

Prevención del Cáncer Gástrico

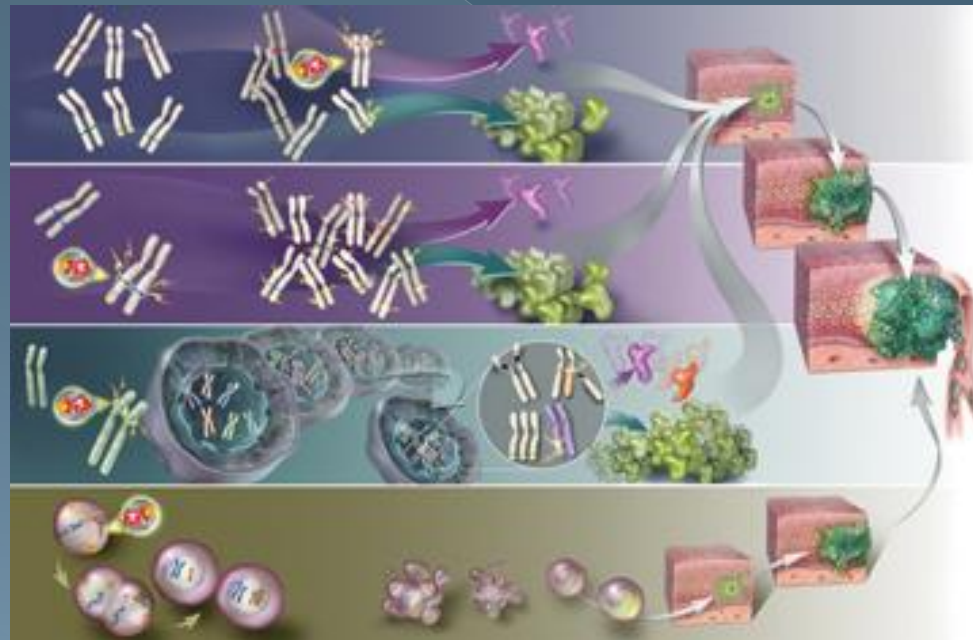


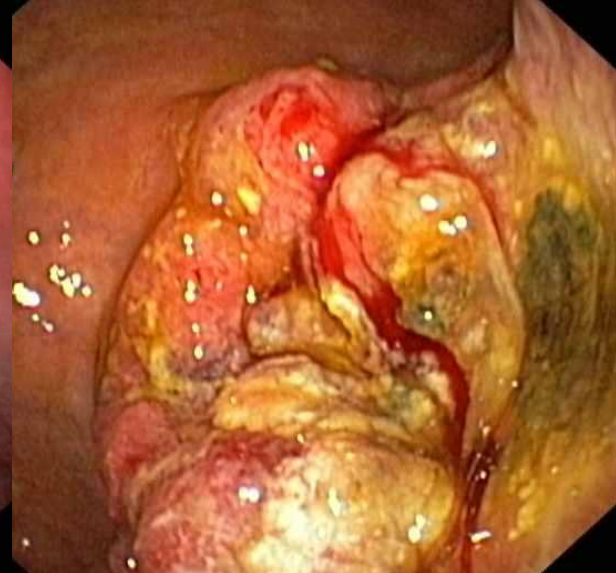
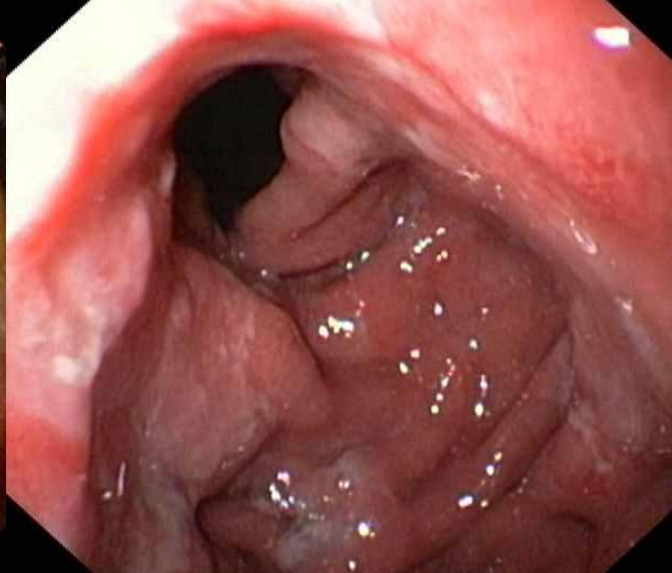
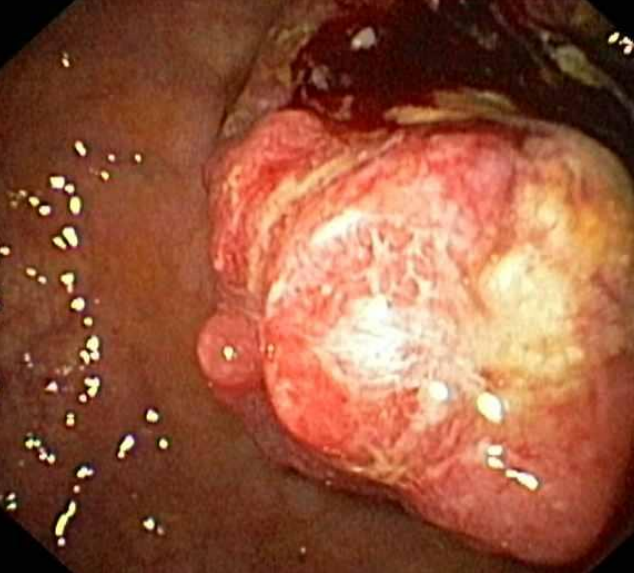
Dr. Daniel Valdivia Leonardo
Servicio de Gastroenterología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INEN

- ◉ El carcinoma gástrico es la segunda causa de muerte a nivel mundial.
- ◉ A pesar de los avances la tasa de supervivencia a 5 años es de sólo el 20%.
- ◉ La etiología es multifactorial e incluye factores dietarios y no dietarios.

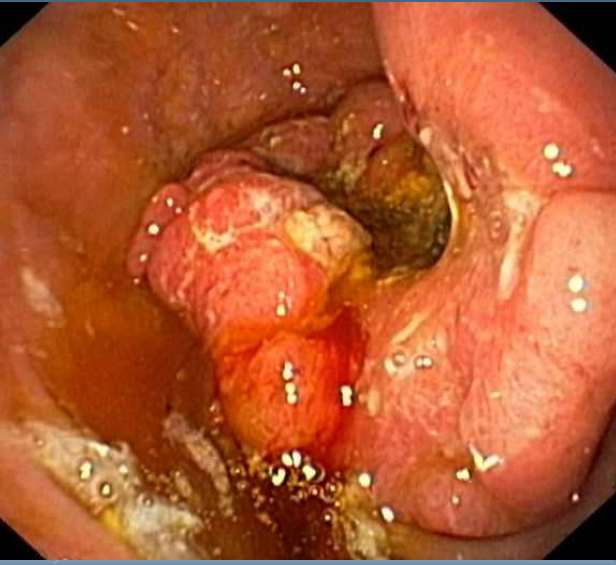
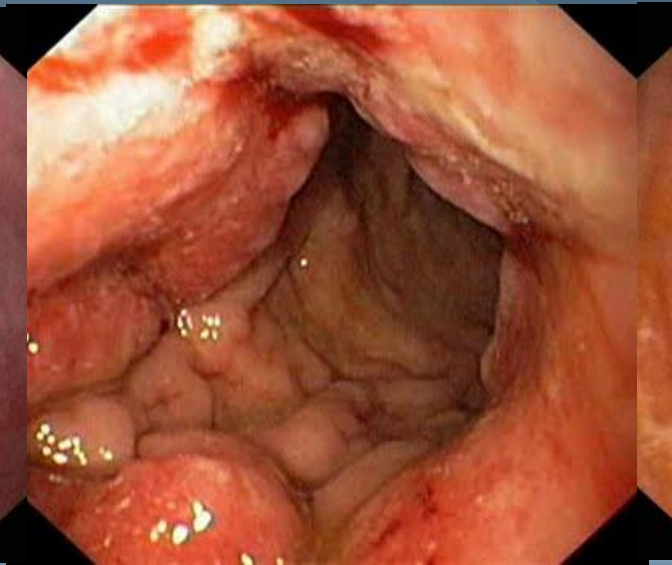
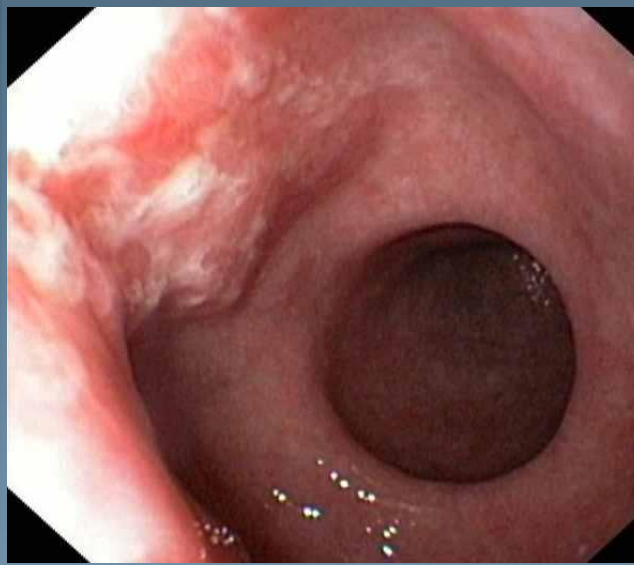
«El desarrollo del cáncer gástrico es un proceso complejo que involucra múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas de los oncogenes, genes supresores de tumores, genes reparadores del DNA, reguladores del ciclo celular y moléculas de señalización».

« El tiempo que transcurre entre la aparición de una célula gástrica cancerosa y la muerte es de aproximadamente 15 a 30 años ».



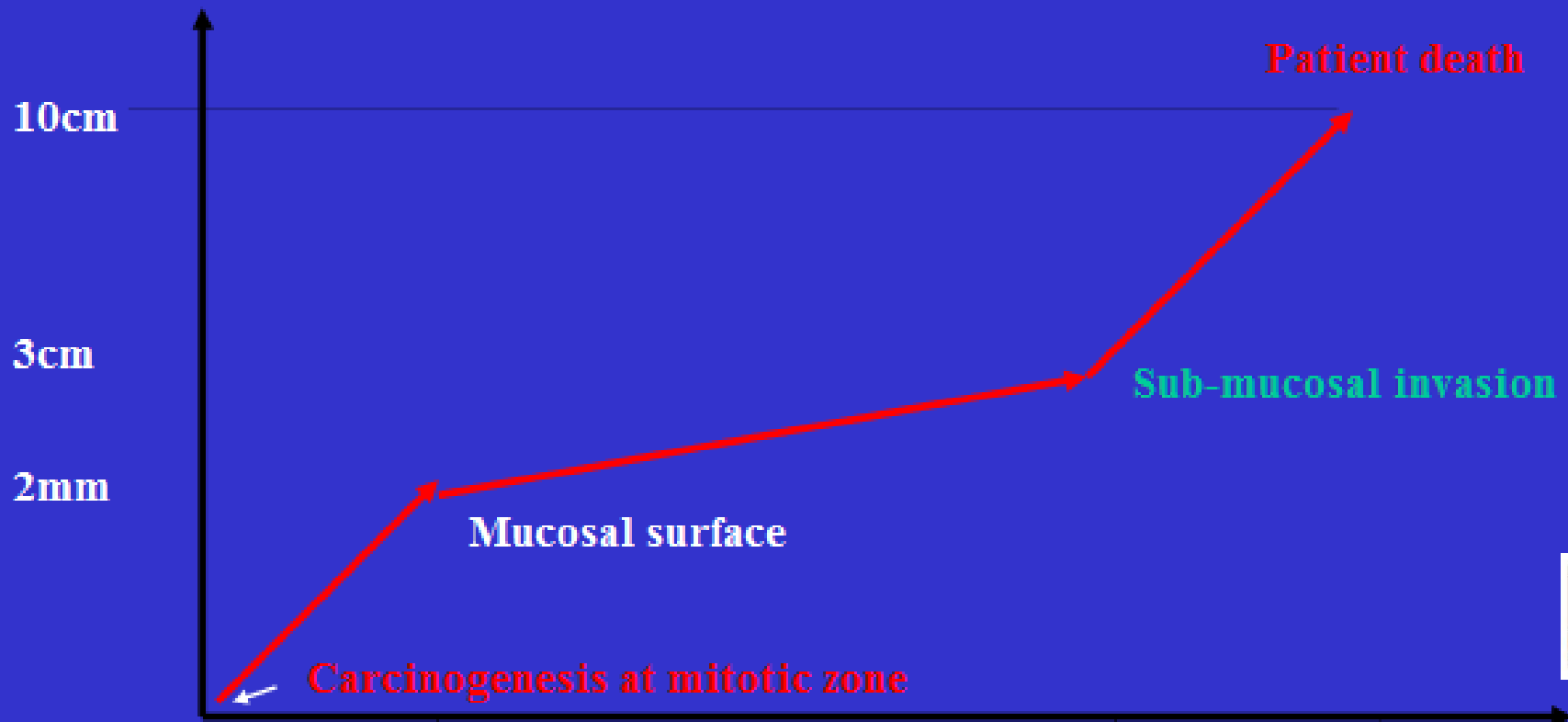


Suele ser diagnosticado en etapas tardías



Natural history of the gastric cancer

Diameter

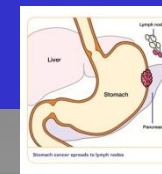
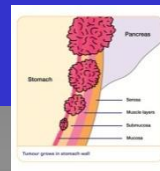


Incipient phase
(1-4 years)

Intra-mucosal cancer
(14-21 years)

Invasive cancer
1.5-8 years

Years



(Fujita S, 1978)

EPIDEMIOLOGIA

Estimated New Cases

Worldwide

Male

Lung & bronchus
1,095,200
Prostate
903,500
Colon & rectum
663,600
4° Stomach
640,600
Liver
522,400
Esophagus
326,600
Urinary bladder
297,300
Non-Hodgkin lymphoma
199,600
Leukemia
195,900
Oral Cavity
170,900
All sites but skin
6,629,100

Female

Breast
1,383,500
Colon & rectum
570,100
Cervix Uteri
529,800
Lung & bronchus
513,600
5° Stomach
349,000
Corpus uteri
287,100
Liver
225,900
Ovary
225,500
Thyroid
163,000
Non-Hodgkin lymphoma
156,300
All sites but skin
6,038,400

