



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Características histopatológicas del adenocarcinoma gástrico en pacientes mexicanos. Experiencia de 10 años en el Hospital Juárez de México



M.G. Martínez-Galindo^{a,*}, F. Zamarripa-Dorsey^b, A. Carmona-Castañeda^a,
A. Angeles-Labra^a, R. Peñavera-Hernández^c, C. Ugarte-Briones^c y C.I. Blanco-Vela^{a,*}

^a Departamento de Gastroenterología, Hospital Juárez de México, México, D.F., México

^b Departamento de Gastroenterología, Hospital Juárez de México, México, D.F., México

^c Servicio de Patología, Hospital Juárez de México, México, D.F., México

Recibido el 24 de mayo de 2014; aceptado el 27 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico;
Adenocarcinoma;
Clasificación de
Lauren;
Epidemiología;
Helicobacter pylori;
México

Resumen

Antecedentes: A nivel mundial el cáncer gástrico es la segunda causa de muerte. La clasificación histológica puede predecir la biología del tumor, el comportamiento clínico y el pronóstico. De acuerdo a la clasificación de Lauren, se divide en tipo difuso e intestinal. El tipo intestinal muestra mejor pronóstico que el tipo difuso.

Objetivo: Determinar la frecuencia de adenocarcinoma gástrico y comparar las características histopatológicas de los subtipos de adenocarcinoma gástrico intestinal y difuso en pacientes mexicanos tratados en un centro de referencia de tercer nivel.

Metodología: Estudio retrospectivo en el que se evaluaron informes patológicos de pacientes con adenocarcinoma gástrico de enero del 2003 hasta diciembre del 2012. Se excluyeron los adenocarcinomas del cardias. Las frecuencias se expresaron con porcentajes y las variables categóricas se compararon con la prueba de *ji cuadrado*. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron como significativos.

Resultados: Se encontraron 417 casos de adenocarcinoma gástrico. Hubo 230 (55.2%) con tipo difuso y 118 (28.2%) con tipo intestinal. La edad media en el tipo difuso fue 54.02 ± 14.93 años de los cuales 119 (51.3%) fueron hombres, y la de tipo intestinal fue 63.43 ± 13.78 , y 69 (62.2%) fueron hombres. Entre el carcinoma de tipo difuso, 92 fueron menores de 50 años en comparación con 22 con carcinoma de tipo intestinal.

* Autor para correspondencia: Avenida Instituto Politécnico Nacional, Colonia Tlacamaca 4829, Interior 5, Delegación Gustavo A. Madero, CP 07380. México, DF. Celular: 55-24-07-06-32.

Correo electrónico: dra_martinezgastro@hotmail.com (M.G. Martínez-Galindo).

KEYWORDS

Gastric cancer;
Adenocarcinoma;
Lauren classification;
Epidemiology;
Helicobacter pylori;
Mexico

Conclusiones: Este es el primer estudio en nuestra población que hace diferencias entre los tipos histológicos del adenocarcinoma. El subtipo de adenocarcinoma gástrico más frecuente en nuestra población fue el difuso, el cual se asocia a peor pronóstico.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Histopathologic characteristics of gastric adenocarcinoma in Mexican patients: a 10-year experience at the Hospital Juárez of Mexico

Abstract

Background: Gastric cancer is the second cause of death by cancer worldwide. Histologic classification may predict tumor biology, clinical behavior, and outcome. According to the Lauren classification, the disease is divided into 2 types, diffuse and intestinal, and the latter has a better prognosis.

Aim: To determine the frequency of gastric adenocarcinoma and compare the histopathologic characteristics of intestinal and diffuse-type gastric adenocarcinoma in Mexican patients treated at a tertiary referral hospital.

Methodology: A retrospective study evaluated the pathology reports of patients with gastric adenocarcinoma corresponding to the time frame of January 2003 to December 2012. Adenocarcinomas of the gastric cardia were excluded. Frequencies were expressed as percentages and the categorical variables were compared with the chi-square test. Statistical significance was set at a $P < .05$.

