier y el antecedente de gastrectomía previa son entidades que aumentan el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico. El adenocarcinoma gástrico esporádico se desarrolla en pacientes mayores, normalmente, tras la evolución a lo largo de los años de una gastritis crónica atrófica.

Clasificación

Histológica

La clasificación de Lauren, publicada en el año 1965, sigue siendo la clasificación histológica más empleada. Distingue tres subtipos de adenocarcinoma gástrico: *intestinal* (53 %), *difuso* (33 %) y *mixto* (14 %), y cada subtipo tiene una histología y un pronóstico distintos.

El subtipo intestinal se caracteriza por presentar formaciones glandulares y por la presencia de células similares a las

intestinales. Está asociado a la gastritis crónica y, por lo tanto, se localiza más habitualmente en el antro, correspondiendo a los adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados, y adopta macroscópicamente forma polipoide. La vía de diseminación más frecuente es la hematógena, en forma de metástasis hepáticas.

El subtipo difuso es un adenocarcinoma mal diferenciado e infiltrativo, con células pequeñas, redondeadas y dispersas, que invaden de manera aislada o en pequeños grupos, sin presencia de glándulas; puede alojar células en anillo de sello y mucina. Se localizan con mayor frecuencia en el fondo gástrico y su diseminación suele darse por la superficie peritoneal en forma de carcinomatosis. Es el subtipo más frecuente en los casos de agregación familiar y hereditarios, así como en pacientes jóvenes.

Existen modificaciones de la clasificación de Lauren que incluyen datos histológicos y la localización anatómica, obteniéndose tres subtipos totalmente distintos en cuanto a pronóstico y expresión molecular: *proximal no difuso*, *distal no difuso* y *difuso*.

En 2010, la OMS publicó una clasificación más detallada y actualizada. Se clasifican dentro del subtipo intestinal de Lauren los *tumores papilares* y los *tumores tubulares*. El subtipo difuso de Lauren se denomina *pobremente cohesivo*, llamándose *carcinoma de células en anillo de sello* si estas células representan el 50 % de la muestra tumoral, o *carcinoma mucinoso*, cuando las áreas de mucina extracelular suponen más de 50 % de la muestra tumoral. Esta clasificación distingue un subtipo más, los *carcinomas medulares o con estroma linfóide*, a los que no se puede aplicar la clasificación de Lauren.

Molecular

En 2014, el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA; The Cancer Genome Atlas) publicó los resultados del perfil genómico de 295 adenocarcinomas gástricos primarios. Se establecieron cuatro subtipos genómicos: *tumores con inestabilidad de microsatélites* (MSI+) (22 %), *tumores relacionados con la infección por el virus de Epstein-Barr* (EBV+) (9 %), *tumores genómicamente estables* (20 %) y *tumores cromosómicamente inestables* (CIN) (50 %).

Desde la publicación en 2020 de la 5ª clasificación de tumores digestivos de la OMS, se recomienda la realización de un panel inmunohistoquímico para la detección de diferentes marcadores (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, VEB, HER2, p53 y E-cadherina) con el fin de clasificar los tumores según el subgrupo molecular. El cáncer gástrico difuso se caracteriza habitualmente por ser genómicamente estable, por la expresión aberrante de la E-cadherina y la negatividad de los marcadores de inestabilidad de microsatélites, del virus Epstein-Barr (VEB) y de p53. La identificación de estos marcadores moleculares puede conducir al desarrollo de terapias específicas.

Diagnóstico y estadificación

Endoscopia

La piedra angular del diagnóstico del adenocarcinoma gástrico es la endoscopia digestiva alta. Los datos clínicos del

cáncer gástrico suelen ser vagos e inespecíficos y, por lo tanto, cualquier síntoma gastrointestinal alto que no se resuelva, incluyendo molestias epigástricas, pirosis o eructos excesivos, es indicación de su realización.

Es importante conocer las características endoscópicas de las lesiones gástricas sospechosas, especialmente, en el cáncer gástrico temprano, donde, en ocasiones, solo se pueden apreciar sutiles cambios en la mucosa o en su patrón capilar. Todas las lesiones delimitadas, ya sean elevadas, deprimidas o irregularidades, tanto en la coloración como en la superficie mucosa, deben tomarse como sospechosas y, por lo tanto, debe recurrirse a técnicas de contraste como la coloración con azul de metileno o índigo carmín, o la realización de endoscopia avanzada como la magnificación, o la imagen de banda estrecha (en inglés, *narrow-band imaging*), para poder realizar biopsias dirigidas.

Cuando se realizan biopsias de una lesión ulcerada sospechosa, deben tomarse del borde distal de la úlcera y de la base de esta. El tejido neoplásico suele aparecer en el margen de la ulceración. Cuando se sospecha un cáncer de tipo linitis plástica, por la rigidez de la pared y los pliegues gruesos, las biopsias de la mucosa superficial no suelen confirmar el diagnóstico. La biopsia única de la lesión confirma el diagnóstico solo en el 70 % de los casos de cáncer gástrico. Graham *et al.* demuestran que un total de siete biopsias aumenta la precisión del diagnóstico al 98 %.

La documentación precisa de la extensión de la enfermedad mediante el examen endoscópico es extremadamente importante y útil para la evaluación de la respuesta del tumor a la quimioterapia preoperatoria y para la planificación del procedimiento quirúrgico. La información sobre el grado de afectación de la pared gástrica se utiliza para determinar si el paciente necesita una gastrectomía distal, total o con extensión esofágica.

Es muy útil hacer un examen de inflado y desinflado para evaluar la rigidez de la pared gástrica en caso de enfermedad avanzada. La pared gástrica afectada suele perder flexibilidad y volverse rígida.

Ecografía endoscópica

Es una prueba dependiente del explorador, pero importante tanto para el diagnóstico como la estadificación, ya que puede evaluar la profundidad de la invasión del tumor primario e identificar y realizar una biopsia de cualquier adenopatía sospechosa de afectación. La evaluación mediante ecografía de la afectación de la pared gástrica posee una sensibilidad y especificidad superiores al 85 % para distinguir los tumores T1-2 de los T3-4.

La sensibilidad y la especificidad de la estadificación N (ganglios) es menor, del 83 y el 67 %, respectivamente, debido a la dificultad para identificar ganglios distantes.

Tomografía axial computarizada toracoabdominopélvica

Se trata de la prueba de elección para realizar el estudio de extensión.

En la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, se debe prestar especial atención a las adenopatías mediastínicas

y supraclaviculares, ya que, en caso de presentar afectación, se trataría de enfermedad en estadio IV. Además, las metástasis pulmonares pueden ocurrir sin enfermedad ganglionar o hepática.

En las imágenes de abdomen, se ha de prestar especial atención a la presencia de adenopatías pericelíacas, paraaóricas, ganglios peritoneales, ascitis y aumento de la densidad omental. Por otra parte, se debe de valorar especialmente la posible afectación de la cabeza del páncreas en el cáncer gástrico distal, y de la cola pancreática, bazo y esófago distal en el cáncer gástrico proximal. Estos hallazgos son signos potenciales de cánceres marginalmente resecables y pueden hacer necesario ampliar el estudio.

La precisión global de la estadificación por TAC es solo del 53 %, debido a la baja precisión en el estadio T (43-82 %); sin embargo, es una herramienta fundamental para la estadificación.

Tomografía por emisión de positrones

En la actualidad, la tomografía por emisión de positrones (PET; del inglés, *positron emission tomography*) es una prueba de uso frecuente para la estadificación de la patología neoplásica, sin embargo, en el cáncer gástrico, la fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) tiene una sensibilidad de entre el 58 y el 94 % y, por lo tanto, no es una prueba útil para confirmar o descartar el diagnóstico.

La FDG-PET tiene una precisión baja, especialmente, en los casos de adenocarcinoma mucinoso o de células en anillo de sello. En estos tipos histológicos de cáncer gástrico, subestima la extensión de la enfermedad y una captación negativa no descarta la presencia de enfermedad metastásica ni confirma la respuesta al tratamiento. La combinación de FDG-PET/TAC tiene una mayor precisión en la estadificación (66 %) que la PET (47 %) o la TAC (51 %) por separado.

Laparoscopia exploradora con lavado peritoneal

Se estima que, en el momento del diagnóstico, entre el 20 y el 30 % de los pacientes tienen enfermedad peritoneal diseminada. Una vez diagnosticada, la enfermedad peritoneal se clasifica como enfermedad en estadio IV y la resección quirúrgica no se recomienda fuera del entorno de los ensayos clínicos. Además, la carcinomatosis peritoneal es la enfermedad metastásica más difícil de detectar mediante pruebas de imagen.