Estimated Deaths

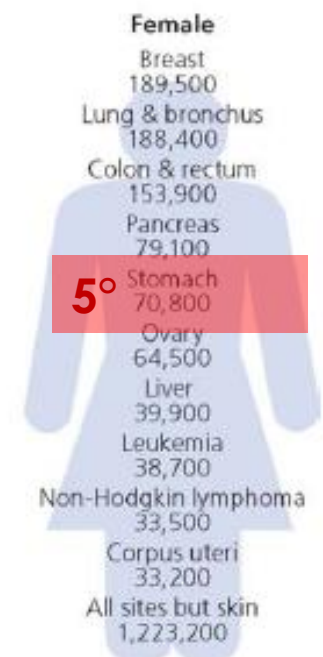
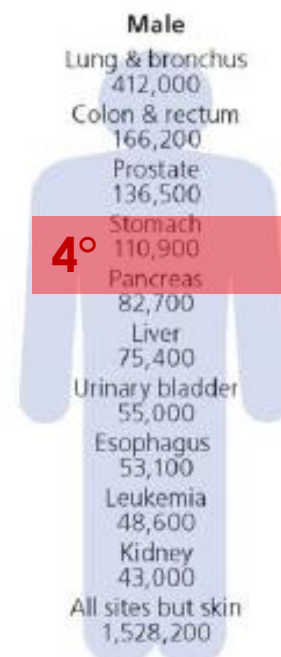
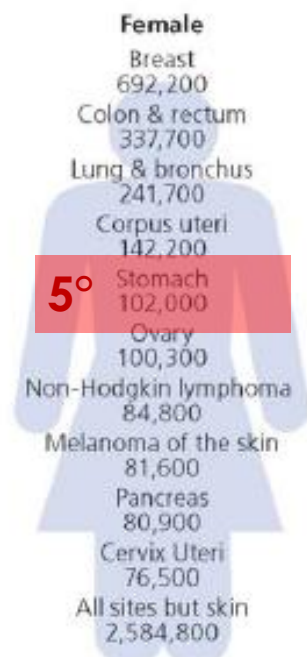
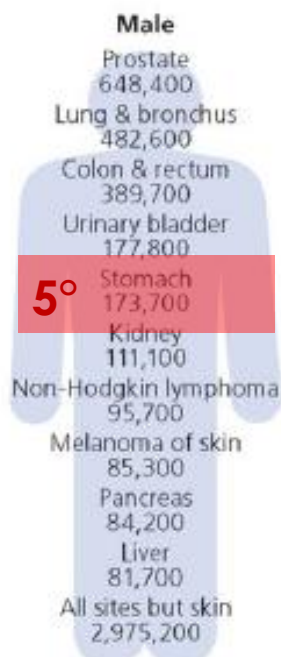
Male

Lung & bronchus
951,000
Liver
478,300
3° Stomach
464,400
Colon & rectum
320,600
Esophagus
276,100
Prostate
258,400
Leukemia
143,700
Pancreas
138,100
Urinary bladder
112,300
Non-Hodgkin lymphoma
109,500
All sites but skin
4,225,700

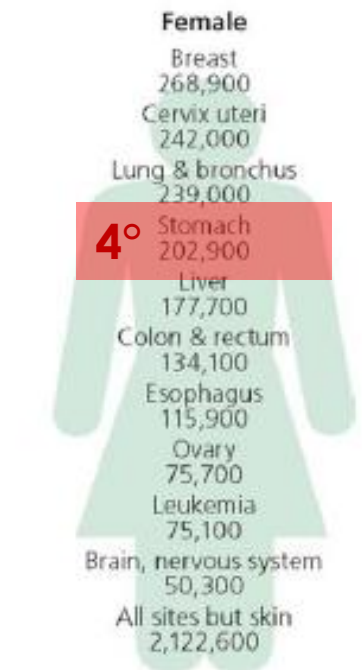
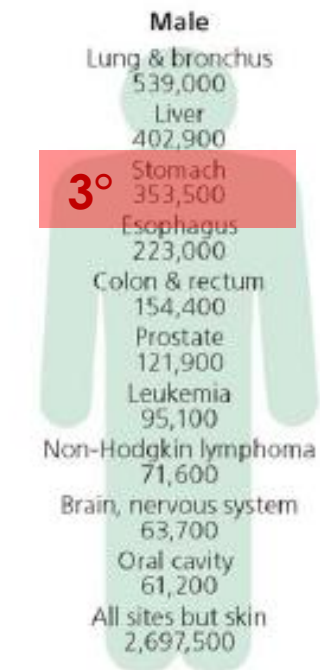
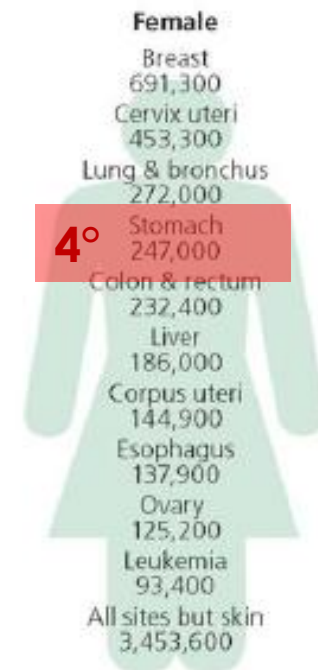
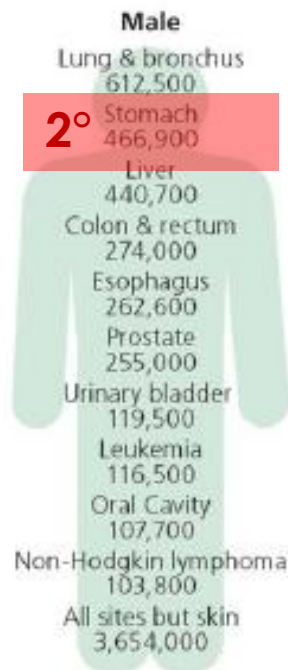
Female

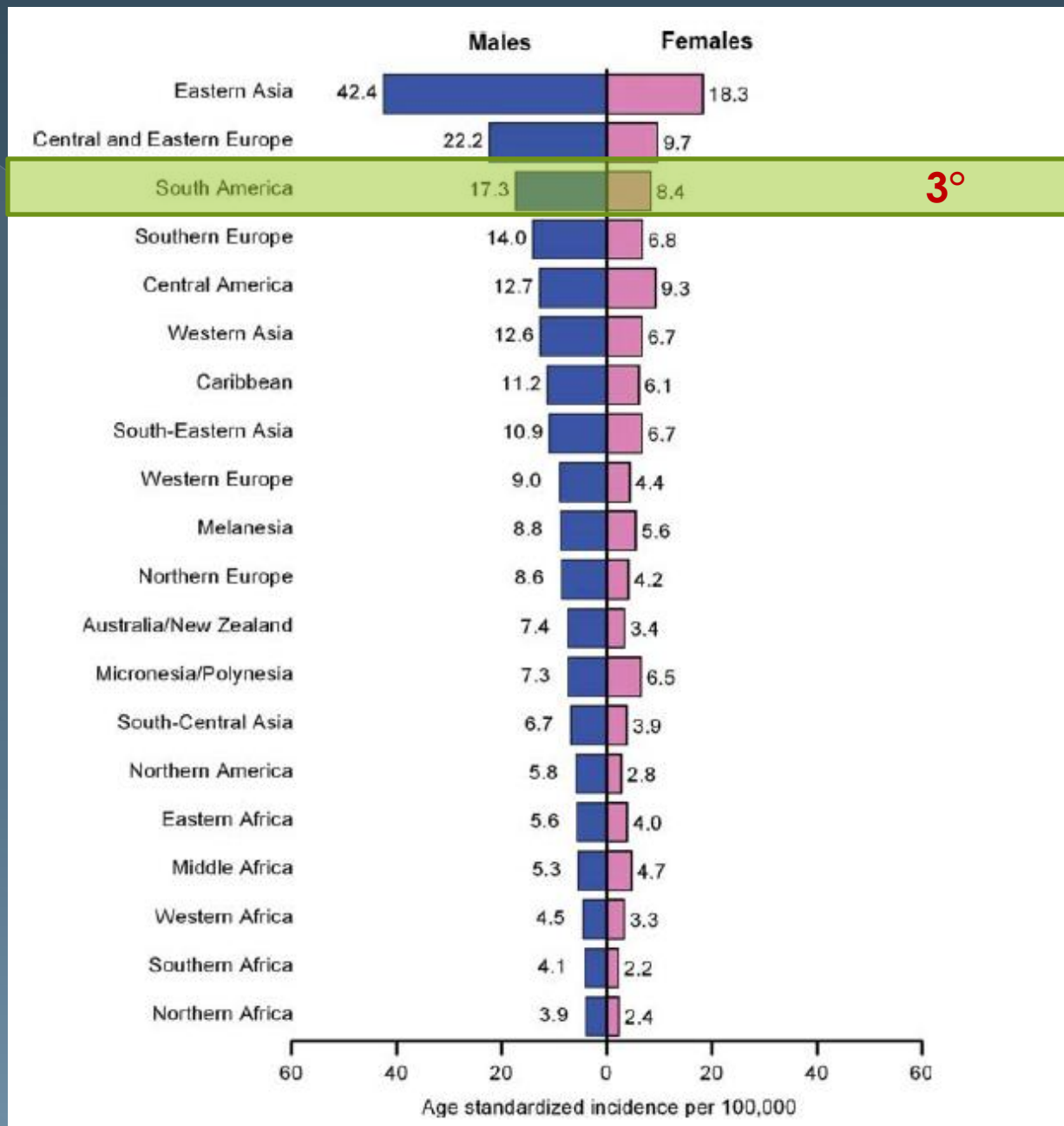
Breast
458,400
Lung & bronchus
427,400
Colon & rectum
288,100
Cervix Uteri
275,100
5° Stomach
273,600
Liver
217,600
Ovary
140,200
Esophagus
130,700
Pancreas
127,900
Leukemia
113,800
All sites but skin
3,345,800

Developed Countries

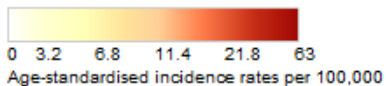
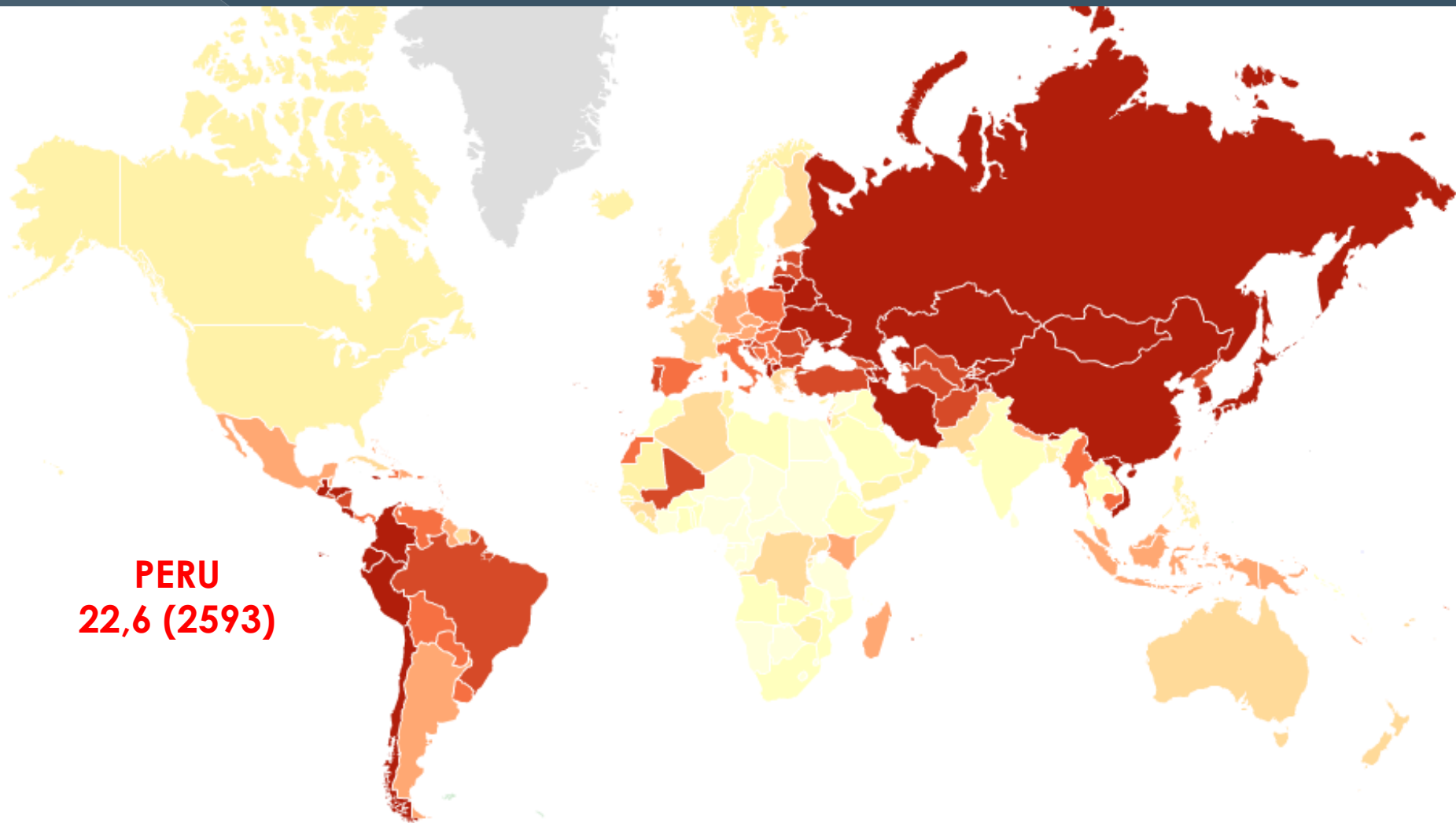