Results: A total of 417 cases of gastric adenocarcinoma were found, 230 (55.2%) of which were diffuse-type and 118 (28.2%) were intestinal-type. The mean age of the patients with diffuse type gastric cancer was 54.02 ± 14.93 and 119 (51.3%) of those patients were men. The mean age of the patients with intestinal-type gastric cancer was 63.43 ± 13.78 , and 69 (62.2%) were men. Ninety-two of the diffuse-type patients were under the age of 50 years, compared with 22 of the patients with intestinal-type carcinoma.

Conclusions: This is the first study on the Mexican population to analyze the differences in the histologic types of adenocarcinoma. Diffuse-type gastric carcinoma was the most frequent subtype in our study population and it is associated with worse outcome.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

El cáncer gástrico es la segunda causa de muerte a nivel mundial¹. En el 2012 la Organización Mundial de la Salud estimó alrededor de un millón de nuevos casos de cáncer gástrico (952,000 casos, el 6.8% del total de cánceres), ocupando el quinto lugar de las neoplasias malignas, después del cáncer de pulmón, mama, colorrectal y prostático; más del 70% de los casos (677,000 casos) ocurrieron en ciudades desarrolladas (456,000 en hombres, 221,000 en mujeres) y la mitad ocurrió en el continente asiático (principalmente China)².

En México, en el año 2011 el cáncer gástrico se encontraba entre las principales causas de morbilidad hospitalaria en los varones; la tasa más alta se ubica en la población de 75-79 años (47 de cada 100,000 hombres de ese grupo de edad), seguidos por la población de 65-74 años (38 de cada 100,000 del mismo grupo de edad). Actualmente se sabe que entre los principales tumores malignos por los que fallece la población mexicana de 20 años se encuentra el cáncer gástrico como la tercera causa tanto en la población femenina (7%) como en la masculina (8.6%), después

del cáncer de mama (13.8%), el cervicouterino (10.4%), y el cáncer de próstata (16.9%), bronquial/pulmonar (12.8%) respectivamente³.

El adenocarcinoma gástrico es una enfermedad heterogénea. Histológicamente, según Lauren, se divide en los tipos: intestinal, difuso e indiferenciado no mucoproducción⁴. Anatómicamente, se clasifica en: proximal y distal⁵. Más recientemente se ha hecho una clasificación genómica y molecular⁶⁻⁸. En cada subtipo histológico pueden estar implicadas múltiples alteraciones moleculares. La clasificación anatómica y la histológica pueden proporcionar conocimientos sobre la biología del tumor y facilitar la selección de una población para dar terapias dirigidas⁹.

El desarrollo del cáncer gástrico es un proceso multifactorial, complejo y de larga evolución. Es poco probable que la infección por *Helicobacter pylori* por sí sola sea responsable del desarrollo de cáncer gástrico. Hay evidencias de que el consumo de alimentos salados, compuestos N-nitrosos y baja ingesta de frutas y verduras frescas incrementa el riesgo de cáncer gástrico¹⁰.

El adenocarcinoma de tipo intestinal está asociado con gastritis crónica atrófica severa, metaplasia intestinal y

displasia, corresponde a los carcinomas bien o moderadamente diferenciados y se caracteriza por la formación de células glandulares parecidas a las intestinales. Su localización es principalmente en el antro y se asienta en zonas donde previamente existía metaplasia intestinal, especialmente la de tipo incompleto o colónico¹¹. El tipo difuso comprende la variedad infiltrativa, pobremente diferenciado con presencia de células en anillo de sello sin gastritis aparente, se cree que aparece de novo y es asociado con baja regulación de CDH1¹². En nuestra población no existen estudios epidemiológicos que clasifique por subtipos histológicos el adenocarcinoma gástrico, conociendo que cada subtipo muestra diferente comportamiento.

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia y comparar las características histopatológicas de los subtipos de adenocarcinoma gástrico reportados en el Hospital Juárez de México (un centro de tercer nivel) durante los últimos 10 años.