Por lo tanto, es aconsejable realizar una laparoscopia diagnóstica para tumores en estadios IB-III tributarios de tratamiento neoadyuvante, para descartar enfermedad metastásica. Debe examinarse toda la superficie peritoneal cuidadosamente y cualquier lesión sospechosa debe ser biopsiada. Además, debe obtenerse una citología por lavado peritoneal instilando suero fisiológico en la cavidad peritoneal. El lavado peritoneal tiene una sensibilidad muy baja, pero un lavado peritoneal positivo en ausencia de carcinomatosis macroscópica puede ayudar a seleccionar a un grupo de pacientes que se beneficiarían de un tratamiento neoadyuvante (**Fig. 20-1**).

Estadificación

La estadificación preoperatoria tiene como finalidad determinar la extensión de la enfermedad, con el fin de establecer un plan terapéutico personalizado. Se basa en las directrices marcadas por la 8ª edición de la clasificación TNM (tumor, ganglio [del inglés, *node*], metástasis), avalada por la Union for International Cancer Control (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 2017 (**Tabla 20-1**).

La 8ª edición se ha dividido en tres clasificaciones concretas: clasificación clínica (cTNM) basada en las pruebas diagnósticas; clasificación anatomopatológica (pTNM) aplicable tras una resección tumoral oncológica; y una tercera (ypTNM) aplicable tras un tratamiento neoadyuvante seguido de resección quirúrgica. Incorpora las categorías N3a y N3b y, además, se añade el grado histológico (G).

Otro importante cambio conceptual que incluye la 8ª edición está relacionado con la clasificación de los tumores de la unión gastroesofágica (UGE), en la que se cataloga a los tumores cuyo epicentro se encuentra a una distancia mayor de 2 cm distal a la línea Z (tipo III de Siewert) como adenocarcinomas gástricos, mientras que los tumores cuyo epicentro se encuentra entre 5 cm proximales y 2 cm distales a la línea Z (tipo I y II de Siewert) como esofágicos.

Tratamiento

El manejo del cáncer gástrico requiere un enfoque multidisciplinario. Los principales tratamientos oncológicos del carcinoma gástrico se basan en la cirugía, las terapias sistémicas y la radioterapia. Por otra parte, existen tratamientos paliativos que suponen una parte importante del tratamiento oncológico, e incluyen la colocación de endoprótesis, las derivaciones quirúrgicas y las medidas de soporte.

Quimioterapia

En el año 2006, se publicó el ensayo MAGIC por el British Research Council. En este estudio, se aleatorizó el adenocarcinoma gástrico y de la UGE resecable a quimioterapia perioperatoria con epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo (ECF) seguida de cirugía radical o cirugía radical sin quimioterapia. Se incluyó a un pequeño número de pacientes T1 o N0, pero la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad superior o igual a T2 o N1. Los resultados mostraron un efecto significativo de reducción del estadio tumoral, con un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global a los cinco años (36,3 meses frente a 23,0 meses) en el grupo de la quimioterapia perioperatoria. En el grupo de quimioterapia perioperatoria, el 90,7 % de los pacientes aleatorizados que iniciaron la quimioterapia preoperatoria completaron el esquema previsto (tres ciclos), pero solo el 49,5 % de los pacientes completaron tres ciclos más tras la resección quirúrgica.

En el año 2017, se publicó el ensayo aleatorio en fase III FLOT4, donde se comparó el esquema ECF perioperatorio o el esquema ECX (EC + capecitabina) con otro régimen de terapia sistémica perioperatoria: 5-fluorouracilo, leucovorina (ácido folínico), oxaliplatino y docetaxel (FLOT), para enfer-

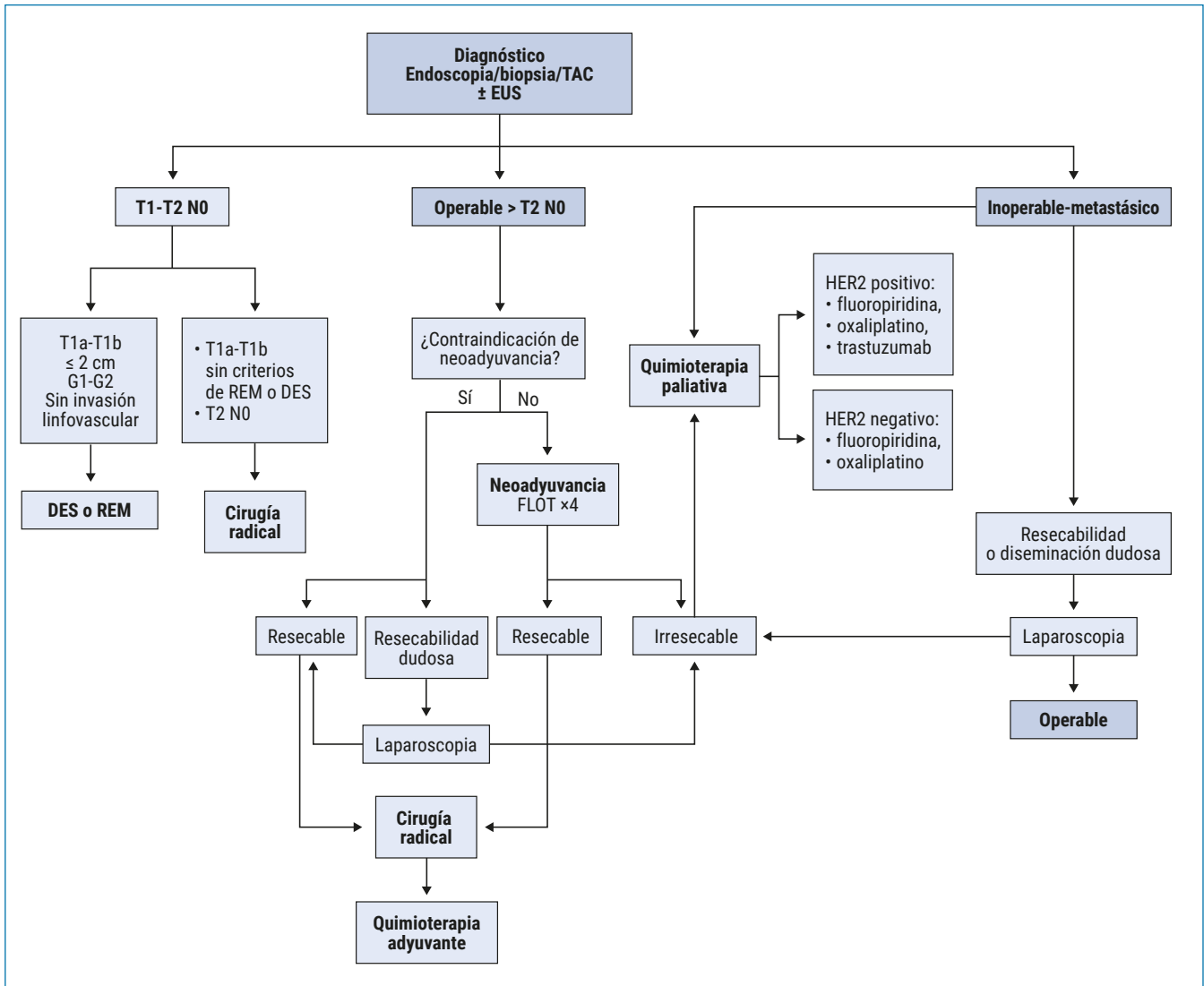


Figura 20-1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico del adenocarcinoma gástrico.

DES: disección endoscópica mucosa; EUS: ecografía endoscópica (del inglés, *endoscopic ultrasound*); FLOT: 5-fluorouracilo, ácido folínico (leucovorina), oxaliplatino y docetaxel; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (del inglés, *human epidermal growth factor receptor 2*); REM: resección endoscópica mucosa; TAC: tomografía axial computarizada.

Tabla 20-1. 8ª edición de la clasificación AJCC-TNM

Tumor primario (T)	TX	El tumor primario no se puede evaluar
	T0	Sin evidencia del tumor primario
	Tis	Tumor intraepitelial, sin invasión de la lámina propia. Displasia de alto grado
	T1a	El tumor primario invade la lámina propia o la muscular de la mucosa
	T1b	El tumor primario invade la submucosa
	T2	El tumor invade la muscular propia
	T3	El tumor invade la subserosa
	T4a	El tumor invade el peritoneo parietal
	T4b	El tumor invade órganos vecinos
Ganglios linfáticos regionales (N; del inglés, <i>node</i>)	N0	Sin metástasis en los ganglios regionales
	N1	Se encuentran metástasis en 1-2 ganglios
	N2	Se encuentran metástasis en 3-6 ganglios

(Continúa)

Tabla 20-1. 8ª edición de la clasificación AJCC-TNM (cont.)