Developing Countries

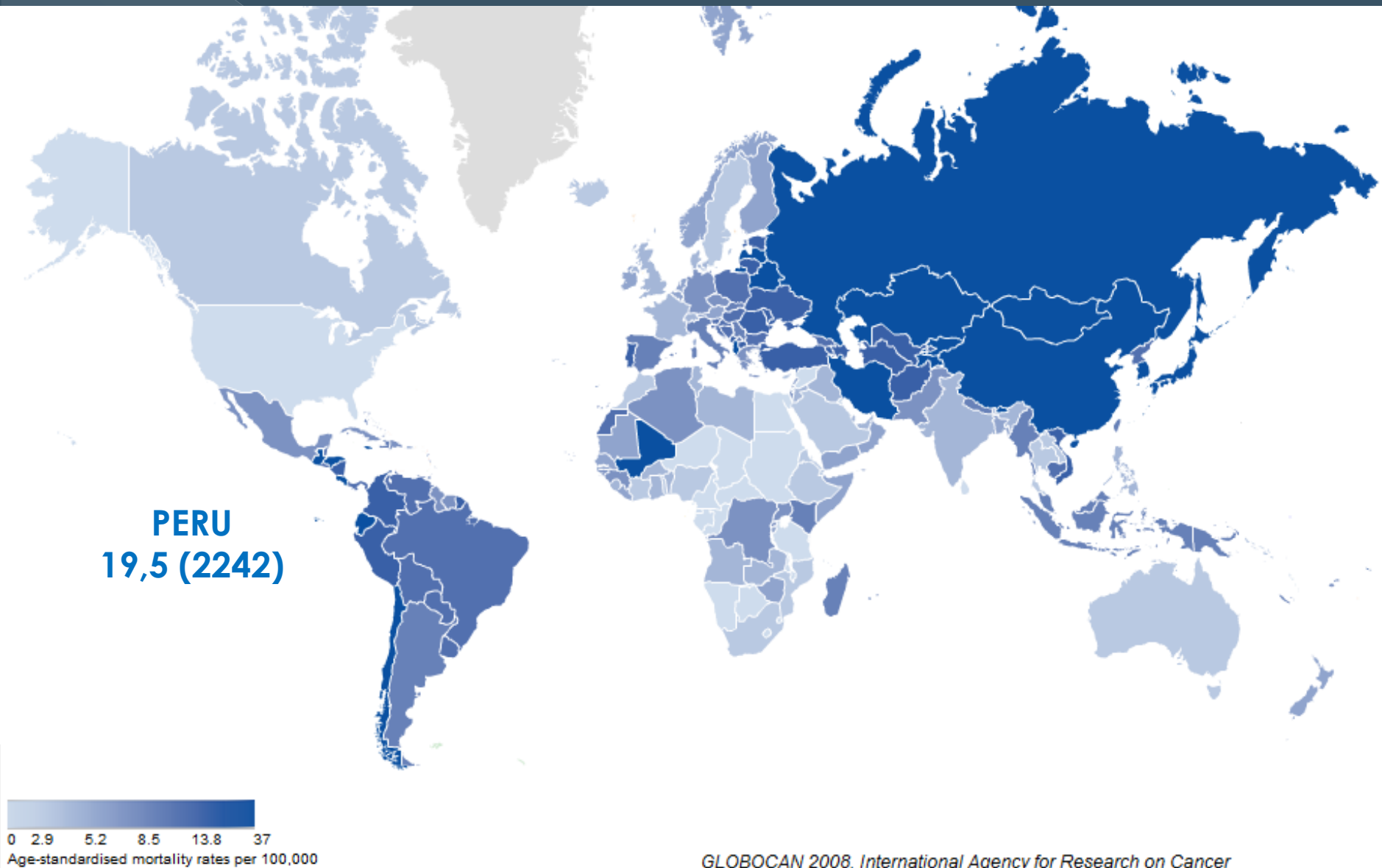




Incidencia estimada de Cáncer Gástrico a nivel Mundial en el 2008



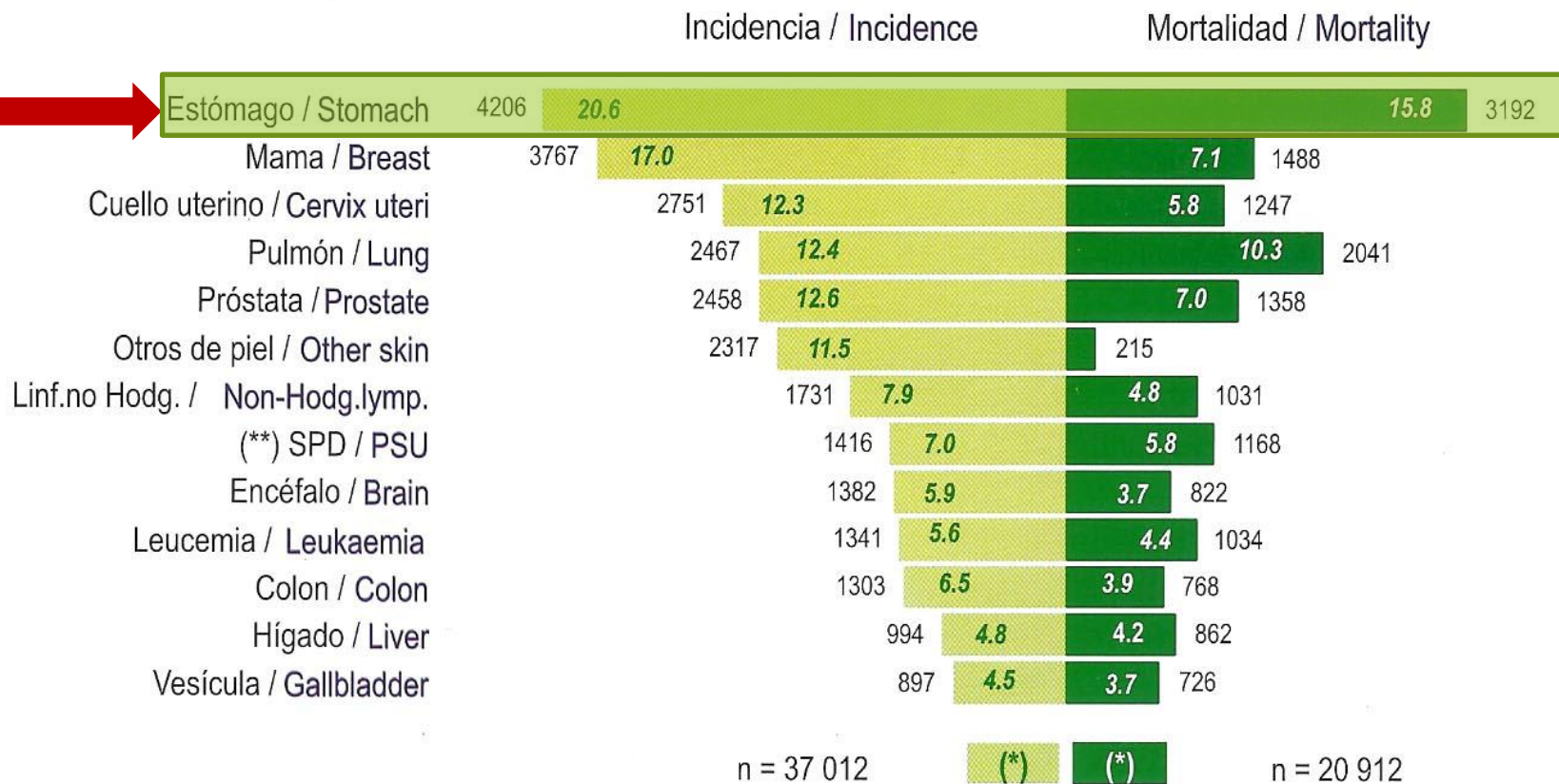
Mortalidad estimada de Cáncer Gástrico a nivel Mundial en el 2008



Globocan 2008

- Es el **cuarto** en frecuencia en **hombres** (640 mil nuevos casos) y el **quinto** más común en **mujeres** (348 mil nuevos casos)
- **Tercera causa de muerte por cáncer** en ambos sexos (736 mil muertes en el año 2008 a nivel mundial)
- El 72.2% de los casos registrados se producen en los países en desarrollo

LOS SITIOS DE CANCER MAS FRECUENTES / THE MOST FREQUENT CANCER SITES AMBOS SEXOS / BOTH SEXES 1994 - 1997



(*) Tasa estandarizada por edad (dentro de la barra) / Age-standardized rate (inside bar)

(**) Sitio primario desconocido / Primary site uncertain

Perú

- No existe un adecuado registro de cáncer gástrico nacional
- Registros de cáncer poblacionales de Lima, Trujillo y Arequipa se ha estimado que en el año 2004 habían ocurrido 4,541 casos nuevos.
- En Lima, Trujillo y Arequipa el cáncer de estómago es la primera causa de cáncer en ambos sexos

•Registro de Cáncer Poblacional de Trujillo, 1996-2002

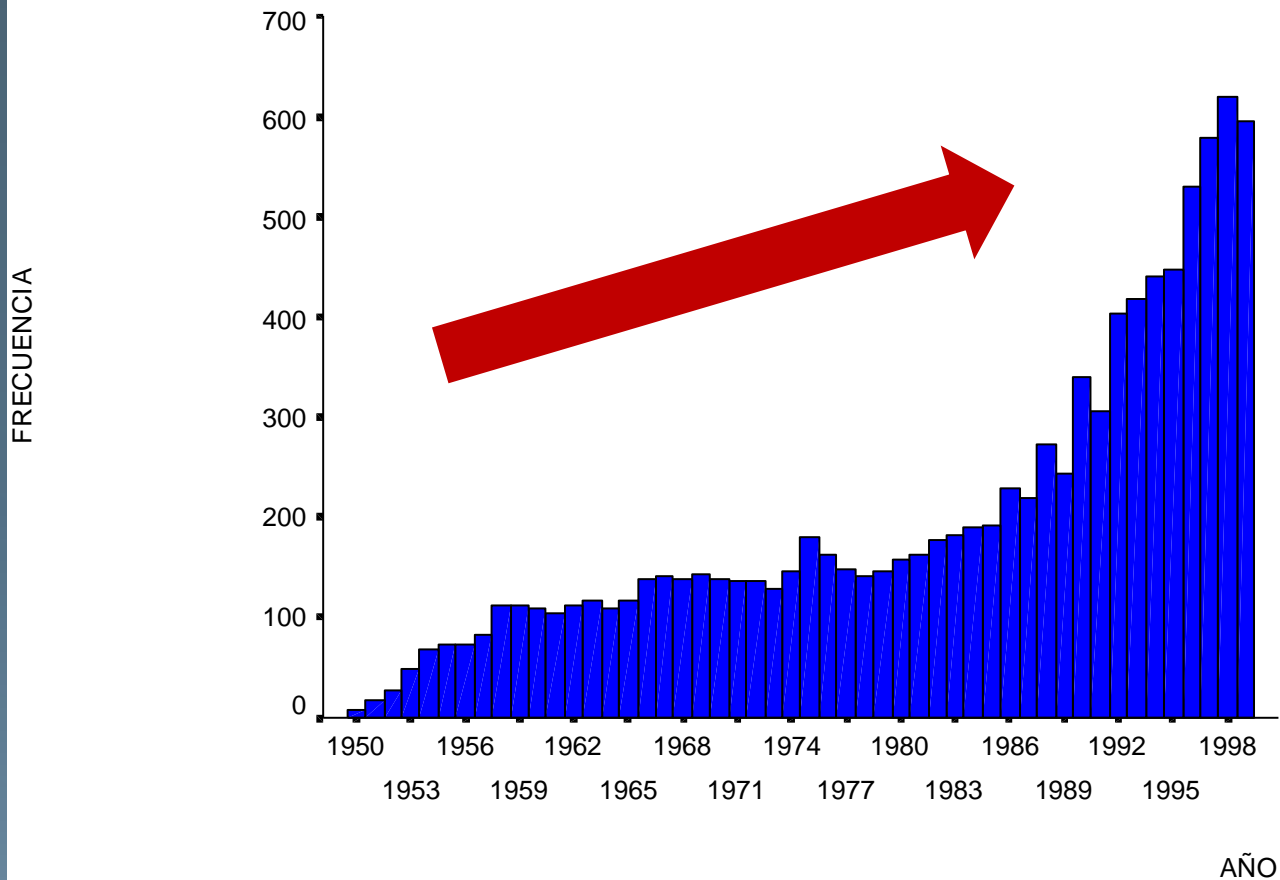
•Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa, 2002-2003

- ⦿ En **Lima Metropolitana**, para el período 2004-2005, el cáncer de estómago se sitúa en el primer lugar, **17.26 casos** por 100 mil habitantes (en reducción!) prevalencia moderada?
- ⦿ **Japón 62.0** por 100,000 en **varones** y **26.1** por 100,000 habitantes en **mujeres**)
- ⦿ En el Perú habrían ocurrido 5,215 casos en ese año, **21.2 casos por 100,000 habitantes**

•Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe Ejecutivo.

•Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiología y Estadística, enero 2011.

FRECUENCIA ANUAL DE PACIENTES ADMITIDOS POR NEOPLASIA GÁSTRICA.



EPIDEMIOLOGIA

- ◉ Edad, sexo y localización
- ◉ Distribución geográfica

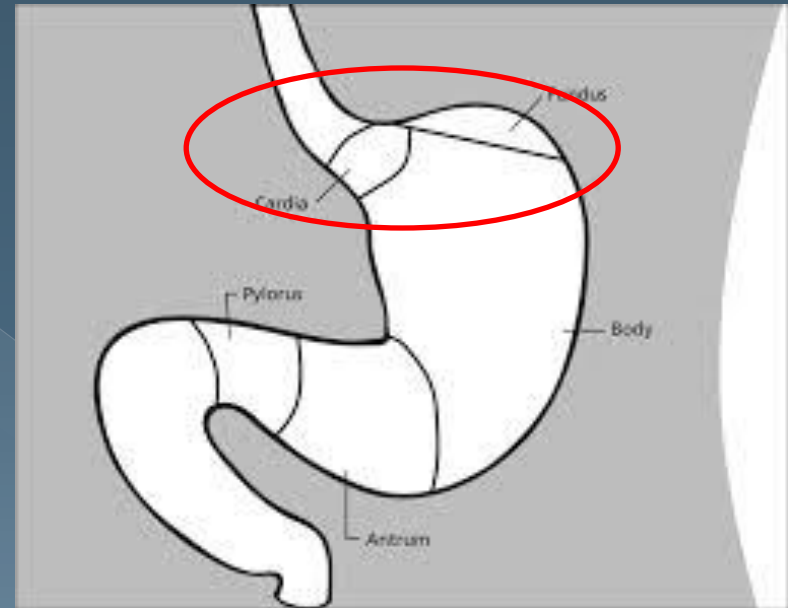
Edad, sexo y localización

- La incidencia se incrementa con la edad.
- Incidencia pico ocurre a los 60-80 años.
- Casos en pacientes menores de 30 años son raros.
- Preponderancia en el sexo masculino.

- El cáncer gástrico se puede desarrollar en la región proximal y distal.
- Cáncer distal predomina en países en vías de desarrollo.
- Factores dietéticos y el *Helicobacter Pylori* son los mayores factores de riesgo.



- Cáncer proximal predomina en países desarrollados.
- El reflujo gastroesofágico y la obesidad son los mayores factores de riesgo.