Métodos

Pacientes

Se realizó una base de datos de manera retrospectiva y confidencial de todos los pacientes con adenocarcinoma gástrico que fueron diagnosticados en el periodo de enero del 2003 a diciembre del 2012 en el Hospital Juárez de México. La confirmación histológica fue llevada a cabo por el departamento de Patología del mismo hospital; otros tumores tal como linfomas, sarcomas, neuroendocrinos, del cardias y de la unión esófago-gástrica fueron excluidos del análisis, y se incluyeron pacientes mayores de 18 años.

Diseño del estudio

Fueron revisados los registros médicos para obtener datos de los pacientes incluyendo: edad al momento del diagnóstico, sexo, localización del tumor (incluyendo únicamente los localizados en cuerpo, antro y píloro). Subtipos histológicos según la clasificación Lauren. Se especificó el tipo de muestra obtenida (biopsia o gastrectomía), grado de diferenciación, grado de infiltración, presencia de ulceración, invasión linfática, perineural, angioinvasión, bordes quirúrgicos y presencia de *Helicobacter pylori*.

Análisis estadístico

Se realizó estudio retrospectivo durante el periodo de 10 años. Utilizando el programa SPSS para Windows, las variables continuas se expresaron como medias y como coeficientes de dispersión se utilizó la desviación estándar. Las frecuencias se expresaron con porcentajes y las variables categóricas se compararon con la prueba de *ji cuadrado* χ^2 . Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos

Resultados

Se encontraron 417 casos de adenocarcinoma gástrico. De ellos, 334 (80%) fueron obtenidos mediante biopsias endoscópicas y 83 (20%) por gastrectomía (parcial 51, total 26,

sin especificar 6). Hubo 230 pacientes (55.2%) con adenocarcinoma tipo difuso, 118 (28.2%) con adenocarcinoma de tipo intestinal, 44 (10.6%) con adenocarcinoma sin determinar el subtipo y 25 pacientes (6%) con tipo indeterminado (fig. 1). La edad media en el tipo difuso fue 54.02 ± 14.93 , de los cuales 118 (51.3%) fueron hombres. La edad media en el tipo intestinal fue 63.43 ± 13.78 , y 69 (62.2%) fueron hombres.

El tipo difuso tuvo una asociación estadísticamente significativa en cuanto al número de casos en pacientes menores de 50 años ($p < 0.001$), invasión perineural ($p = 0.05$), bordes quirúrgicos positivos ($p < 0.05$) y angioinvasión positiva ($p < 0.05$).

Entre los casos de carcinoma de tipo difuso, 92 pacientes fueron menores de 50 años en comparación con los 22 con carcinoma de tipo intestinal (fig. 2).

Discusión

Al analizar los subtipos histológicos de adenocarcinoma gástrico en pacientes diagnosticados en los últimos 10 años en el Hospital Juárez de México observamos que el tipo difuso fue el de mayor prevalencia ya que hasta un tercio se presenta en menores de 50 años.

En México no existen estudios previos que clasifiquen el adenocarcinoma por subtipos histológicos ni localización anatómica. En un estudio realizado por Bonequi et al.¹³ se hizo una búsqueda de base de datos en PubMed y encontraron que en 9 países latinoamericanos de 20, incluyendo México, el subtipo histológico de adenocarcinoma gástrico hallado más frecuentemente fue el tipo intestinal y de localización distal (fig. 3). En América Latina se encuentran altas tasas de incidencia de cáncer gástrico, por razones aún desconocidas. Hay datos convincentes que sugieren la intervención de factores ambientales, ciertas enfermedades, tal como la gastritis atrófica¹⁴, pólipos adenomatosos¹⁵, displasia¹⁶, metaplasia¹⁷, enfermedad de Menetriere¹⁸, y la anemia perniciosa¹⁹; también factores nutricionales como alto consumo de sal, alimentos ahumados, picantes, alimentos ricos en nitritos, dieta alta en hidratos de carbono y la ingestión de grasas y el bajo consumo de leche, frutas, verduras frescas, selenio, vitaminas A, C y E²⁰. Asimismo, el alto consumo de tabaco y alcohol, aunque estos factores de riesgo para cáncer gástrico siguen siendo controvertidos^{21,22}.