Ganglios linfáticos regionales (N; del inglés, <i>node</i>)		N3a	Se encuentran metástasis en 7-15 ganglios
		N3b	Se encuentran metástasis en más de 16 ganglios
Metástasis a distancia (M)		M0	Sin metástasis a distancia
		M1	Metástasis a distancia o citología peritoneal positiva
Grado de diferenciación histológica (G)		GX	El grado histológico no se puede evaluar
		G1	Bien diferenciado
		G2	Moderadamente diferenciado
		G3	Pobrememente diferenciado o indiferenciado
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0	M0
IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1	M0
	T4b	N2	M0
IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a	M0
	T4b	N3b	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

medad en estadio superior o igual a T2 o N1. Los resultados mostraron una mejor reducción de estadio y una mayor tasa de resección R0 con una mejor mediana (35 frente a 50 meses) y supervivencia global a los cinco años (del 36 frente al 45 %) en el grupo de FLOT. Con este resultado, el esquema FLOT se convirtió en el régimen de primera elección en la quimioterapia perioperatoria.

Aunque el esquema FLOT ha demostrado una excelente eficacia en comparación con otros regímenes, presenta un

perfil de efectos secundarios significativo. Por lo tanto, en pacientes con mala situación funcional, se recomienda el uso de FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino) para mejorar la tolerancia.

Radioterapia

Se trata de otra línea de tratamiento para el manejo locorreccional de la enfermedad, sin tener impacto sobre la enfer-

medad metastásica. El empleo de la radioterapia en el cáncer gástrico es controvertido. En el año 2001, se publicaron los resultados positivos del ensayo de Intergroup (INT-0116), donde se aleatorizó a los pacientes con cáncer gástrico resecable en dos grupos: el primero que fue tratado solo con cirugía frente a un segundo grupo tratado con quimiorradioterapia adyuvante. Los resultados mostraron una recurrencia locoregional significativamente menor y una mejor supervivencia global en el grupo de quimiorradiación adyuvante. En el año 2018, fue publicado el ensayo CRITICS, donde se asignó aleatoriamente a los pacientes en estadio IB-IVA a quimioterapia perioperatoria o a quimiorradioterapia posoperatoria. En la mayoría de los pacientes, se realizó al menos una linfadenectomía D1. El resultado mostró una mediana de supervivencia global de 43 meses en el grupo con quimioterapia frente a 37 meses del grupo con quimiorradiación. El ensayo coreano (ARTIST) publicado en 2015 tampoco demostró diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ni en la global en pacientes sometidos a gastrectomía D2.

Actualmente, se están realizando dos grandes ensayos aleatorizados (TOPGEAR y CRITICS II) que comparan la radiación neoadyuvante y la radiación neoadyuvante combinada con un enfoque de quimioterapia perioperatoria.

Cirugía

La resección quirúrgica completa es fundamental en el tratamiento con intención curativa del cáncer gástrico. La evidencia indica que se deben obtener márgenes macroscópicos libres de 2 a 6 cm, disminuyendo, así, la probabilidad de márgenes microscópicos positivos. Actualmente, las guías japonesas recomiendan un margen proximal de, al menos, 3 cm para los tumores T2 o más profundos con un patrón intestinal (tipos 1 y 2 de la OMS) y de 5 cm para los que tienen un patrón de crecimiento infiltrativo o difuso (tipos 3 y 4 de la OMS). Para los tumores que invaden el esófago, el margen de resección de 5 cm no es necesario, pero se recomienda el examen intraoperatorio de la línea de resección para asegurar una resección R0. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan márgenes libres de enfermedad macroscópica de 4 cm.

La afectación linfática es la forma más habitual de diseminación y, por lo tanto, la linfadenectomía es fundamental para una correcta cirugía con intención curativa, debiéndose obtener un mínimo de 15 ganglios linfáticos. La extensión de la linfadenectomía se clasifica según los criterios del nivel D en: D1, D1+ o D2; y se define según el tipo de gastrectomía realizada. Sigue siendo un punto controvertido entre las guías orientales y occidentales, si bien es cierto que las últimas versiones de ambas aceptan la linfadenectomía D2 como el estándar en el cáncer gástrico avanzado potencialmente curable. La linfadenectomía D1 o D1+ podría ser considerada en tumores T1. La esplenectomía no se incluye en la actual definición de linfadenectomía D2, y solo será necesaria en caso de infiltración o afectación linfática del hilio esplénico.

En el año 2010, Songun *et al.* publicaron un ensayo clínico aleatorizado, en el que comparaban la linfadenectomía D2 frente a la D1. Sus resultados evidenciaban una mayor mor-

bilidad (del 43 frente al 25 %) y mortalidad posoperatorias (del 10 frente al 4 %) en el grupo con linfadenectomía D2, sin apreciarse diferencias en la supervivencia acumulada a los cinco años (del 35 frente al 30 %).

En el año 2015, se realizó una revisión sistemática de Cochrane, donde la linfadenectomía D2 se asoció a una supervivencia específica de la enfermedad significativamente mayor que con la linfadenectomía D1. Por otra parte, la linfadenectomía D2 se asoció a una mayor tasa de mortalidad.

El ensayo del Japan Clinical Oncology Group (JCOG) comparó la linfadenectomía D2 y D3. La linfadenectomía D3 no tuvo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años, pero sí una mayor tasa de complicaciones de forma estadísticamente significativa.

A medida que la tecnología y la afinidad de los cirujanos por las técnicas mínimamente invasiva han ido aumentando, se han desarrollado la gastrectomía laparoscópica y robótica para el cáncer gástrico. La primera gastrectomía laparoscópica se documentó en 1994, y la primera gastrectomía robótica, en 2003. La gastrectomía laparoscópica conlleva una menor pérdida hemática peroperatoria, un mayor tiempo quirúrgico, un posoperatorio más confortable, una menor morbilidad respiratoria, con una recuperación más rápida y una morbi-mortalidad similar a la abierta.

Las directrices actuales consideran que los abordajes quirúrgicos mínimamente invasivos pueden considerarse, siempre que el equipo quirúrgico presente la experiencia necesaria en la realización de estos procedimientos, en los cánceres gástricos tempranos o casos seleccionados localmente avanzados. Los enfoques mínimamente invasivos, generalmente, no se recomiendan para el cáncer gástrico voluminoso T4b o N2.

Las resecciones extendidas se deben plantear en tumores T4b que invaden órganos adyacentes para obtener un margen negativo. Los órganos adyacentes más comúnmente afectados por el cáncer gástrico son el bazo, el páncreas, el hígado y el colon transversal. Un metanálisis publicado por Brarr *et al.*, que analiza más de 1.300 pacientes sometidos a resección en bloque por enfermedad T4, mostró una morbilidad significativamente mayor (11-90 %) y mortalidad (2-15 %), con una tasa de resección R0 del 38 al 100 % y una supervivencia global a los cinco años del 11 al 45 %. En estos casos, la laparoscopia diagnóstica es de gran importancia para descartar la enfermedad peritoneal. Las resecciones R1/R2 tienen resultados extremadamente pobres y deben evitarse mediante una planificación preoperatoria meticulosa.

Tratamiento endoscópico

La resección endoscópica mucosa (REM) y la disección endoscópica submucosa (DES) han demostrado su utilidad en los países orientales, donde existe un elevado número de pacientes, como señalan Soetikno *et al.*, diagnosticados en una fase temprana. En los países occidentales, donde no se dispone de programas de cribado para detectar estos cánceres gástricos tempranos, hay menos oportunidades para la resección endoscópica, y los estudios asiáticos de seguridad y eficacia no tienen la misma aplicabilidad.

Cuando se compara la REM y la DES no existen estudios prospectivos disponibles. Los metanálisis de Lian y Facciorusso demuestran que la DES es superior en términos de resección en bloque, con mayor tasa de márgenes negativos microscópicos y menor tasa de recidiva local. En estos estudios, se encontró una mayor tasa de perforación en el grupo de la DES que en el de la REM (del 4 frente al 1 %, respectivamente).

Como conclusión, las últimas guías clínicas, tanto orientales como occidentales, reconocen que la REM o DSE del cáncer gástrico en estadio temprano puede considerarse una terapia adecuada cuando la lesión tiene ≤ 2 cm de diámetro, la anatomía patológica se describe como moderadamente o bien diferenciada, no penetra más allá de la submucosa superficial, no muestra infiltración linfocelular y tiene márgenes laterales y profundos claros. La escisión en bloque de pequeñas lesiones gástricas mediante DES ha demostrado ser más eficaz que la REM, pero requiere de un equipo endoscopista con experiencia y tiene un riesgo significativo de complicaciones.

Terapias dirigidas e inmunoterapia

Con la elaboración de los perfiles genéticos de los cánceres y el descubrimiento de ciertos marcadores moleculares, la oportunidad de adaptar regímenes farmacológicos eficaces a cada individuo se está convirtiendo en una realidad. Las terapias dirigidas en forma de anticuerpos monoclonales e inhibidores de moléculas pequeñas se han convertido en aspectos importantes de la terapia multimodal oncológica.