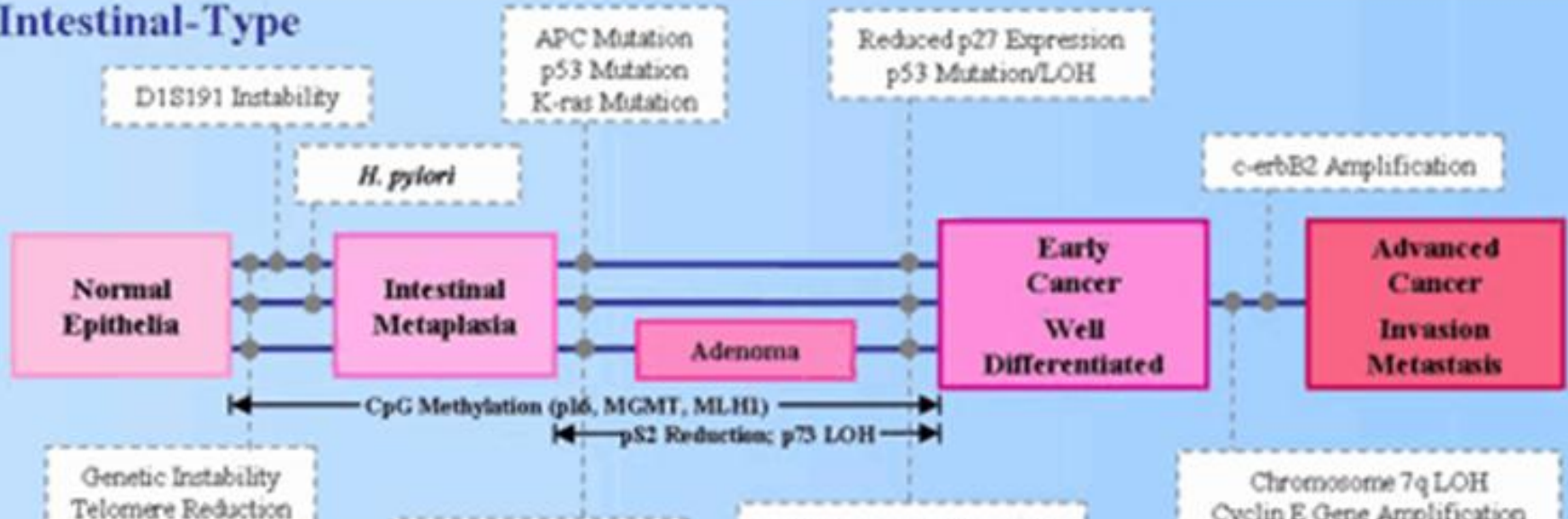


PATOLOGIA

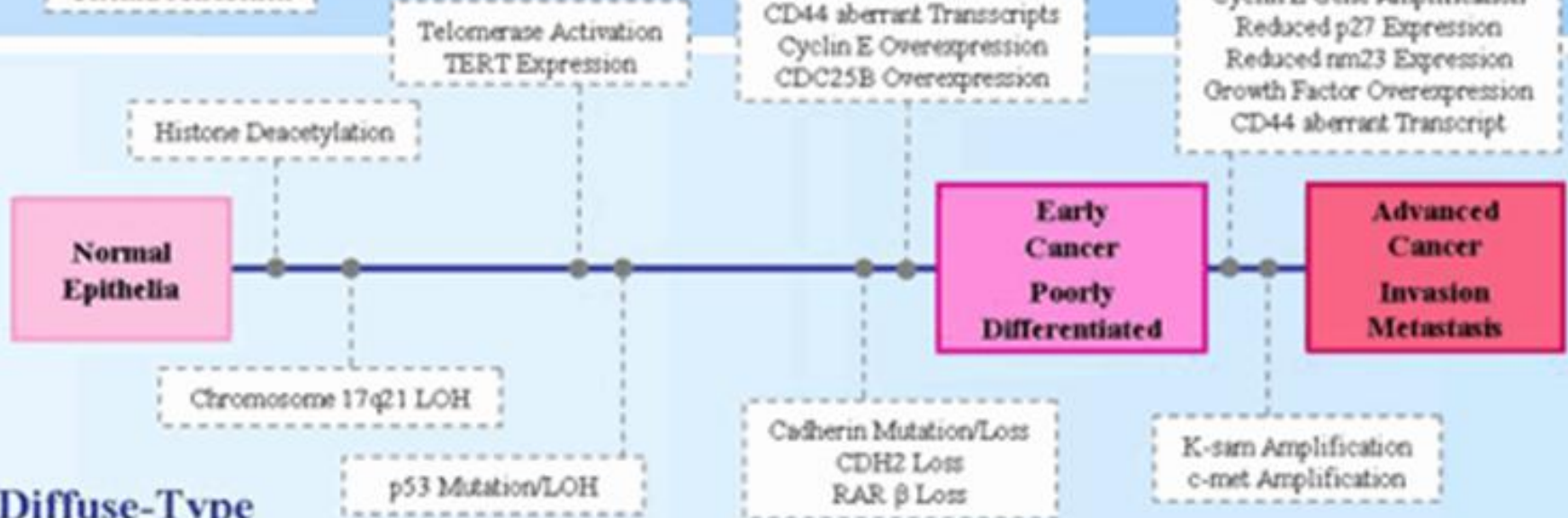
- El 95% de los tumores gástricos son epiteliales.
- La OMS y la clasificación de Lauren describen dos tipos histológicos que son clínica y epidemiológicamente distintas entidades:
 - > Tipo intestinal
 - > Tipo difuso

- El tipo intestinal, más común en hombres, gente mayor en regiones de alto riesgo es del tipo epidémico.
- Se origina a partir de condiciones precancerosas como la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal.

Intestinal-Type



Diffuse-Type



Chromosome 7q LOH
Cyclin E Gene Amplification
Reduced p27 Expression
Reduced nm23 Expression
Growth Factor Overexpression
CD44 aberrant Transcript

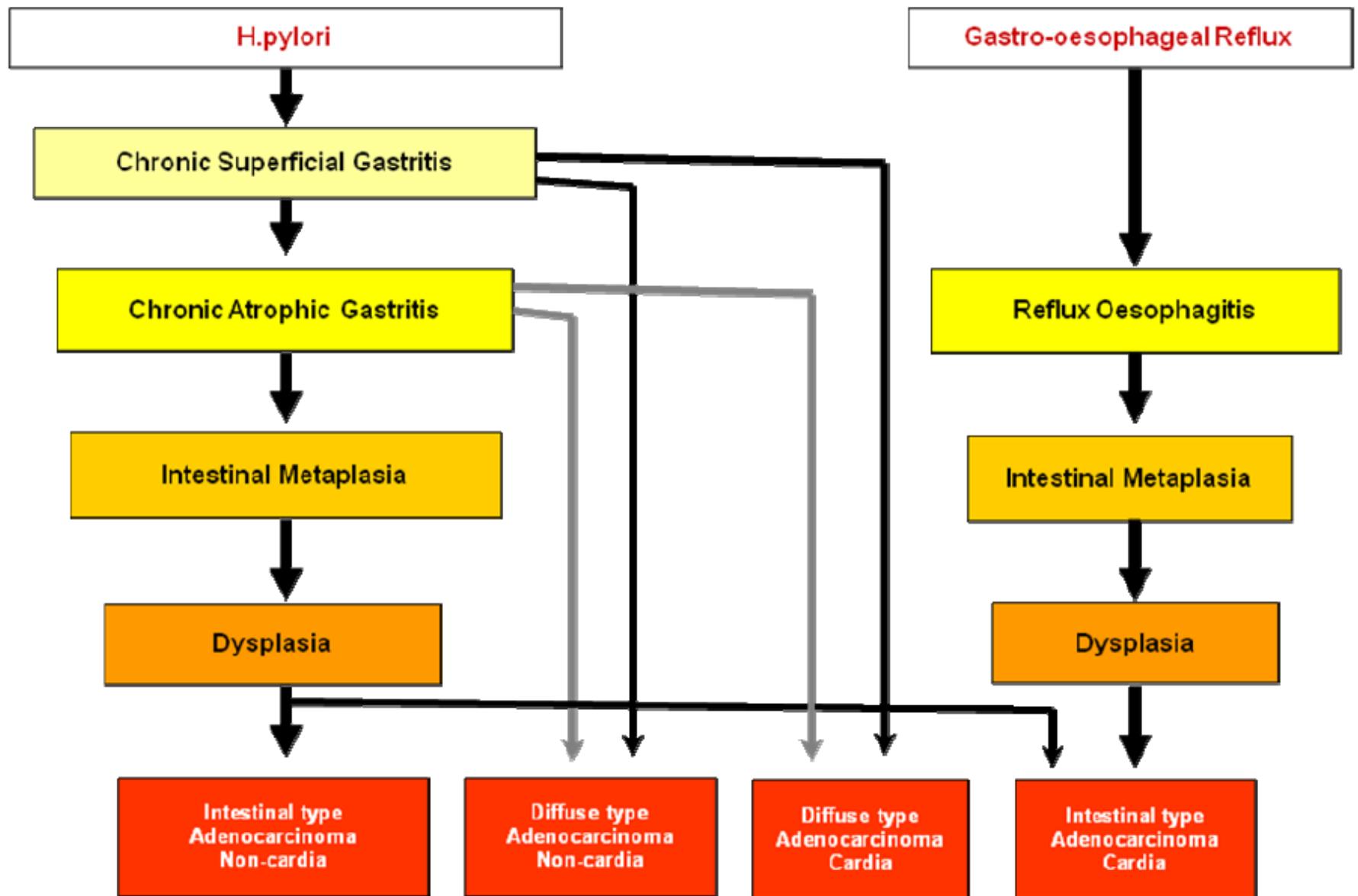
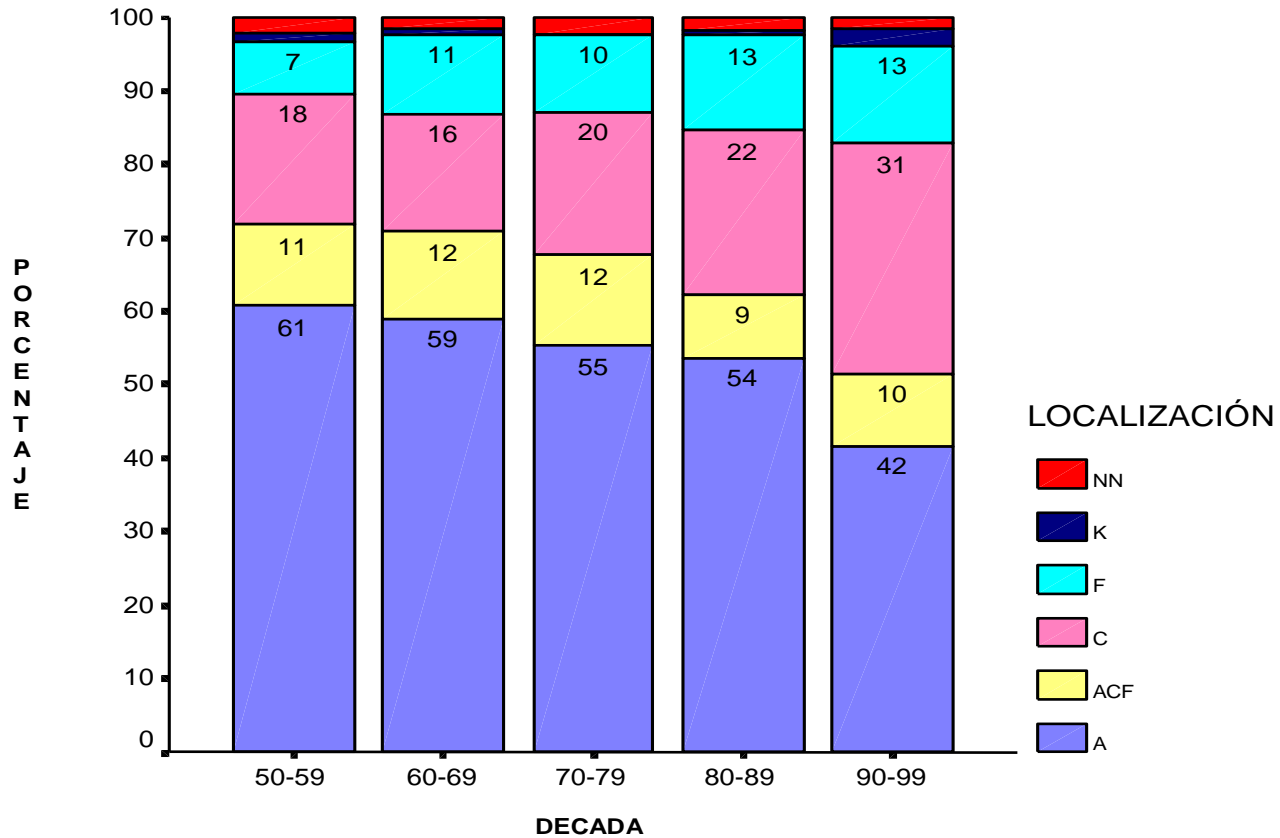


Figure 1. Histological cascade for carcinogenesis of gastric cancer in non-cardia versus cardia locations. Note two types of cardia cancer, one group related to GORD, is mainly intestinal subtype and other group is mixture of intestinal and diffuse subtypes and related to *H.pylori* induced gastritis

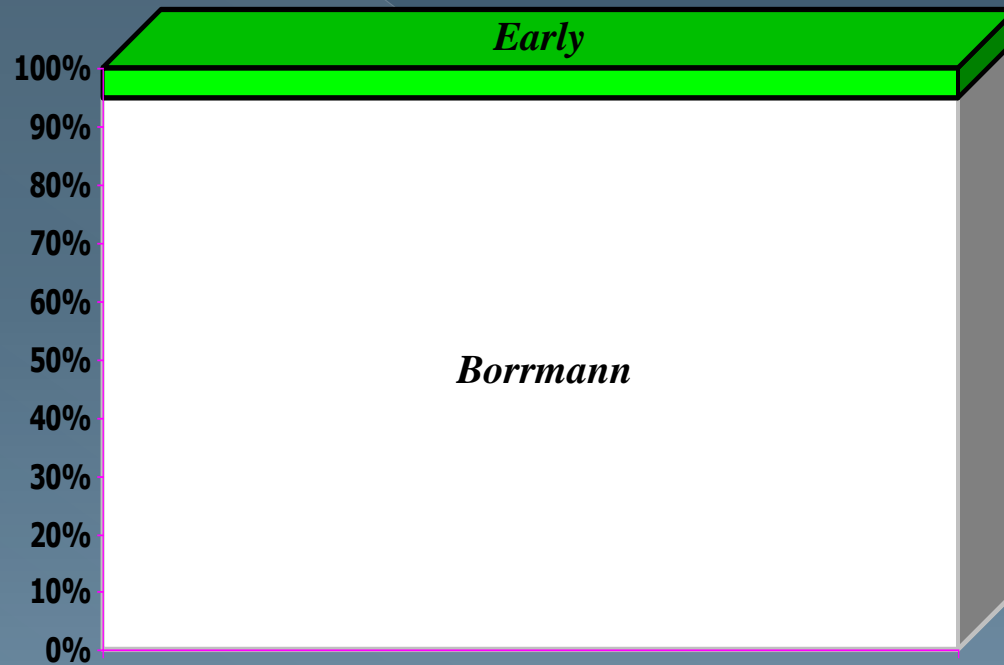
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR SEGÚN DÉCADAS



Esta cambiando la Ubicación!!