Múltiples investigadores han reportado un peor pronóstico en los pacientes que tienen cáncer proximal que en aquellos que cursan con cáncer localizado en la región media y distal del estómago²³. En EE. UU., a pesar de que la incidencia global de cáncer gástrico continúa disminuyendo, la de adenocarcinoma gástrico proximal y de la unión se está incrementando^{24,25}.

El desarrollo de la biología molecular ha mejorado nuestra comprensión del cáncer gástrico, aunque sus mecanismos moleculares aún se desconocen. Algunas moléculas interesantes han sido propuestas como marcadores pronósticos en estos pacientes, incluyendo moléculas de adhesión celular²⁶. Múltiples vías están involucradas en diferentes subtipos: sobreexpresión de HER2²⁷, receptor del factor de crecimiento epidérmico²⁸ predominantemente en cáncer no difuso. El cáncer gástrico de tipo difuso es caracterizado por una adhesión celular aberrante (fig. 4). Las caderinas junto

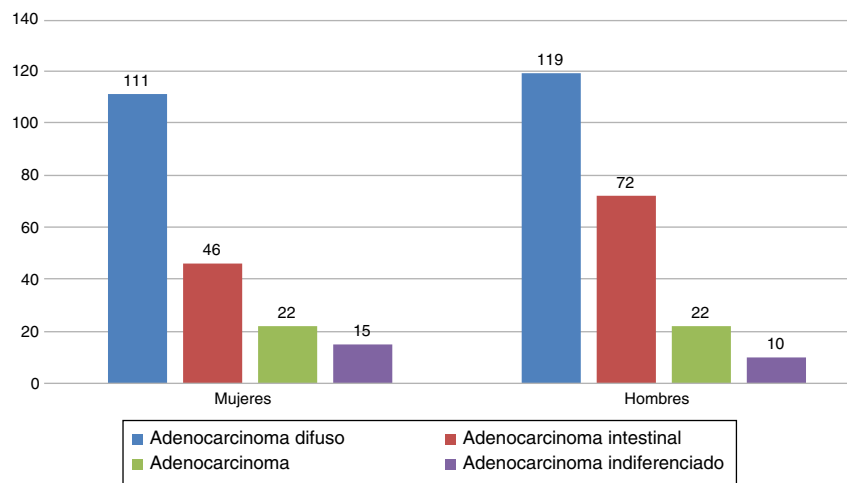


Figura 1 Números de casos divididos por sexo y tipo histológico.