Dentro del cáncer gástrico, el fármaco que más se ha evaluado es el trastuzumab, anticuerpo monoclonal cuyo mecanismo de acción es la unión selectiva al receptor de tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2; del inglés, *human epidermal growth factor receptor 2*). El HER2 se sobreexpresa en la superficie de las células tumorales en el 15-37 % de los cánceres gástricos, estimulando su proliferación. Cuando el trastuzumab se une al HER2, inhibe su proliferación.

El ensayo aleatorizado coreano de fase III ToGA de Bang *et al.* compara la combinación de trastuzumab asociado a quimioterapia con quimioterapia sola en pacientes con cáncer gástrico avanzado. El primer grupo mostró una mayor supervivencia libre de enfermedad, así como una mayor supervivencia global.

A diferencia del cáncer de mama, ni el pertuzumab, en primera línea, ni el trastuzumab emtansina, en segunda línea, han sido eficaces para mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico con sobreexpresión de HER2.

Retos futuros en el manejo del adenocarcinoma gástrico

Los retos del cáncer gástrico son epidemiológicos y terapéuticos. El primer objetivo debe ser reducir la tasa de incidencia mediante la salud pública, la aplicación de programas de cribado y el desarrollo de nuevas herramientas menos invasivas para la detección precoz.

Un reto importante es traducir los recientes descubrimientos en biología molecular a un tratamiento eficaz. La hete-

rogeneidad entre los tipos de pacientes y los tipos tumorales sigue siendo una barrera crucial para el desarrollo de fármacos para terapias dirigidas. Además, la mayoría de los cánceres gástricos no son sensibles a las terapias con inhibidores de control inmunitario.

En los próximos años, las investigaciones actualmente en desarrollo que podrían implicar un cambio en la práctica clínica son:

- Ensayo VESTIGE: compara la inmunoterapia adyuvante frente a la quimioterapia.
- Ensayo TOPGEAR: compara la quimiorradioterapia frente a la quimioterapia neoadyuvante.
- Ensayo INNOVATION: compara la quimioterapia frente a la quimioterapia más terapia anti-HER2 en el cáncer gástrico resecable.
- Ensayo SPOTLIGHT: compara la quimioterapia frente a la quimioterapia más claudiximab (anti-claudín 18.2) en el cáncer gástrico metastásico de primera línea.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) GÁSTRICOS

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST; del inglés, *gastrointestinal stromal tumors*) son tumores poco frecuentes, suponen entre el 0,1 y el 3 % de todas las neoplasias del tubo digestivo. Sin embargo, son los tumores mesenquimales más comunes (80 %) del tracto gastrointestinal.

Se originan en las células intersticiales de Cajal o en sus células mesenquimales precursoras, localizadas de manera difusa en la muscular propia y alrededor del plexo mientérico. Son células nerviosas especializadas, cuya función es ejercer de marcapasos del peristaltismo gastrointestinal.

La incidencia de los GIST, 1-2 casos por cada 100.000 habitantes, ha aumentado en las últimas décadas debido al aumento de diagnósticos incidentales y al avance en las técnicas inmunohistoquímicas. Son más frecuentes en la población de mediana edad (mediana de 60-65 años) y no hay diferencias entre ambos sexos.

El estómago es la localización más frecuente de los GIST (50-70 %). La mayoría de los tumores sintomáticos asientan en el cuerpo gástrico (40 %), seguido del antro (25 %) y del píloro (20 %). Alrededor del 60 % son submucosos y crecen hacia la luz, el 30 % son subserosos y el 10 % son intramurales. En ocasiones, se observa una ulceración central, que puede penetrar en la profundidad de la masa tumoral.

Fisiopatología

A nivel molecular, los GIST se caracterizan por presentar mutaciones activadoras que afectan, fundamentalmente, a dos genes que codifican receptores de la tirosina-cinasa: *KIT* y *PDGFRA*.

El 75-80 % de los GIST afectan al protooncogén c-KIT, que codifica el receptor transmembrana de la tirosina-cinasa o CD117. Las mutaciones más frecuentes se localizan en el exón 11 (80-90 %), seguidas del exón 9 (10 %) y el exón 13

(1 %), y todas ellas conducen a una hiperplasia de las células de Cajal y, posteriormente, al desarrollo de un GIST.

La mutación de *PDGFRA* se encuentra en, aproximadamente, el 15 % de los GIST. El gen *PDGFRA* codifica el receptor alfa de la tirosina-cinasa (RTK). La mutación más común del *PDGFRA* se encuentra en el exón 18 y, en menos del 1 %, se pueden encontrar mutaciones en el exón 12 o el exón 14.

Alrededor del 15 % de los GIST no tienen una mutación detectable del gen *KIT* o *PDGFRA*; se trata de los denominados GIST *wild-type* o WT, más frecuentes en los GIST pediátricos esporádicos. A medida que se avanza en su estudio, se han descubierto nuevas mutaciones presentes en este grupo; entre ellas, se encuentran los genes *SHD*, *BRAF*, *HRAS* y *NRAS*. Por este motivo, actualmente, autores como Wu *et al.* recomiendan cambiar la denominación *wild-type* por «tumor sin mutación identificada» o GIST «NOS» (*not otherwise specified*).

La **tabla 20-2** muestra la clasificación molecular de estos tumores.

Inmunohistoquímica

Existen varias proteínas que muestran diferentes sensibilidades y especificidades en el diagnóstico de los GIST. CD117 y DOG1 son los marcadores más sensibles y específicos; se encuentran hasta en el 99 % de los GIST y raramente se expresan en tumores no GIST. Aunque el CD34 se ha utilizado ampliamente en el diagnóstico de los GIST, en la actualidad, no se emplea para este fin debido a su menor sensibilidad diagnóstica. Ocasionalmente, también pueden ser positivos para la actina, S-100 y la desmina.

CD117 es muy sensible (95 %), pero no completamente específico, ya que puede expresarse en tumores como el melanoma, el seminoma, el angiosarcoma, el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing o el carcinoma de células claras renales. DOG1 (del inglés, *discovered on GIST*) tiene la misma sensibilidad, pero es mucho más específico.

Los marcadores de músculo liso (SMA y desmina) y el marcador neural (S-100) son útiles cuando se excluye el diagnóstico de GIST y son necesarios para el diagnóstico de otros tumores mesenquimales, como los schwannomas (S-100) y los tumores de músculo liso (SMA y desmina).

Clínica y diagnóstico

Como se ha mencionado anteriormente, los diagnósticos de manera incidental son cada vez más frecuentes. Los GIST gástricos de pequeño tamaño (menores de 2 cm) suelen ser asintomáticos, pero, si aumentan de tamaño, pueden presentar sensación de masa, hematemesis, melena, dispepsia, náuseas, vómitos o saciedad precoz.

Alrededor del 10 % de los GIST gástricos pueden presentarse de forma urgente con hemorragia digestiva alta. Ocasionalmente, la rotura del tumor en la cavidad peritoneal también puede causar hemorragia intraabdominal.

En la endoscopia digestiva alta, se observan como lesiones con o sin ulceración, o protrusiones submucosas que crecen hacia la luz gástrica. En este caso, es recomendable realizar una ecoendoscopia, ya que las protrusiones submucosas, en un alto porcentaje de casos, están producidas por compresiones extrínsecas.

La tasa de éxito de una biopsia realizada por endoscopia se sitúa en un 35 % aproximadamente, ya que, con frecuencia, son muestras superficiales que no alcanzan el tumor; sin embargo, cuando se realiza mediante control ecoendoscópico, la tasa de éxito aumenta hasta el 80-90 %. Las biopsias son necesarias en caso de irresecabilidad, si se plantea un tratamiento neoadyuvante o si existen dudas diagnósticas, pero pueden evitarse en pacientes con bajo riesgo quirúrgico y tumores potencialmente resecables. Siempre es preferible realizarlas por vía endoscópica que percutánea, debido al riesgo de diseminación.

La TAC es la modalidad de imagen más utilizada en el diagnóstico de los GIST primarios y metastásicos. La TAC con contraste puede mostrar una masa intramural endofítica o exofítica en la pared gástrica. Los GIST pequeños (< 5 cm) se muestran como masas homogéneas, de paredes lisas y con márgenes definidos, mientras que los grandes (> 5 cm) aparecen como masas heterogéneas, debido a hemorragia, necrosis o degeneración quística, con márgenes bien o mal definidos y calcificaciones poco frecuentes.

La resonancia magnética nuclear (RMN) no suele aportar más información en los GIST gástricos, aunque puede ser de utilidad para valorar la existencia de metástasis hepáticas. La PET o la combinación PET-TAC han demostrado ser de gran utilidad en la predicción de la respuesta tumoral a

Tabla 20-2. Clasificación molecular de los tumores de tipo GIST (tumores del estroma gastrointestinal)

Mutación		Frecuencia	Localización anatómica
Mutación c-kit (CD117) 80-90 %	Exón 11	80-90 %	Sin preferencia
	Exón 9	10 %	Intestino delgado y colorrectal
	Exón 13	1 %	Sin preferencia
Mutación <i>PDGRA</i> (RTK) 10-15 %	Exón 18	5 %	Gástrica, mesentérica y epiplón
	Exón 12	1 %	Sin preferencia
	Exón 14	< 1 %	Gástrica
<i>Wild type</i> o <i>Not otherwise specied</i> 10-15 %	<i>BRAF</i>	7 %	Sin preferencia
	<i>SHD</i>	< 1 %	Gastrointestinal
	<i>HRAS</i> y <i>NRAS</i>	< 1 %	Sin preferencia

los fármacos quimioterápicos en pacientes con enfermedad metastásica o irresecable.