INEN

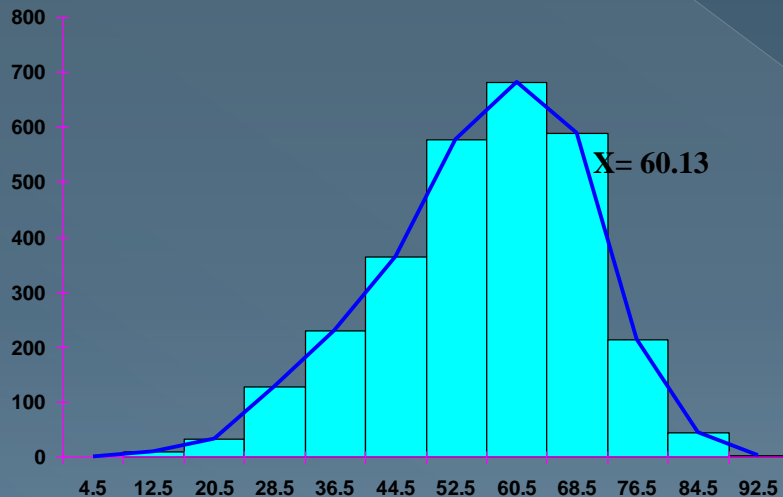
Cáncer Gástrico



$n = 1444$

Dispepsia sin síntomas de Alarma

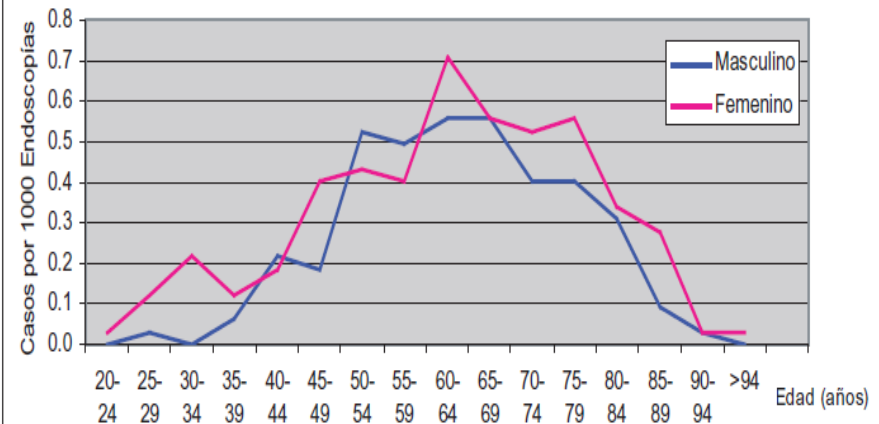
Cáncer Gástrico: Edad



n = 2873

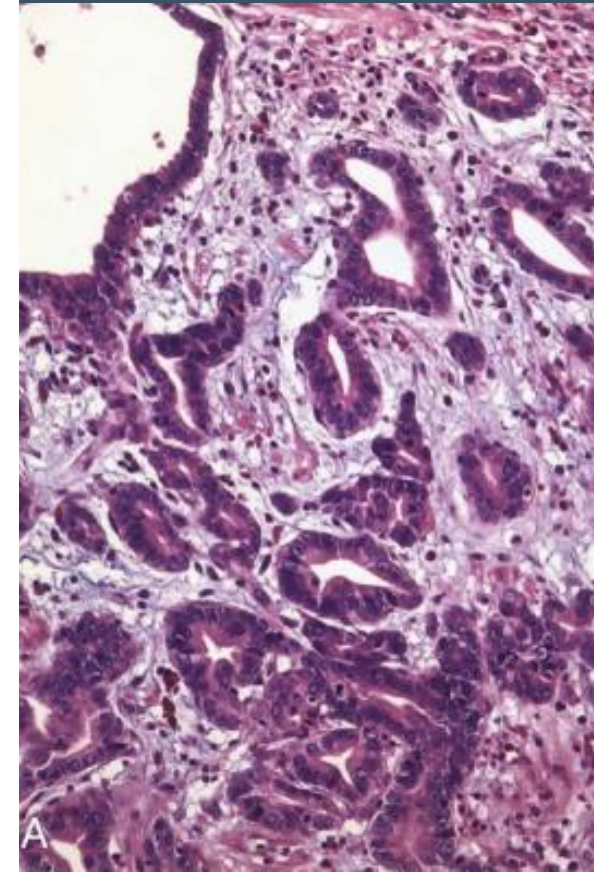
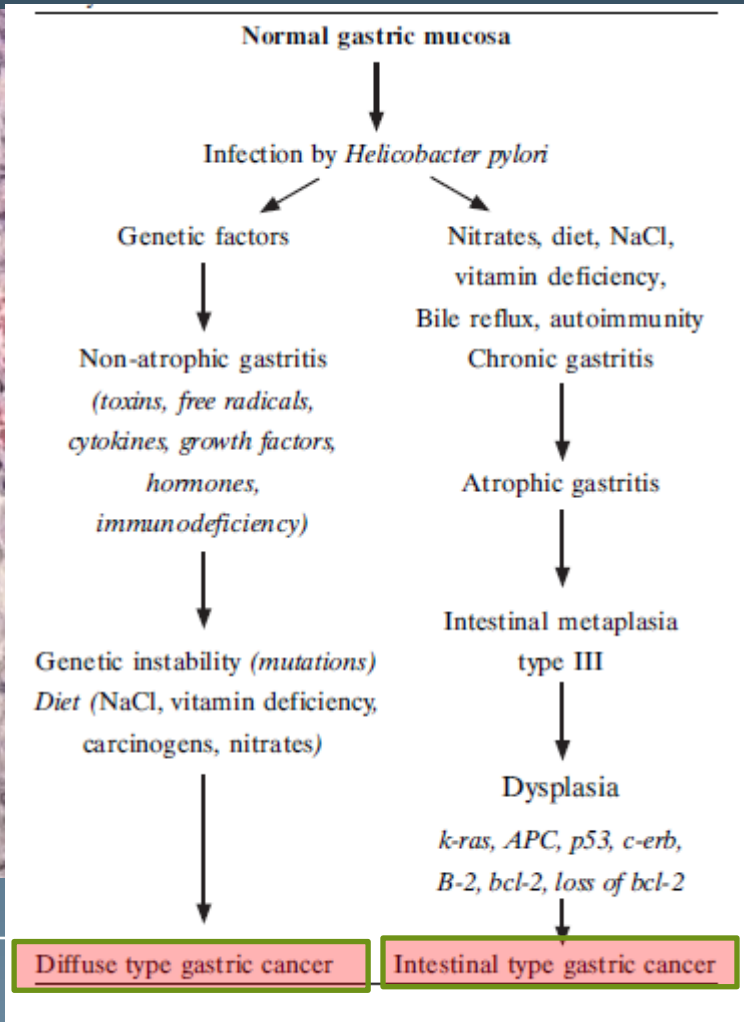
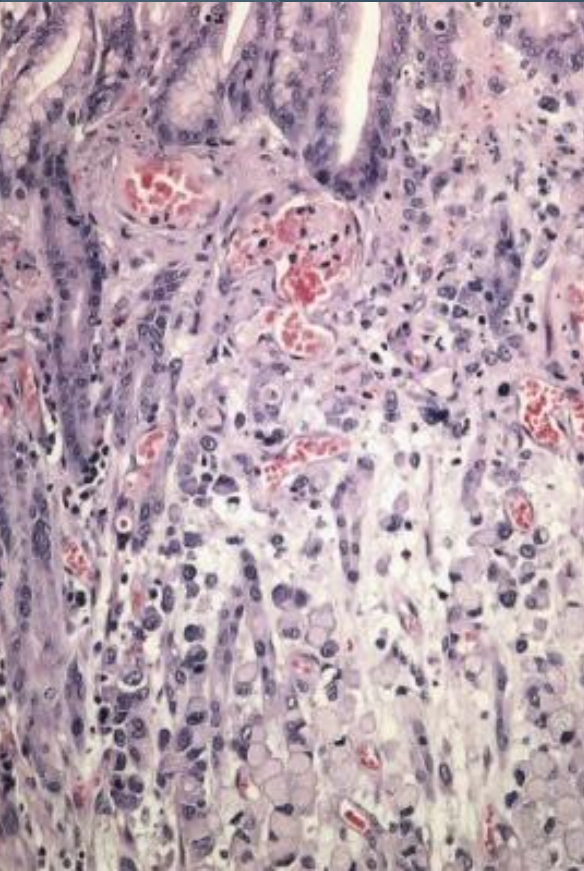
Edad Óptima despistaje: 40 -50 años

Gráfico 1. Frecuencias relativas de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia por grupo etáreo



Edad Óptima para el Despistaje Endoscópico de Cáncer Gástrico en Pacientes con Dispepsia sin Síntomas de Alarma : Gerardo Uehara*, Augusto Nago**, Rodrigo Espinoza**, Gloria Vargas**, Magdalena Astete**, Lucero Morán**, Nora Nuñez**, Corina Mayuri**, Mario Valdivia**, Miguel Chávez**, Carlos Moreno**

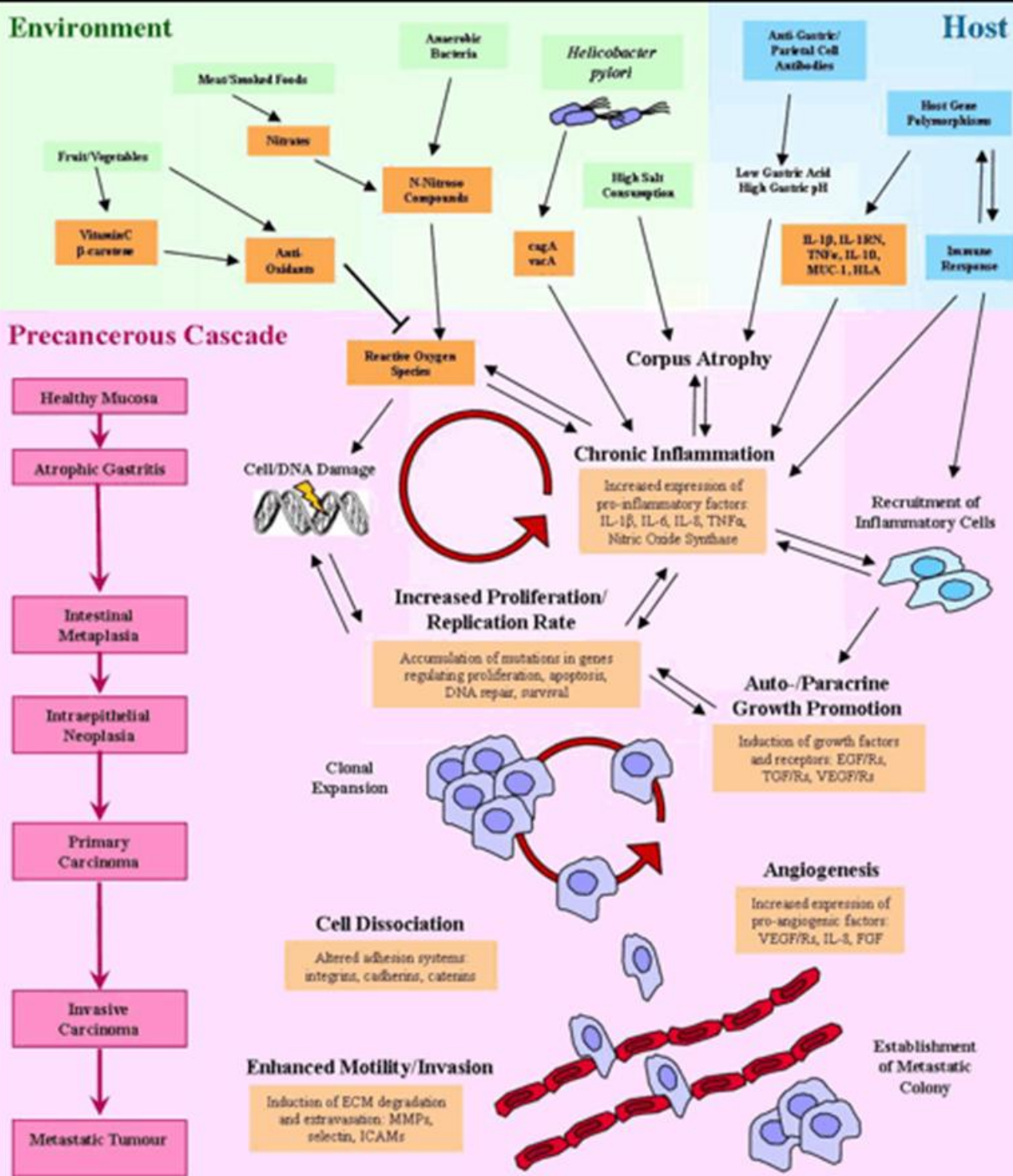
ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL