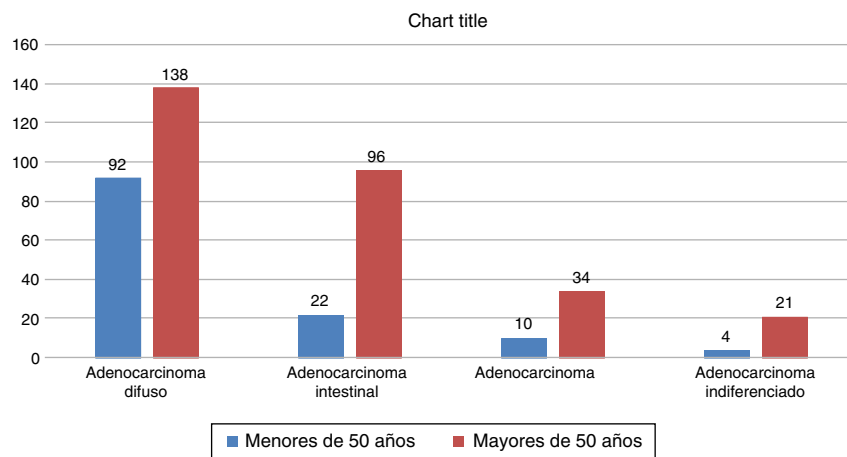


Figura 2 Número de casos divididos por grupo de edad y tipos histológicos

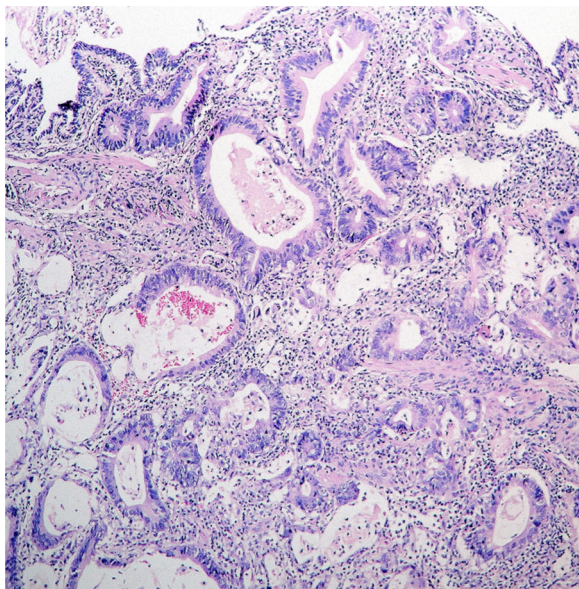


Figura 3 Tinción de HE; adenocarcinoma de tipo intestinal.

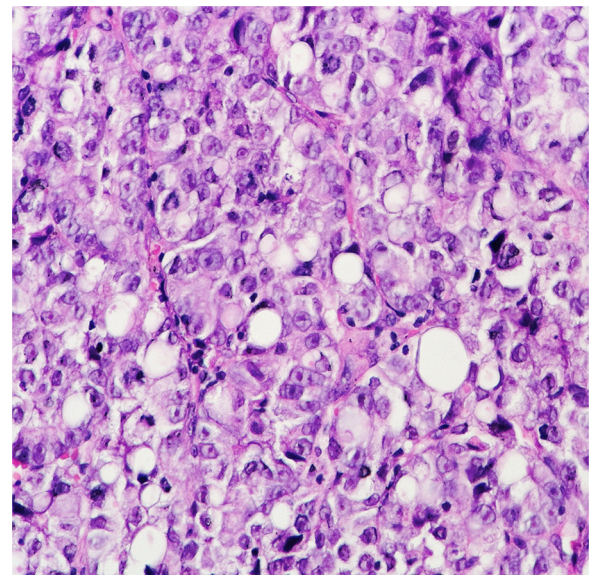


Figura 4 Tinción de HE; adenocarcinoma con células en anillo de sello.

con las cateninas desempeñan un papel importante en la adhesión y polaridad celular²⁹. Los defectos de los genes APC y DCC, la inestabilidad microsatelital y la hipermetilación del promotor del gen hMGL1 han sido asociados a cáncer gástrico de tipo intestinal³⁰⁻³³; también genes supresores de tumor, por ejemplo p53³⁴. La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) se ha asociado con un mal pronóstico^{35,36}. Las terapias dirigidas en combinación con quimioterapia han producido resultados alentadores en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico y esofágico avanzado³⁷.

Los diferentes grupos raciales y étnicos, sean cuales sean sus orígenes, cursan con historias naturales distintas, acceso a la detección y tratamiento, así como diferentes desenlaces en múltiples enfermedades³⁸. Estas diferencias tienen un valor importante porque permiten identificar las diferencias biológicas, factores ambientales y socioeconómicos. La comprensión de la base biológica y molecular del cáncer gástrico puede facilitar la terapia oncológica adaptada a las características individuales de cada tumor específico.