Tratamiento

Quirúrgico

Es el de elección y viene condicionado por su tamaño.

En las lesiones *menores de 2 cm* de diámetro, se recomienda realizar vigilancia endoscópica cada 6-12 meses. Se indicará la exéresis en caso de crecimiento o aparición de síntomas.

Las lesiones con un *tamaño de 2 cm* normalmente son asintomáticas y puede optarse también por vigilancia endoscópica si no hay factores de mal pronóstico endoscópicos. Se recomienda la exéresis cuando existen datos de riesgo en la ecoendoscopia (bordes irregulares, ulceración, zonas heterogéneas). En estos casos, puede valorarse la resección endoscópica en centros con experiencia, pero este abordaje está en discusión en el momento actual debido al riesgo de rotura, diseminación y de exéresis con márgenes incompletos.

Para todos los GIST *mayores de 2 cm de diámetro y reseca- bles*, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección. El procedimiento quirúrgico realizado debe tener como objetivo la resección del tumor con márgenes histológicamente negativos.

Dada la limitada extensión intramural, rara vez están indicadas las resecciones anatómicas ampliadas (como la gastrectomía total). La resección segmentaria o en cuña para obtener márgenes libres suele ser suficiente. La linfadenectomía no es necesaria, dada la baja incidencia de metástasis ganglionares; sin embargo, debe realizarse la resección de los ganglios aumentados de tamaño en los pacientes con diagnóstico de GIST con deficiencia de succinato-deshidrogenasa (SDH).

Los GIST de gran tamaño suelen ser frágiles y con una fina pseudocápsula, que se rompe con facilidad. Se debe hacer todo lo posible para evitar dicha rotura y la diseminación peritoneal del tumor (R2). Las muestras de resección deben extraerse del abdomen en bolsas protectoras para evitar el derrame o la siembra de la entrada de los puertos. Se puede considerar un abordaje laparoscópico para determinados GIST en localizaciones anatómicas favorables, realizada por cirujanos con experiencia laparoscópica adecuada.

Von Mehren *et al.* destacan que la resección debe realizarse con una morbilidad mínima y, en general, debe evitarse la resección multivisceral compleja. De precisarse esta, se valorará el empleo de neoadyuvancia con imatinib preoperatorio.

Imatinib neoadyuvante

Debe considerarse siempre de forma individualizada. El tratamiento se administra de 2 a 6 meses antes de la intervención, con el objetivo de favorecer una reducción del tamaño y la vascularización, facilitando la cirugía y evitando resecciones multiviscerales. Es obligatorio realizar un análisis mutacional antes de iniciar el tratamiento y un seguimiento con TAC o

PET-TAC para identificar de forma precoz a aquellos pacientes que no respondan.

Los resultados de los estudios prospectivos de Eisenberg y McAuliffe han demostrado la seguridad y eficacia del imatinib preoperatorio en pacientes sometidos a resección quirúrgica, pero no se ha podido determinar el beneficio en cuanto a la supervivencia, ya que todos los pacientes incluidos también recibieron imatinib postoperatorio.

Enfermedad metastásica o irresecable

El imatinib es el tratamiento principal para los GIST metastásicos sensibles. La cirugía puede estar indicada en los siguientes casos:

- Progresión limitada de la enfermedad refractaria a imatinib.
- Tumores localmente avanzados, o no reseca- bles previamente, o enfermedad de bajo volumen en estadio IV, después de una respuesta favorable a la terapia sistémica con imatinib.
- Tratamiento de la hemorragia u obstrucción sintomática.

Pronóstico

Las variables principales que marcan el pronóstico de los GIST son el índice mitótico, la rotura tumoral, el tipo de resección quirúrgica y la localización, siendo la localización gástrica un factor de buen pronóstico.

Se han diseñado varias clasificaciones pronósticas que combinan estos factores. La más empleada en la actualidad es la 8ª edición de la AJCC, que diferencia entre GIST gástricos y no gástricos (**Tabla 20-3**).

LINFOMAS GÁSTRICOS PRIMARIOS

El linfoma gástrico primario (LGP) representa el 5 % de las neoplasias gástricas primarias; es un tumor poco frecuente, que supone del 4 al 20 % de los linfomas no hodgkinianos (LNH).

La localización extraganglionar más frecuente del LNH es el estómago; representa entre el 30 y el 40 % de todos los linfomas extraganglionares y entre el 55 y el 65 % de todos los linfomas gastrointestinales. La incidencia es mayor en pacientes varones (2:1) mayores de 50 años. Tienen una presentación clínica inespecífica, con síntomas similares a la patología ulcerosa o la gastritis.

Juárez-Salcedo *et al.* han descrito posibles factores de riesgo asociados a la patogenia del LGP; entre ellos: la infección por HP, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el VEB, el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus linfotrópico humano de células T (HTLV; del inglés, *human T-lymphotropic virus*), la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal y la inmunosupresión.

Para establecer un diagnóstico y una estadificación precisa, es necesario tener una confirmación histopatológica, motivo por el cual la principal prueba diagnóstica es la endoscopia digestiva alta. Suekane *et al.* señalan que la ecoendoscopia ha demostrado tener mayor sensibilidad para valorar el grado de invasión parietal y las adenopatías perigástricas. Para realizar

Tabla 20-3. 8ª edición de la clasificación AJCC-TNM de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Tumor primario (T)	TX	El tumor primario no se puede evaluar		
	T0	Sin evidencia del tumor primario		
	T1	Tumor ≤2 cm		
	T2	Tumor >2 cm, pero ≤5 cm		
	T3	Tumor >5 cm, pero ≤10 cm		
	T4	Tumor >10 cm en su diámetro mayor		
Ganglios linfáticos regionales (N; del inglés, <i>node</i>)	N0	Sin metástasis en ganglios regionales		
	N1	Metástasis en ganglios regionales		
Metástasis a distancia (M)	M0	Sin metástasis a distancia		
	M1	Metástasis a distancia		
Grado histológico (G)	GX	El grado histológico no se puede evaluar		
	G1	Bajo grado: índice de mitosis ≤5/50 HPF		
	G2	Alto grado: índice de mitosis >5/50 HPF		
Índice mitótico				
Estadio I	T1 o T2	N0	M0	Bajo grado
Estadio IB	T3	N0	M0	Bajo grado
Estadio II	T1	N0	M0	Alto grado
	T2	N0	M0	Alto grado
	T4	N0	M0	Bajo grado
Estadio IIIA	T3	N0	M0	Alto grado
Estadio IIIB	T4	N0	M0	Alto grado
Estadio IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier grado
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier grado

AJCC: American Joint Committee on Cancer; HPF: campos de gran aumento (del inglés, *high power fields*).

el estudio de extensión, se debe hacer una TAC y una biopsia de médula ósea.

La gastrectomía se limita a casos raros y seleccionados de LGP, habiendo quedado relegada, fundamentalmente, a fracasos en el tratamiento médico, enfermedad locorregional avanzada o para el tratamiento de las complicaciones, en especial, el sangrado o la perforación.

Hay muchas opciones en el tratamiento del LGP, incluyendo antibióticos, terapia de erradicación de HP, inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia.

Los linfomas del tejido linfático asociado a mucosas (MALT; del inglés, *mucosa-associated lymphoid tissue*) de bajo grado y los tumores en estadio precoz suelen responder a la terapia erradicadora de HP. Si las lesiones están más avanzadas y afectan a toda la pared gástrica, se debe recurrir al tratamiento quimioterápico con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona).

Un estudio aleatorizado publicado en 2004 comparó cuatro posibles tratamientos: cirugía sola, cirugía con radioterapia, cirugía con CHOP y CHOP aislado, encontrando una mayor supervivencia a los 10 años y una menor morbilidad en el grupo tratado con CHOP únicamente.

El pronóstico general depende de las características del tumor y de los factores relacionados con el hospedador, así como el subtipo histológico, la edad y el estado funcional.

CARCINOIDE GÁSTRICO

Introducción

Los tumores carcinoides son tumores poco comunes, de crecimiento lento, que se originan en las células del sistema neuroendocrino difuso. Se presentan con mayor frecuencia en los tejidos derivados del intestino embrionario. Los tumores de intestino proximal, que representan hasta 25 % de los casos, surgen en el pulmón, el timo, el estómago o el duodeno proximal.