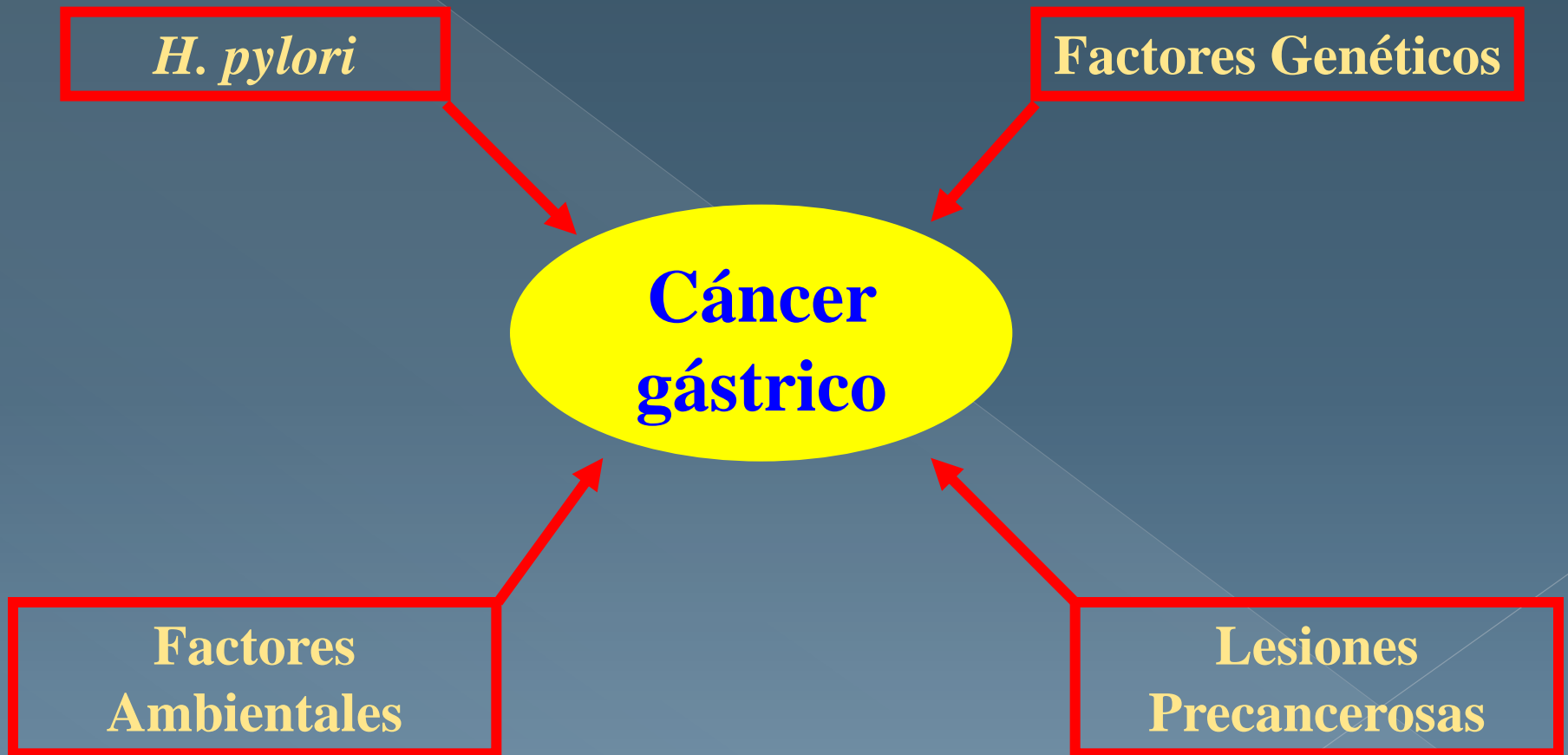
Hipermetilación en el 50%

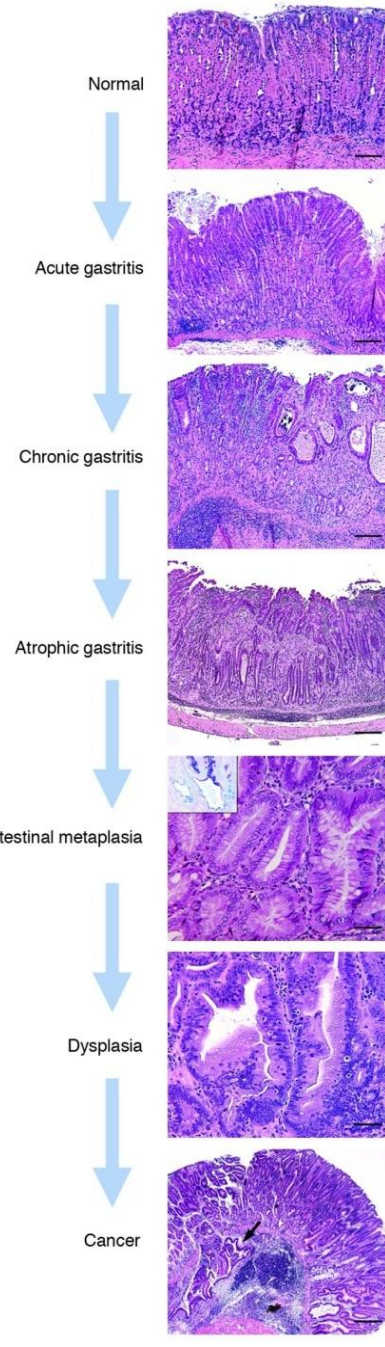
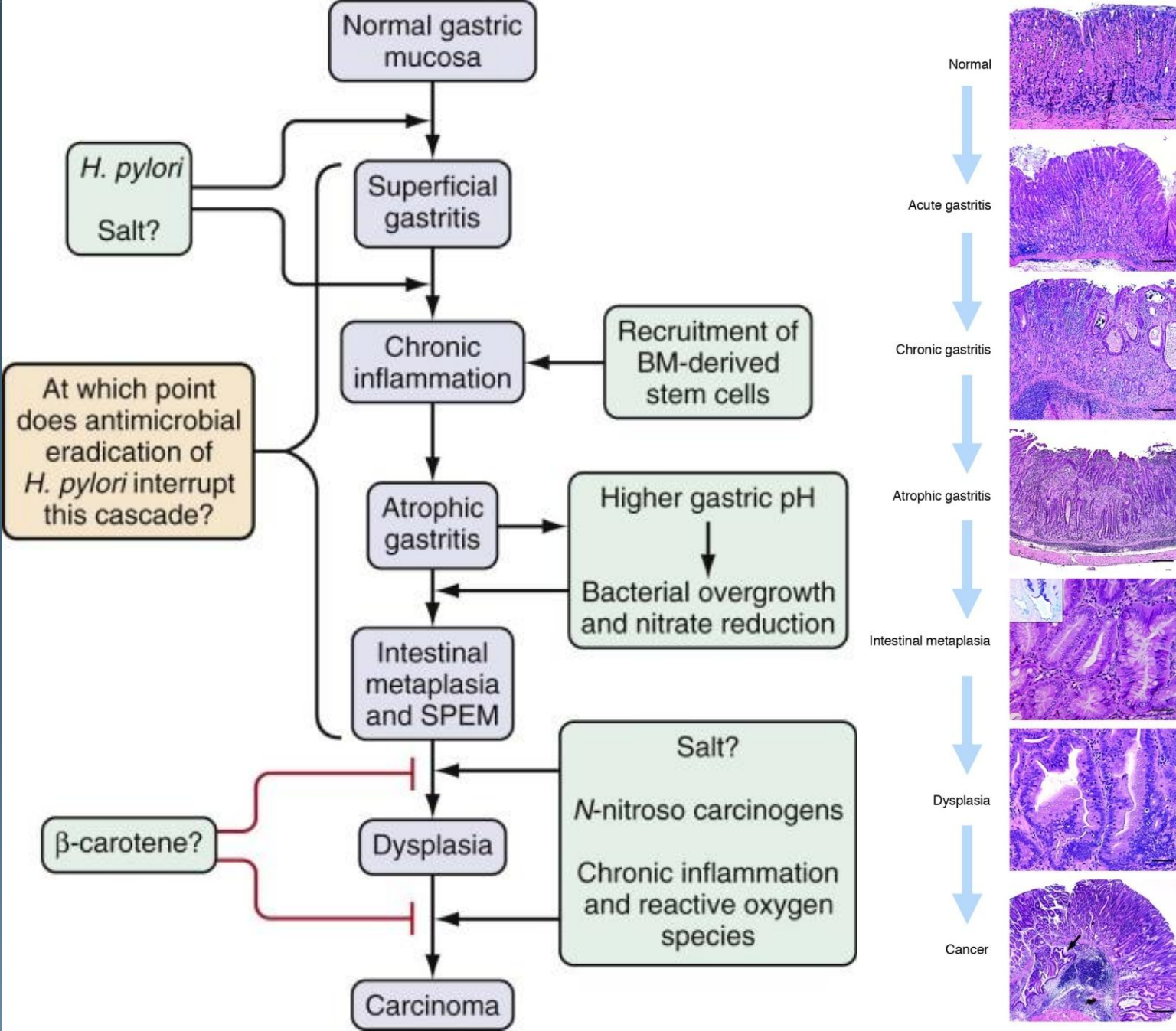
A, Tipo intestinal: células con formación de estructura tubulares imitando glándulas
B, el tipo difuso: células con abundante mucina y carecen de estructura glandular

Correa P: Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40



Factores etiológicos de Cáncer Gástrico

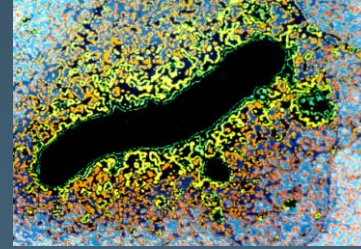




Cambios sumativos en el tiempo

Punto de no retorno!

El rol de *H. Pylori* en la carcinogénesis



Estudios epidemiológicos

RR: 2.8~6 x

**Carcinógeno tipo I
1994 IARC**

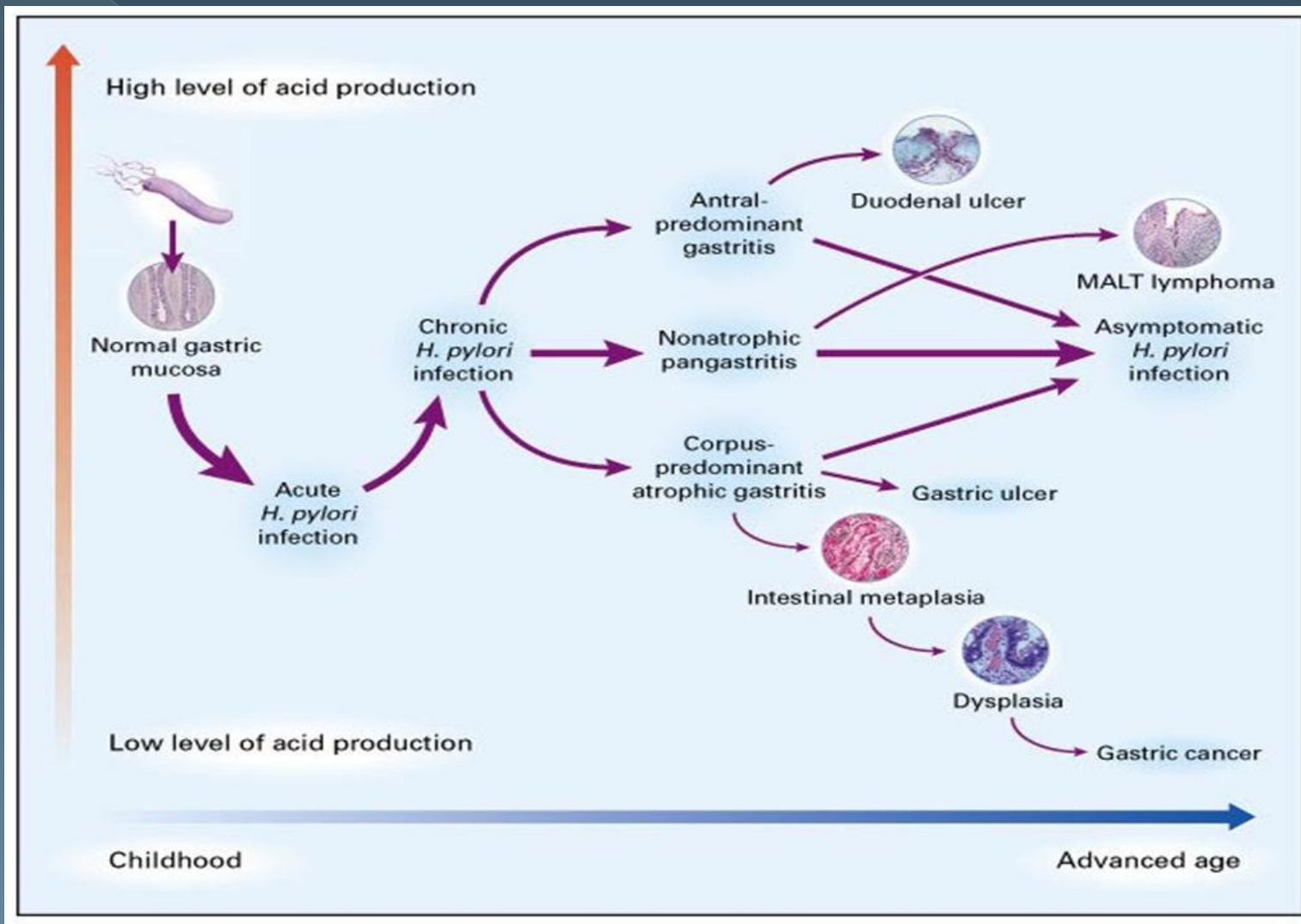
Honda et al . 1998
Watanabe et al. 1998

**Modelos animales
(Mongolian gerbil)**

Riesgo Atribuible
50%~73%

Cáncer gástrico

La IARC estima que el **65% al 80%** de todos los cánceres excluyendo los de la región cardíaca **son por H.P**



Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345:784-9

No todos los H.P. SON IGUALES!
Cepas **CagA-positivo** el **70% de riesgo** respecto a cepas CagA-negativas