Este es el primer estudio en nuestra población que hace diferencias entre los subtipos histológicos del adenocarcinoma gástrico lo cual podría facilitar la selección de terapias dirigidas. El subtipo de cáncer gástrico más frecuente en nuestra población fue el difuso, el cual se asocia a peor pronóstico. Hasta un tercio de los pacientes con adenocarcinoma gástrico fue menor de 50 años, lo cual tiene implicaciones económicas importantes. La histología, el género y la edad de presentación justifican una mayor investigación sobre la epidemiología, la patogénesis y la biología molecular del cáncer gástrico en nuestro país.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: Epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol*. 2003;14:31-6.
2. Globocan. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization. 2012.
3. INEGI. Estadísticas de mortalidad. CONAPO (2012), proyecciones de la población de México para 2010-2050. 2012.
4. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called Intestinal type carcinoma: An attempt at histoclinical classification. *Acta Patho Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
5. Hu B, Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:251-61.
6. Ooi CH, Ivanova T, Wu J, et al. Oncogenic pathway combinations predict clinical prognosis in gastric cancer. *PLoS Genet*. 2009;5:1-13.
7. Shah M, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: A new paradigm. *Clin Cancer Res*. 2011;17:2693-701.
8. Deng N, Goh L, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 2012;61:673-84.
9. Wong H, Yau T. Molecular targeted therapies in advanced gastric cancer: Does tumor histology matter? *Ther Adv Gastroenterol*. 2013;6:15-31.
10. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:354-62.
11. Espejo-Romero H, Navarrete-Siancas J. Clasificación de los adenocarcinomas de estómago. *Rev Gastroenterol (Perú)*. 2003;23:199-202.
12. Caneiro F, Huntsman D, Smyrk, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *Pathol*. 2004;203:681-7.
13. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, et al. Risk factors for gastric cancer in Latin-America: A meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2013;24:217-31.
14. Morson BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br J Cancer*. 1995;3:377-85.
15. Kapadia C. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: A clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36 5 Suppl: S29-36.
16. Ming SC, Bajtai A, Correa P, et al. Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. *Cancer*. 1984;54:1794-801.
17. Cassaro M, Ruge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1431-8.
18. Coffey RJ, Washington MK, Corless CL. Menetrier disease and gastrointestinal stromal tumors: Hyper proliferative disorders of the stomach. *J Clin Invest*. 2007;117:70-80.
19. Blackburn EK, Callender ST, Dacie JV, et al. Possible association between pernicious anaemia and leukaemia: A prospective study of 1,625 patients with a note on the very high incidence of stomach cancer. *Int J Cancer*. 1968;3:163-70.
20. Rocco A, Nardone G. Diet H pylori infection and gastric cancer: Evidence and controversies. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2901-12.
21. Barstad B, Sorensen TI, Tjonneland A, et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2005;14:239-43.
22. Lindblad M, Garcia-Rodriguez L, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2005;16:285-94.
23. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer: A population-based cohort study. *Cancer*. 1993;71:745-50.

24. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*. 1991;265:1287-9.
25. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, et al. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology*. 1993;104:510-3.
26. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med*. 2001;344:1904-9.
27. Koeppen H, Wright B, Burt A, et al. Overexpression of HER2/neu in solid tumours: An immunohistochemical survey. *Histopathology*. 2001;38:96-104.
28. Wilkinson N, Black J, Roukhadze E, et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with histologic grade in resected esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:448-53.
29. Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol*. 1998;153:333-9.
30. Horii A, Nakatsuru S, Miyoshi Y, et al. The APC gene, responsible for familial adenomatous polyposis, is mutated in human gastric cancer. *Cancer Res*. 1992;52:3231-3.
31. Fang DC, Jass JR, Wang DX. Loss of heterozygosity and loss of expression of the DCC gene in gastric cancer. *J Clin Pathol*. 1998;51:593-6.
32. Ottini L, Palli D, Falchetti M, et al. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with tumor location and family history in a highrisk population from Tuscany. *Cancer Res*. 1997;57:4523-9.
33. Guo RJ, Arai H, Kitayama Y, et al. Microsatellite instability of papillary subtype of human gastric adenocarcinoma and hMLH1 promoter hypermethylation in the surrounding mucosa. *Pathol Int*. 2001;51:240-7.
34. Kim IJ, Kang HC, Shin Y, et al. A TP53-truncating germline mutation (E287X) in a family with characteristics of both hereditary diffuse gastric cancer and Li-Fraumeni syndrome. *J Hum Genet*. 2004;49:591-5.
35. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008;19:1523-9.
36. Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: Promising exploratory steps in a new era. *Curr Opin Oncol*. 2009;21:381-5.
37. Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, et al., NCCN Gastric Cancer Panel. Gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:378-409.
38. Yao JC, Tseng JF, Worah S, et al. Clinicopathologic behavior of gastric adenocarcinoma in Hispanic patients: Analysis of a single institution's experience over 15 years. *J Clin Oncol*. 2005;23:3094-103.