El carcinóide gástrico es una rara entidad, que, en la actualidad, se engloba dentro de las denominadas neoplasias neuroendocrinas (NEN; del inglés, *neuroendocrine neoplasms*), que, como describe Grozinsky-Glasberg *et al.*, constituyen un grupo de tumores epiteliales con características morfológicas e inmunohistoquímicas de diferenciación neuroendocrina.

Aunque todas las NEN comparten una configuración similar y una expresión neuroendocrina específicas, difieren mucho en su comportamiento en función del lugar de origen, el grado histológico, las manifestaciones clínicas y la producción hormonal.

Hay tres tipos de NEN gástricos:

- Tipo I (70-80 % del total). Suelen ser asintomáticos. A menudo, se descubren durante una endoscopia por reflujo,

anemia u otras razones; por lo general, son multifocales. Son más comunes en las mujeres (proporción mujeres:hombres de 2,5:1) a una media de edad de 63 años; es posible que se encuentre aclorhidria e hipergastrinemia y, a menudo, hay indicios de hiperplasia de células G en el antro. La gastrina estimula estos tumores que surgen cuando hay antecedentes de gastritis atrófica crónica en el cuerpo del estómago, por lo general, debido a una anemia perniciosa autoinmunitaria y, a veces, debido a una infección por HP. Raramente, dan metástasis, por lo que tienen un excelente pronóstico.

- Tipo II (5-10 %). Son los menos frecuentes y se presentan a una media de edad de 50 años, sin preferencia de sexo. Se piensa que la hipergastrinemia del síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) relacionado con la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1; del inglés, *multiple endocrine neoplasia*) promueve la hiperplasia de células similares a las enterocromafines (ECL; del inglés, *enterochromaffin-like*), que conduce a la aparición de estos tumores. Pueden aparecer metástasis en hígado y hueso, pese a lo cual, su pronóstico es bueno.
- Tipo III (15-20 %). Son el segundo tipo más común de tumor carcinoide gástrico; son más frecuentes en los hombres (proporción de hombres:mujeres de 2,8:1) a una media de edad de 55 años. Es un tumor de aparición esporádica, con una alta prevalencia de metástasis tanto a nivel linfático (50-100 %) como hepático (22-75 %) y su pronóstico es similar al del adenocarcinoma.

Su etiología sigue siendo desconocida, salvo cuando aparecen asociados a ciertos síndromes genéticos hereditarios como las MEN de tipo 1 y 2 (MEN1 y MEN2), el síndrome de Von Hippel-Lindau y la esclerosis tuberosa 1 y 2 (TSC1 Y TSC2; del inglés, *tuberous sclerosis 1/2*). En casos esporádicos de tumores carcinoides gastrointestinales, se han encontrado, gracias a análisis de hibridación genómica comparativa, numerosos desequilibrios cromosómicos. Los más comunes son las ganancias que afectan a los cromosomas 5, 14, 17 (en especial, 17q) y 19, y las pérdidas que afectan a los cromosomas 11 (en especial, 11q) y 18. El gen mutado que se notifica con más frecuencia en los tumores carcinoides gastrointestinales es el CTNNB1. Estos conocimientos están suponiendo grandes avances oncológicos, aunque la evidencia continúa siendo insuficiente.

Epidemiología

Aunque las NEN se consideran raras, su incidencia se ha visto incrementada de manera global en las últimas cuatro décadas, lo que ha hecho que, en la actualidad, reciban más atención tanto de los clínicos como de los investigadores. Se calcula una incidencia anual en Europa de entre 2,1 y 6,6 casos por 100.000 habitantes frente a 3,56 en Estados Unidos y 2,1 y 2,86 en Japón. Se consideran responsables de este incremento de la incidencia de estos tumores a los recientes avances en las técnicas diagnósticas, tanto endoscópicas como de imagen, que también han supuesto un incremento en la detección en estadios menos avanzados. De igual modo, es conocida la influencia de la distribución geográfica en la localización

primaria de estos tumores. Así, en Asia, la mayoría de las NEN asientan en localización rectal, seguida de estómago y páncreas; por el contrario, en Europa, la localización más habitual es en intestino delgado y apéndice.

A pesar de que se consideran algunas combinaciones de factores biológicos y ambientales para explicar estas diferencias, aún se desconoce la causa de esta disparidad regional.

Su incidencia aumenta con la edad, situándose la media de edad en los 60 años. Su incidencia es similar en ambos sexos.

Clasificación

En 2019, la OMS publicó una clasificación uniforme y global para todas las NEN con el objeto de solventar la controversia que desde hace décadas había en torno a la terminología empleada en este tipo de tumores (**Tabla 20-4**)

De acuerdo con el índice proliferativo Ki67, estos tumores se clasifican en tres tipos: tumor neuroendocrino (NET; del inglés, *neuroendocrine tumor*) G1 (Ki67 < 3 %), NET G2 (Ki67: 3-20 %) y NET G3 (Ki67 > 20 %). Por otro lado, basándose en la morfología y proliferación celular, los NEN de grupo G3 se subdividen en bien diferenciados y pobremente diferenciados (carcinoma neuroendocrino o NEC; del inglés, *neuroendocrine carcinoma*). A su vez, los NEC se subdividen morfológicamente en dos subtipos: de células pequeñas y grandes. Finalmente, la clasificación contempla un quinto grupo de neoplasias mixtas, endocrinas y no endocrinas, con un componente exocrino (MiNEN; del inglés, *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms*).

Clínica

El comportamiento de estos tumores depende de diversos factores, como su localización primaria, el grado de diferenciación y el estadio. Por ejemplo, las NEN localizadas a nivel rectal y apendicular suelen ser de más bajo grado y encontrarse localizadas en el momento del diagnóstico, lo que les confiere mejor pronóstico que a las NEN de estómago y páncreas, que suelen ser de alto grado con mayor frecuencia.

Mientras que un subgrupo de NEN es funcionante, presentándose clínicamente con los síntomas característicos de la producción hormonal, la mayoría son no funcionantes, resultando asintomáticas hasta estadios avanzados.

El síndrome carcinoide, que se presenta en menos del 20 % de los pacientes con tumores carcinoides, ocurre como consecuencia de la liberación a la circulación sistémica de aminas vasoactivas, con degradación metabólica incompleta. Este síndrome produce rubefacción, dolor abdominal, diarrea, broncoespasmo y cardiopatía carcinoide. Casi nunca ocurre en ausencia de metástasis hepáticas, porque el hígado metaboliza de manera eficiente las aminas vasoactivas.

Otra forma de presentación es el SZE, donde la hiperproducción por parte del tumor de gastrina ocasiona una enfermedad ulcerosa péptica rebelde al tratamiento convencional y diarrea.

Tabla 20-4. Clasificación de los tumores carcinoides

Definición	Morfología celular	Índice proliferativo Ki67	Mitosis (por 50 campos)
Definición	Morfología celular	Índice proliferativo Ki67	Mitosis (por 50 campos)
NET G1	Bien diferenciado	< 3 %	< 2
NET G2	Bien diferenciada	3-20 %	2-20
NET G3	Bien diferenciada	> 20 %	> 20
NEC	Pobremente diferenciada	> 20 %	> 20
Células pequeñas			
Células grandes			
MINEN	Bien o pobremente diferenciadas	Variable	Variable

MINEN: neoplasia mixta neuroendocrina-no neuroendocrina [del inglés, *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms*]; NEC: carcinoma neuroendocrino [del inglés, *neuroendocrine carcinoma*]; NET: tumor neuroendocrino [del inglés, *neuroendocrine tumor*].

Diagnóstico

Se basa en la biopsia y pruebas de imagen, tanto anatómicas como funcionales.

La endoscopia con toma de biopsia es la técnica de referencia para el diagnóstico de las NEN gástricas.

La realización de una TAC está ampliamente generalizada como parte del estudio de estos tumores. Al ser una técnica estandarizada y reproducible, con un elevado rendimiento diagnóstico, constituye una prueba de imagen radiológica básica en las NEN, aunque, en las de localización gástrica, su sensibilidad es menor por limitaciones morfológicas. El límite para poder detectar el tumor con esta técnica se sitúa en 0,5 cm.

La RMN no es una prueba de elección en el diagnóstico inicial de las NEN gástricas, pero sí tiene indicación para el mejor estudio de metástasis hepáticas, al ser más sensible que la TAC. Lo mismo ocurre con el páncreas, el hueso y el cerebro.

Otras pruebas de imagen con indicación en las NEN son la gammagrafía de somatostatina con indio 111 (¹¹¹In)-octreotida; la gammagrafía ósea con tecnecio 99 metaestable -difosfonato de metileno (^{99m}Tc-MDP); y la gammagrafía con yodo I 123-metayodobencilguanidina (¹²³I-MIBG).