Factores ambientales

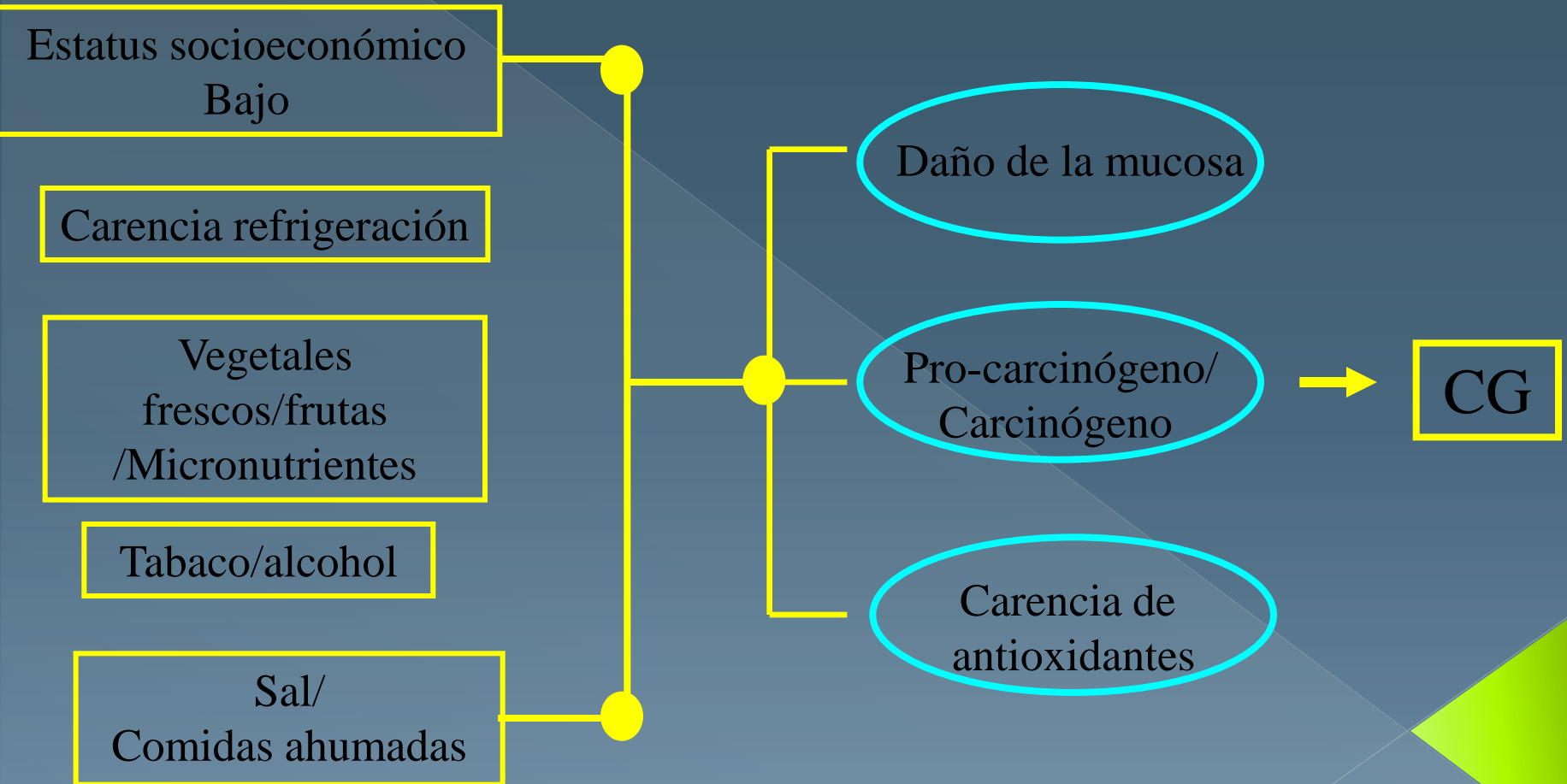
Inmigrantes Japoneses en USA :
↓25%

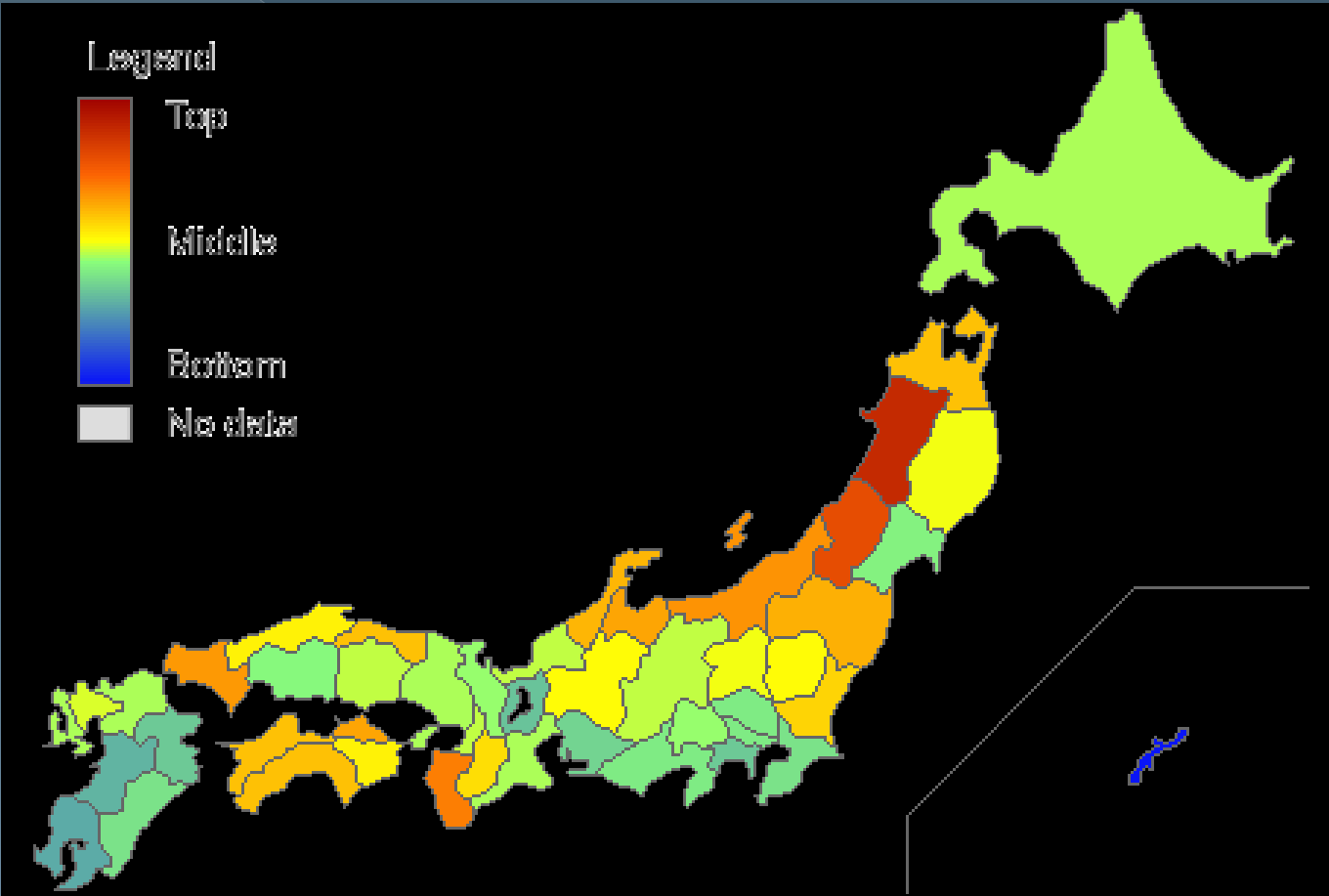
Segunda generación: ↓>50%

Generaciones subsecuentes comparables
a la población General

Los factores Ambientales son importantes

Factores Ambientales





Químicos en carnes cocidas a altas temperaturas

- ◉ Aminas heterocíclicas e hidrocarburos policíclicos aromáticos son compuestos formados cuando la carne es cocida usando altas temperaturas sobre una llama abierta.
- ◉ La formación de estos compuestos esta influenciada por el tipo de carne, el tiempo de cocción, la temperatura y el método de cocción.





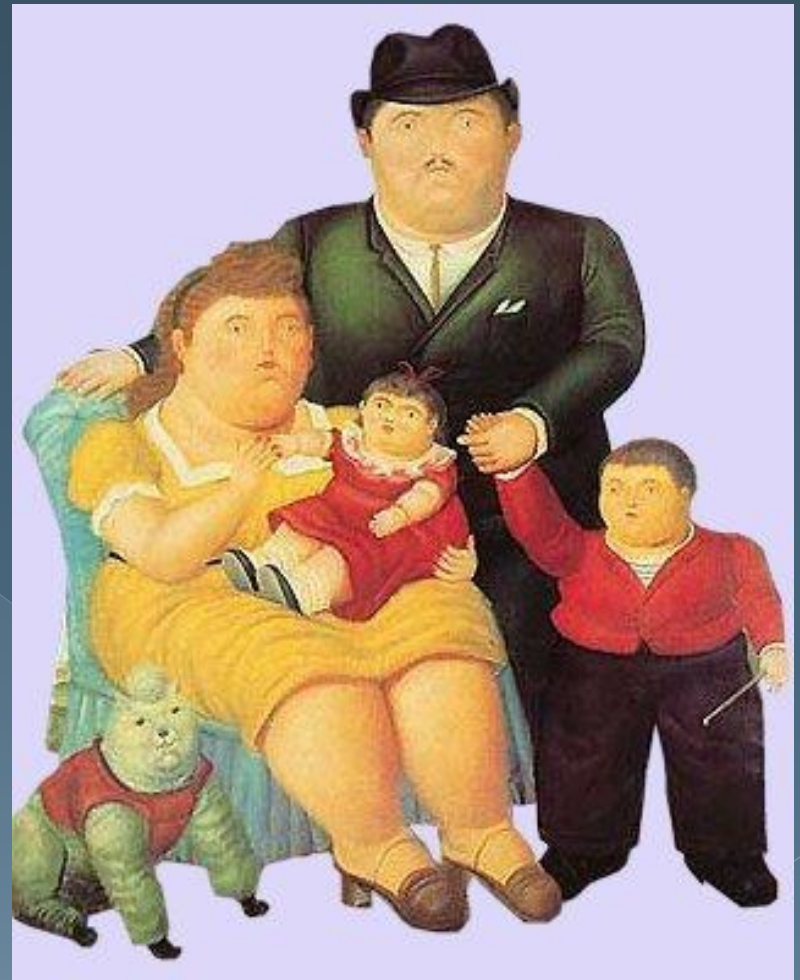
- Tabaquismo: **1.5 veces** el riesgo de cáncer gástrico cardial y no cardial
- ALCOHOL: asociación solo en consumo alto, no moderado, ni leve.

Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al: Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689-701

Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A: Alcoholic beverage consumption and gastric cancer risk: a prospective population-based study in women. *Int J Cancer* 2007; 120:373-7

Renahan AG, Tyson M, Egger M, et al: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569-78

- ◎ **OBESIDAD: (IMC= 35 kg/m²) asociado a cáncer gástrico cardial (RR 2.46), pero no con cáncer no cardial > países desarrollados**



Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al: Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689-701

Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A: Alcoholic beverage consumption and gastric cancer risk: a prospective population-based study in women. *Int J Cancer* 2007; 120:373-7

Renahan AG, Tyson M, Egger M, et al: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569-78

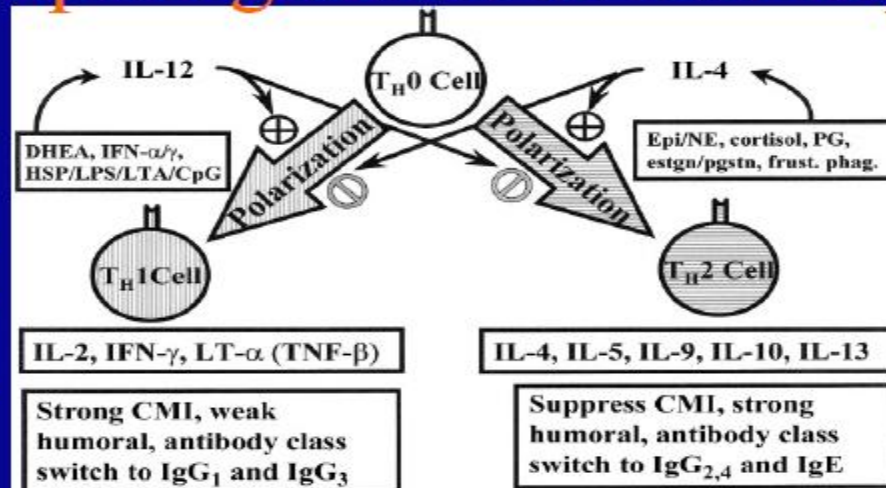
Factores Genéticos

- La mayoría de cáncer son esporádicos
- síndromes raros identificados

• Lynch syndrome (HNPCC)	<i>MMR</i>
• Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>
• Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK1</i>
• Familial adenomatous polyposis	<i>APC</i>

Inmunitario: asociado a H.P.

Atrophic gastritis is Th1-dependent



Th1

Cancer

Th2

No Cancer

Cambios Precancerosos

Lesiones Precancerosas

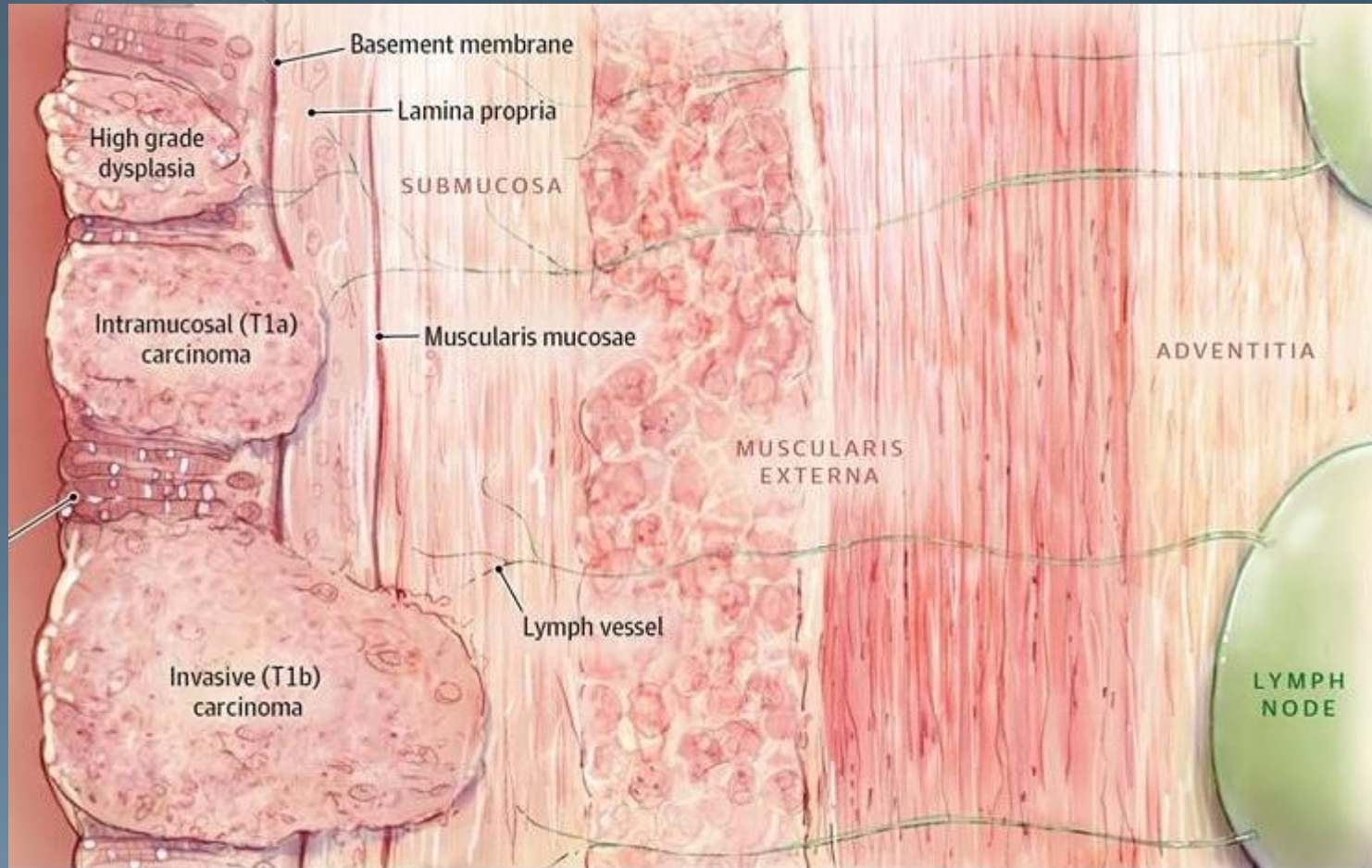
Displasia
Pólipos gástricos

Condiciones Precancerosas

Gastritis crónica atrófica
Gastrectomía subtotal
Anemia perniciosa
Enfermedad de Menetrier
Úlcera gástrica crónica
Metaplasia intestinal

Historia Natural de la Displasia

Tejido epitelial neoplásico , limitado a estructuras glandulares por encima de la membrana basal.



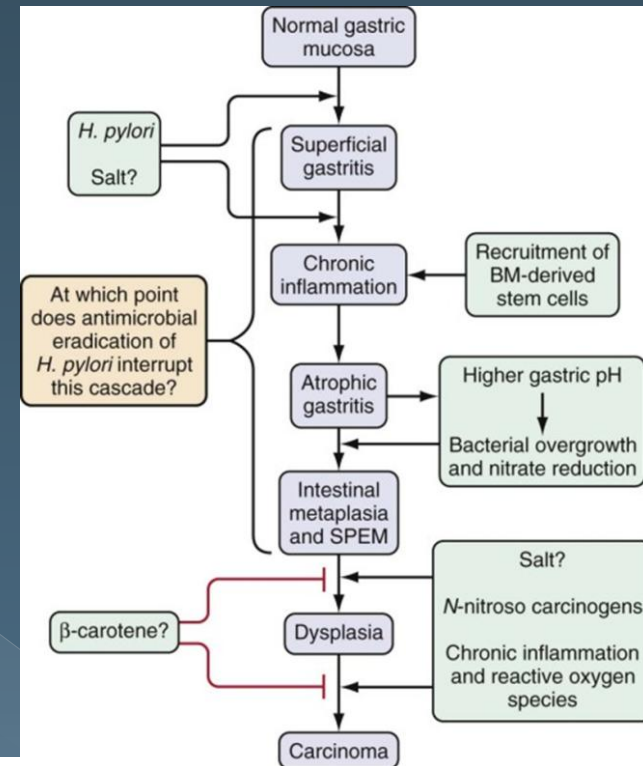
Historia Natural de la Displasia

Natural history of gastric dysplasia

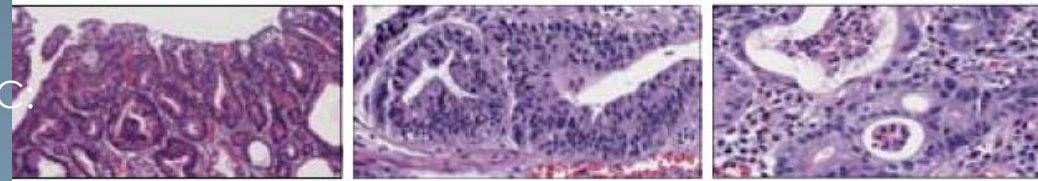
- mixed data from heterogenous western studies

System	Grading	Regression	Persistence	Progression	Cancer
Three grade system	Mild	60%	30%	10%	0-11%
	Moderate	50-60%	25%	20%	0-35%
	Severe	20%	0-12.5%		70%
Two grade system	LGD	38-75%	19-50%	0-15%	
	HGD	0-16%	14-58%		25-85%

Misraji & Lauwers. Semin Diagn Pathol 2002;19:20-30



Tejido epitelial neoplásico , limitado a estructuras glandulares por encima de la membrana basal.