El Octreoscan es una prueba de imagen funcional basada en la expresión de receptores de somatostatina (SSTR; del inglés, *somatostatin receptors*) por estos tumores. Sin embargo, la PET con DOTATATE (un isótopo del galio 68 derivado de la octreotida) ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/TAC ha demostrado ser superior para identificar tumores que expresan SSTR, siendo en la actualidad la técnica de elección.

La ecografía endoscópica tal vez sea un método sensible para la detección de tumores gástricos y duodenales e, incluso, superior a la ecografía convencional, en particular, para la detección de tumores pequeños (2-3 mm) en la luz intestinal.

Existen algunos biomarcadores en sangre específicos de las NEN funcionantes, como la insulina, la gastrina y el glucagón, pero su valor diagnóstico es, a fecha de hoy, incierto, aunque tendrían un papel importante en la detección precoz de tumores pequeños, difíciles de diagnosticar con las actuales pruebas de imagen disponibles. Para los tumores carcinoides, la concentración plasmática de cromogranina A (CgA) es el

mejor marcador bioquímico. En numerosas investigaciones, se ha demostrado una relación entre las concentraciones plasmáticas de CgA y la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, es muy importante saber que la CgA puede dar un falso positivo en pacientes con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, otros tumores malignos o, simplemente, por estar en tratamiento cierta medicación, como los inhibidores de la bomba de protones. Muchos otros marcadores bioquímicos se relacionan con las NEN como la sustancia P, la neurotensina, la bradisinina, la gonadotropina coriónica humana, el neuropéptido L y el polipéptido pancreático, pero ninguno de ellos alcanza la especificidad ni el valor predictivo de la CgA.

Para un adecuado diagnóstico patológico, debe realizarse un estudio morfológico, grado de proliferación e inmunohistoquímico para CgA y sinaptofisina. Muchas NEN expresan SSTR de tipo 2 (SSTR2), por lo que la inmunotinción para dichos receptores resulta útil para determinar la diferenciación tumoral y su respuesta a las terapias con análogos de la somatostatina. Existe un nuevo marcador inmunohistoquímico neuroendocrino, el factor de transcripción de la proteína 1 asociado al insulinoma (INSM1; del inglés, *insulinoma-associated protein 1*), que parece ser más específico de las células neuroendocrinas que la sinaptofisina.

Manejo terapéutico

Las manifestaciones clínicas y el pronóstico de las NEN son muy diversos, de ahí la diversidad de abordajes terapéuticos.

El manejo quirúrgico de estos tumores depende de varios factores, como su tamaño, subtipo, grado de diferenciación y presencia o ausencia de invasión vascular:

- NEN de tipo I y II: si su tamaño es < 1 cm, se puede realizar resección endoscópica. En tumores de 1-2 cm y en lesiones con invasión submucosa en la ecoendoscopia, está indicada la polipectomía con asa o una resección mucosa endoscópica. En los tumores > 2 cm, la estrategia debe ser individualizada, y puede ir desde la resección endoscópica (si es posible) hasta la resección quirúrgica.
- NEN de tipo III: precisan de una gastrectomía parcial + linfadenectomía (según su localización). En casos muy seleccionados de lesiones menores de 1-2 cm, se puede

valorar la resección mucosa endoscópica o la disección submucosa endoscópica.

Como se acaba de describir, la cirugía con intención curativa es el tratamiento de elección para los tumores resecables de bajo grado. El papel de la cirugía en tumores de alto grado o localmente avanzados está aún en discusión. La cirugía se asocia a una mejora en la supervivencia de los tumores bien diferenciados, mientras que, en aquellos tumores pobremente diferenciados, debe realizarse una cuidadosa selección antes de indicar la cirugía, basada en el Ki67 y otros biomarcadores tisulares, que van a condicionar el resultado. La cirugía también desempeña un papel importante en el abordaje terapéutico de la enfermedad localmente avanzada y metastásica. En las NEN localmente avanzadas, la afectación de estructuras vasculares ya no es una contraindicación absoluta.

Las metástasis hepáticas representan el factor pronóstico más importante en estos pacientes, con independencia de la localización del tumor primario. Hasta un 10 % de los pacientes debutan con metástasis hepáticas de una NEN con un primario desconocido.

En el caso de metástasis resecables, está indicada la cirugía radical con intención curativa si el tumor es de bajo grado. Para la enfermedad metastásica irresecable, hay varias opciones quirúrgicas, incluida la citorreducción de metástasis hepáticas, trasplante hepático y cirugía tras neoadyuvancia, con incrementos en la supervivencia.

Como las NEN G3 y los NEC presentan un comportamiento muy agresivo (metástasis multifocales o bilaterales), en estos casos, la terapia sistémica desplaza a la cirugía.

Pese a que el riesgo de recidiva después de la resección es muy elevado (entre un 80 y un 95 % a los cinco años), la cirugía continúa siendo el abordaje más favorable para aquellos pacientes con tumores G1 y G2 y metástasis hepáticas.

El trabajo de Takayanagi *et al.* de 2022 concluye que la resección del tumor primario con metástasis a distancia irresecables se asocia a control sintomático, aumento de la supervivencia y mejoría de la sensibilidad a terapias sistémicas. Los pacientes con NEN irresecables funcionales podrían beneficiarse del empleo de análogos de la somatostatina para mejorar sus síntomas hormonales.

En las NEN metastásicas o recidivadas, se emplean agentes citotóxicos y, más recientemente, fármacos dirigidos frente a moléculas específicas, como el everolimus. Algunas de estas terapias neoadyuvantes han resultado efectivas en la disminución de la carga tumoral, mejorando los resultados de una intervención quirúrgica posterior, y reduciendo las complicaciones quirúrgicas.

El manejo multidisciplinario de estos tumores ha mejorado la supervivencia de los pacientes, pero aún hoy en día el pronóstico de los pacientes con enfermedad avanzada es desfavorable.

CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO

Introducción

El cáncer gástrico es el cuarto tumor más frecuente. La mayor parte son esporádicos, aunque está bien establecido que alre-

dedor del 1-3 % de los tumores aparecen en el contexto de síndromes hereditarios. Los tumores gástricos hereditarios son más frecuentemente del tipo difuso o linitis plástica y se conocen como *cáncer gástrico hereditario difuso* (CGHD).

El CGHD se define en la 5ª edición de la WHO Classification of Tumors Editorial Board como un síndrome de predisposición heredada al cáncer con un patrón de herencia autosómico dominante. Está causado por una mutación germinal en el gen *CDH1*, que codifica la proteína de adhesión tisular E-cadherina. Las mutaciones en este gen tienen una penetrancia > 80 %, por lo que aquellos individuos portadores de una mutación patológica en la E-cadherina tienen un riesgo vital de desarrollar cáncer gástrico mayor del 80 %. Los casos de CGHD, normalmente, aparecen entre los 14 y los 69 años de edad, siendo los 38 años la edad promedio de aparición. Las mujeres con esa mutación también tienen un 39-52 % de riesgo de cáncer lobulillar de mama.

Clínica

Los signos y síntomas del CGHD suelen ser muy inespecíficos, especialmente, al inicio. En fases avanzadas, pueden ocasionar dolor abdominal, pesadez posprandial, náuseas, vómitos, disfagia y síndrome constitucional, como en el adenocarcinoma.

Criterios diagnósticos

El International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) señala que debe sospecharse un CGHD en un paciente que cumpla alguno de los siguientes criterios:

- Un diagnóstico de cáncer gástrico y uno o más familiares con cáncer gástrico, en el que uno de estos familiares tiene un diagnóstico confirmado de cáncer gástrico difuso.
- Un diagnóstico de cáncer gástrico que ocurre antes de los 40 años, independiente de los antecedentes familiares.
- Un diagnóstico de cáncer gástrico difuso y cáncer lobulillar de mama, siendo uno de estos cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
- Un familiar con un diagnóstico de cáncer gástrico difuso y cáncer lobulillar de mama, siendo uno de estos cánceres diagnosticado antes de los 50 años.

Para establecer el diagnóstico clínico de CGHD, es preciso que el paciente presente un cáncer gástrico difuso confirmado en una biopsia hecha con endoscopia y uno de los siguientes criterios:

- Antecedentes familiares de uno o más parientes de primer o segundo grado con cáncer gástrico.
- Haber tenido o tener un familiar con cáncer gástrico difuso diagnosticado antes de los 40 años.
- Haber tenido o tener un familiar con cáncer gástrico difuso y cáncer lobulillar de mama, en que uno de estos haya sido diagnosticado antes de los 50 años.

Si las características clínicas y los antecedentes familiares no son suficientes para confirmar el diagnóstico, la identifi-

cación de una variante patógena (mutación) en una copia del gen *CDH1* mediante pruebas genéticas moleculares confirmará el diagnóstico y permite estudios de los familiares. Por lo tanto, las pruebas genéticas se recomiendan en todas las personas en que se sospecha esta enfermedad y en personas con un diagnóstico clínico establecido de CGHD. Además, las pruebas genéticas moleculares deben considerarse en una persona con cualquiera de los siguientes criterios:

Un diagnóstico de cáncer gástrico difuso y células en anillo de sello *in situ* confirmadas por microscopia o propagación de células en anillo de sello adyacentes al cáncer gástrico difuso.

Un diagnóstico de cáncer gástrico difuso y antecedentes familiares de dos parientes de primero o segundo grado con cáncer gástrico difuso o cáncer lobulillar de mama.

Un diagnóstico de cáncer gástrico difuso y tener labio leporino/paladar hendido (o un familiar con labio leporino/paladar hendido).

Métodos diagnósticos

Los descritos para el adenocarcinoma gástrico.

Tratamiento

Recientemente, se han actualizado las guías clínicas para el manejo de estos pacientes fruto de una conferencia de consenso de expertos publicadas en 2022 (CANCER). En este documento, se hace hincapié en la necesidad de que los pacientes con sospecha de CGHD sean vigilados por equipos multidisciplinarios que incluyan endoscopistas, cirujanos y anatomopatólogos con experiencia en este síndrome. El consejo genético es un componente esencial en la evaluación del CGHD.

El tratamiento del CGHD se realiza de forma individualizada. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario investigar la existencia o no de tumor y su extensión, determinar si hay una infección por HP, y hacer el tratamiento adecuado y un cribado de cáncer de mama en mujeres.

Si al diagnóstico el paciente ya presenta un cáncer gástrico difuso, el tratamiento de elección es la gastrectomía, previa neoadyuvancia si está indicada, como se describe en el apartado dedicado al adenocarcinoma.

Una vez se ha identificado un individuo sano portador de una mutación patológica, lo aconsejado es considerar la realización de una gastrectomía total profiláctica con reconstrucción en Y de Roux, independientemente de los hallazgos de la endoscopia. El borde proximal de resección debe incluir el esófago distal para garantizar la extirpación completa de la mucosa cardial. En el contexto de la cirugía profiláctica, no parece necesario realizar linfadenectomía radical, debido al mínimo riesgo de afectación ganglionar de los adenocarcinomas confinados a la mucosa y sin afectación de la submucosa. El momento de la gastrectomía puede variar en función de las preferencias del paciente, de la edad, del estado físico, etc. En las mujeres, se debe valorar igualmente la realización de una mastectomía simple con reconstrucción inmediata profiláctica para evitar el riesgo de cáncer lobulillar de mama.

Otra opción sería el seguimiento estrecho, con la realización de exámenes endoscópicos exhaustivos con biopsias múltiples, cada 6-12 meses. Es fundamental explorar y biopsiar más detenidamente la región subcardial por la tendencia a acumularse en esa zona muchos de los focos microscópicos de tumor. Además de la gastroscopia, debe valorarse la realización de una ecografía endoscópica alta buscando engrosamientos patológicos de la pared (linitis plástica) difíciles de identificar en la endoscopia.

Pronóstico

La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico más importante. Cuando el cáncer es detectado precozmente, antes de que haya invadido la pared del estómago, la supervivencia es alta.

La cirugía es el único tratamiento que puede garantizar la curación de este tipo de cáncer. Sin embargo, la cirugía por sí sola es menos satisfactoria en el manejo del cáncer gástrico que cuando se hace terapia adyuvante (radioterapia y quimioterapia), con la que mejora el pronóstico y la supervivencia.

A pesar de su baja frecuencia, en este tema, queda de manifiesto la complejidad en la atención de estos pacientes y sus familias y la necesidad de contar con equipos multidisciplinarios con experiencia.



PUNTOS CLAVE

- El tratamiento del cáncer gástrico requiere un enfoque multidisciplinario. Los principales tratamientos oncológicos del carcinoma gástrico se basan en la cirugía, las terapias sistémicas y la radioterapia, sin olvidar las terapias paliativas, que suponen una parte importante del tratamiento oncológico.
- La resección quirúrgica completa es el principal tratamiento curativo del cáncer gástrico. La linfadenectomía es fundamental para una correcta cirugía con intención curativa. La linfadenectomía D2 es el estándar.
- FLOT4 es el régimen de primera elección de quimioterapia perioperatoria.
- Las terapias dirigidas en forma de anticuerpos monoclonales e inhibidores de moléculas pequeñas se han con-

vertido en aspectos importantes de la terapia multimodal oncológica.

- Para todos GIST mayores de 2 cm de diámetro y resecables, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección. La resección segmentaria o en cuña para obtener márgenes negativos es suficiente. La linfadenectomía no es necesaria (salvo excepciones).
- CD117 y DOG1 son los marcadores más sensibles y específicos; se encuentran hasta en el 99 % de los GIST y raramente se expresan en tumores no GIST.
- Las variables principales que marcan el pronóstico de los GIST son el índice mitótico, la rotura tumoral, el tipo de resección quirúrgica y la localización, siendo la localización gástrica un factor de buen pronóstico.

(Continúa)



PUNTOS CLAVE (cont.)

- El tratamiento quirúrgico del LGP ha quedado relegado para fracasos en el tratamiento médico, para la enfermedad locoregional avanzada o para el tratamiento de las complicaciones, fundamentalmente, el sangrado o la perforación.
- Las NEN gástricas tienen un pronóstico muy variable según su grado de diferenciación.
- La sospecha clínica y el estudio genético familiar son fundamentales en el manejo precoz del CGHD.

BIBLIOGRAFÍA

- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(2):167-92.
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al.; FLOT4-AIO Investigators. 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 randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.
- Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Huerta-Guzmán J, Cuadra I, Alvarado I, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg*. 2004;240(1):44-50.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al.; ToGA Trial Investigators. 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;376(9742):687-97. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9749):1302.
- Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Yohanathan L, Law C, Helyer L, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S100-7.
- Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds.). *TNM classification of malignant tumours*. 8ª ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
- Cats A, Jansen EPM, Van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al.; CRITICS investigators. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-28.
- Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer*. 2005;103(11):2383-90.
- Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2-9.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al.; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
- Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009;99(1):42-7.
- 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.
- Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6(11):555-63.
- Fujimura T, Nakamura K, Oyama K, Funaki H, Fujita H, Kinami S, et al. Selective lymphadenectomy of para-aortic lymph nodes for advanced gastric cancer. *Oncol Rep*. 2009;22(3):509-14.
- Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(6):697-707.
- Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1982;82(2):228-31.
- Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Sougioultzis S, Kaltsas G. Gastric carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):645-60.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- Hashizume M, Sugimachi K. Robot-assisted gastric surgery. *Surg Clin North Am*. 2003;83(6):1429-44.
- Hereditary diffuse gastric cancer. National Cancer Institute. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-digestive-system-tumors/hereditary-diffuse-gastric-cancer>
- Herráiz M, Valentí V, Sola J, Pérez-Rojo P, Rotellar F, Cienfuegos JA. Hereditary diffuse gastric cancer: strategies to reduce tumoral risk. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(6):326-9.
- Hoshi H. Management of gastric adenocarcinoma for general surgeons. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):523-34.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *Tumours of the stomach*. En: *Digestive system tumours*. World Health Organization Classification of Tumours. 5ª ed. Lyon: IARC, WHO Classification of tumours Editorial Board; 2019. p. 59-110.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24(1):1-21.
- Juárez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, Dalia S. Primary gastric lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment. *Cancer Control*. 2018;25(1):1073274818778256.
- Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary diffuse gastric cancer. En: Kaurah P, Huntsman DG, Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. (eds.). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 1993 (actualizado en 2018).
- Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1994;4(2):146-8. Erratum in: *Surg Laparosc Endosc*. 2013;23(5):480.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
- Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY. Gastric carcinoma. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH (eds.). *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010. p. 48-58.
- Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(4):763-70.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.
- McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJF, Choi H, Qiao W, Thall P, et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):910-9.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):399-415.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol*. 2003;54(1):3-24.
- Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):CD009944.
- Novelli M, Rossi S, Rodríguez-Justo M, Taniere P, Seddon B, Toffolatti L, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2010;57(2):259-70.
- Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3130-6.

- Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(4):437-47.
- Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*. 2005;23(20):4490-8.
- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Sasako M, Van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):439-49.
- Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(2):288-95.
- Stankiewicz R, Grąt M. Current status of surgical management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Surg*. 2022;14(4): 276-85.
- Suekane H, Iida M, Yao T, Matsumoto T, Masuda Y, Fujishima M. Endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma: correlation with endoscopic and histologic findings. *Gastrointest Endosc*. 1993;39(2):139-45.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
- Takayanagi D, Cho H, Machida E, Kawamura A, Takashima A, Wada S, et al. Update on epidemiology, diagnosis, and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1119.
- Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-53.
- Von Mehren M, Kane JM, Bui MM, Choy E, Connelly M, Dry S, et al. NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(12):1604-12.
- WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO Classification of Tumors of the Digestive System 5th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
- Wu CE, Tzen CY, Wang SY, Yeh CN. Clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): from the molecular genetic point of view. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):679.