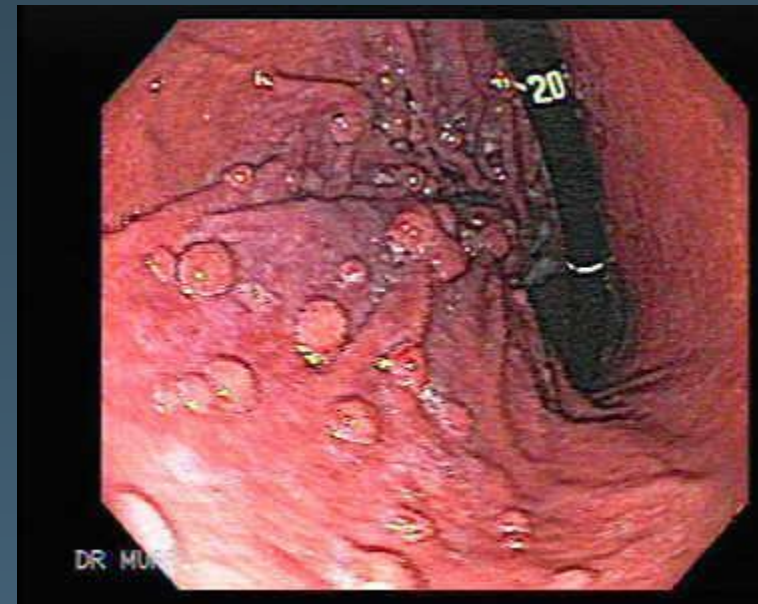


Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia. A follow-up study. Am J Gastroenterol 1993; 88:1714-9

Pólipos gástricos

- **Hiperplásicos (≈40%), adenomatosos (≈10%)**
- **Solo el 1% de hiperplásicos se malignizan, de ellos los mayores de 1cm**
- **El 11% de los adenomas se maligniza en aprox. 4 años**

Borch K, Skarsgard J, Franzen L, et al: Benign gastric polyps: morphological and functional origin. Dig Dis Sci 2003; 48:1292-7



Gastritis Atrófica

- Pérdida del tejido glandular especializado, por pérdida o reemplazo (metaplasia)
- Dos tipos: multifocal => H.P.
Corporal => autoinmune

Multifocal: Progresión anual a cáncer de 0.5% a 1%

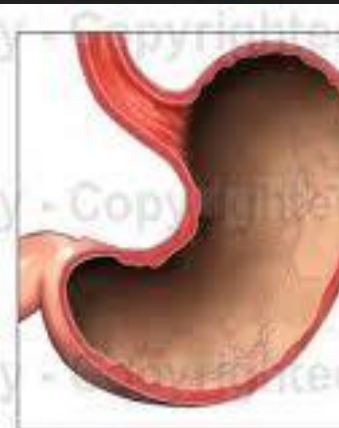
- Extensión y severidad

Autoinmune: Atrofia corporal asociado a anticuerpos contra células antiparietales y factor intrínseco

- **Riesgo seria de escasa magnitud.**



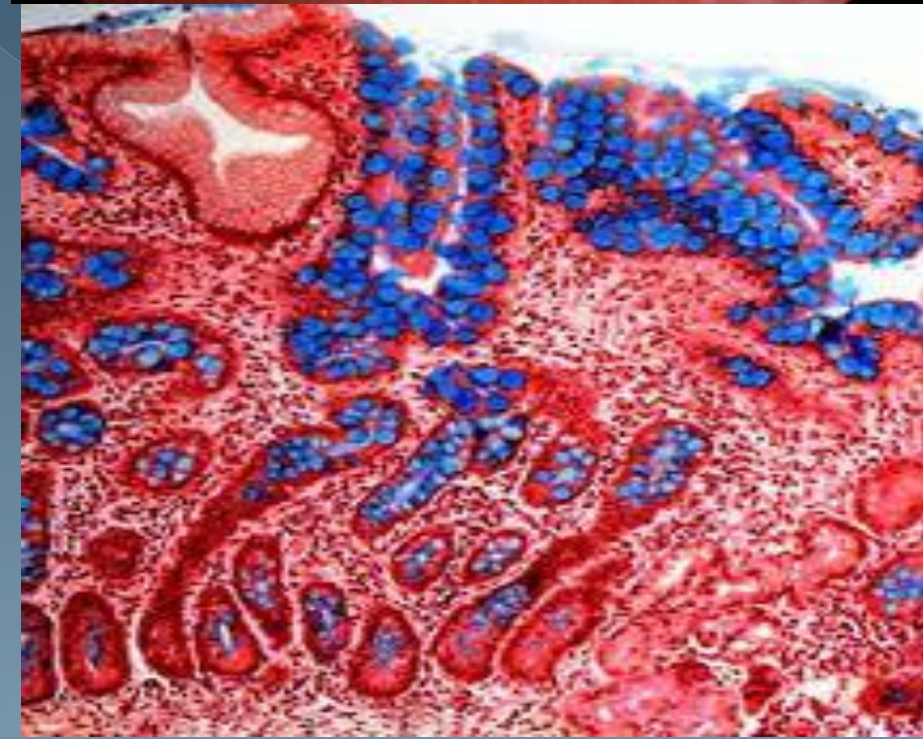
Healthy stomach



Stomach suffering from atrophic gastritis

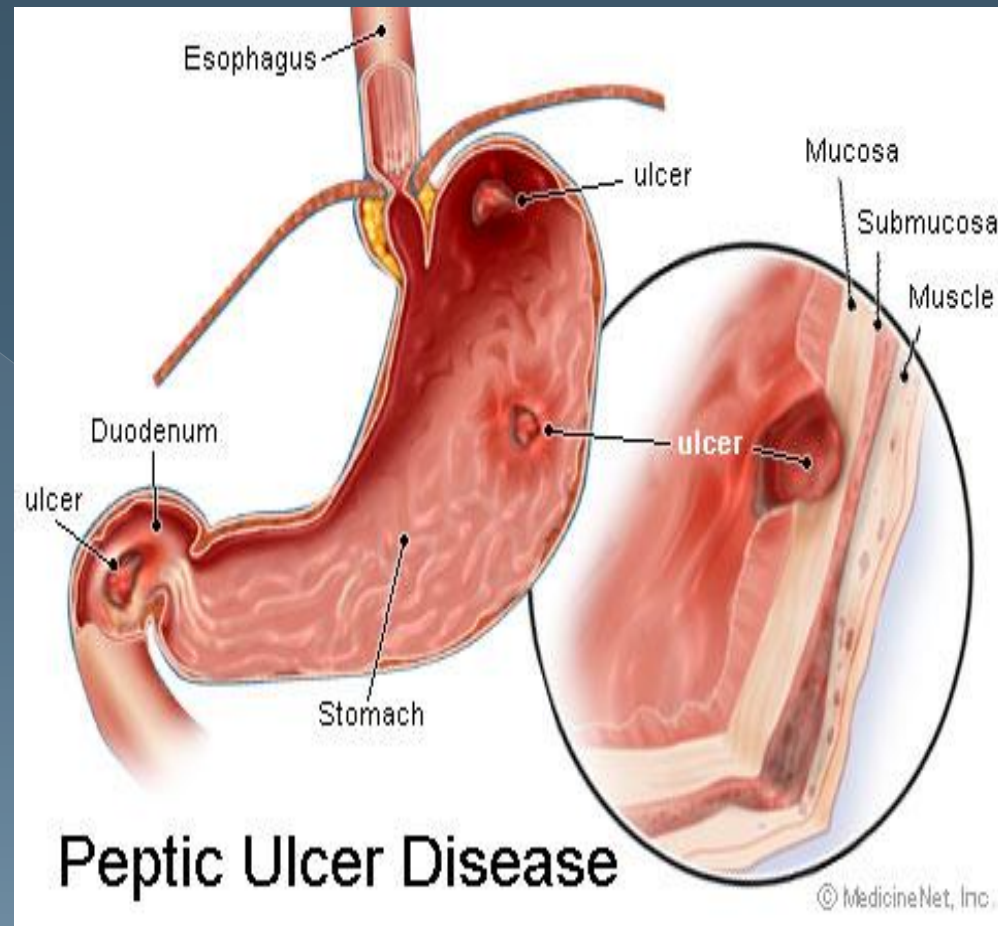
METAPLASIA INTESTINAL

- «mucosa gástrica se reemplaza por un epitelio que histológicamente recuerda la mucosa intestinal»
 - **Metaplasia intestinal completa**
 - > **Tipo I.** Células caliciformes : sialomucina y células absortivas ;no secretoras.
 - **Metaplasia intestinal incompleta**
 - > **Tipo II.** células caliciformes: sialomucina y ocasionalmente sulfomucina : Pocas células absortivas, células columnares secretoras de sialomucina ácida y neutra,
 - > **Tipo III.** células caliciformes :sialomucina y sulfomucina , Células columnares secretoras principalmente de sulfomucina . 42% CG 5 años
- Es solo un **marcador de severidad** de la cronicidad de gastritis
- Extensión y el tipo



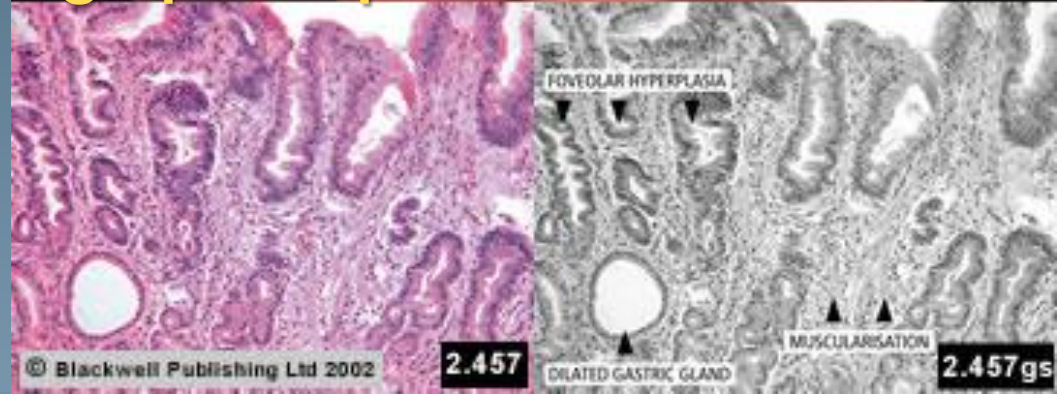
Enfermedad Ulcero Péptica

- **Úlcera gástrica** asociada a un mayor **riesgo** de cáncer gástrico (**8x**): $\text{Ph}\uparrow$
- **Úlcera duodenal** asociado a **reducción de 40%** del riesgo de cáncer gástrico: $\text{Ph}\downarrow$
Uso indiscriminado de IBPs!!!



Enfermedad Menetrier

- Gastropatía hipertrófica hipoproteínemica.
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida peso
- ↑ (TGF- α), hombre 30-60 años
- **El 15% de pacientes presentan cáncer gástrico**
- Reversión con tto. de HP?, CMV
- **Difícil determinar un riesgo por lo poco frecuente**



Scharschmidt BF: The natural history of hypertrophic gastritis (Menetrier's disease). Report of a case with 16 year follow-up and review of 120 cases from the literature. *Am J Med* 1977; 63:644-52.

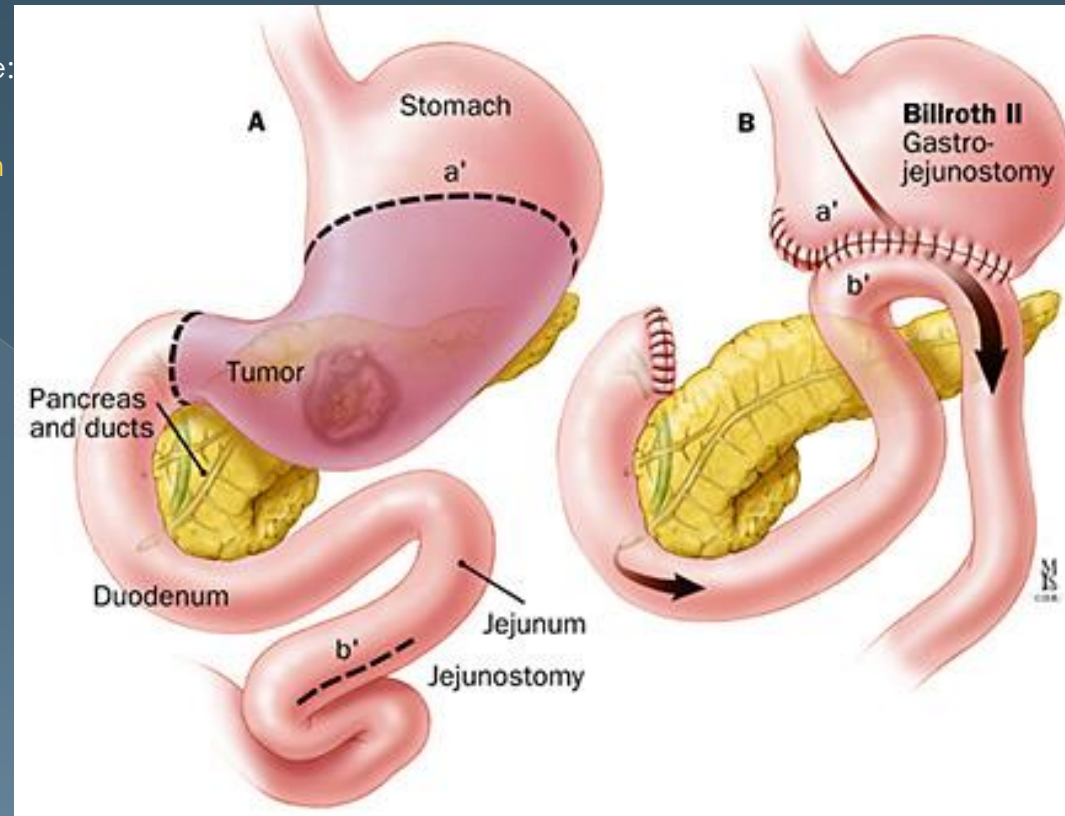
Wood MG, Bates C, Brown RC, Losowsky MS: Intramucosal carcinoma of the gastric antrum complicating Menetrier's disease. *J Clin Pathol* 1983; 36:1071-5.

⦿ Radiaciones y/o QT

- > National Research Council's BEIR V Committee: El estómago es sensible a energía ionizante
- > Se ha portado lesiones ADC, posterior a QT, en linfoma gástrico

⦿ Cirugía gástrica previa por lesión benigna: 15-20 años post-cirugía , riesgo 1,5-3 veces

- > **Billroth II fue 4 veces al de Billroth I**
- > Proximidad a la anastomosis ocurrió **en 42%**



METODOS DIAGNÓSTICOS DE PREVENCIÓN

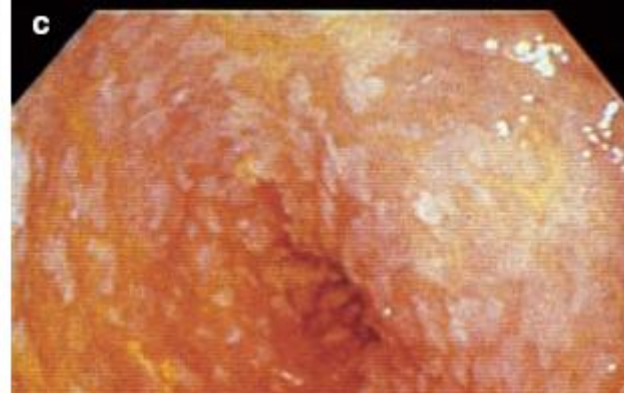
**Lesiones
Precancerosas**

Displasia
Pólipos gástricos

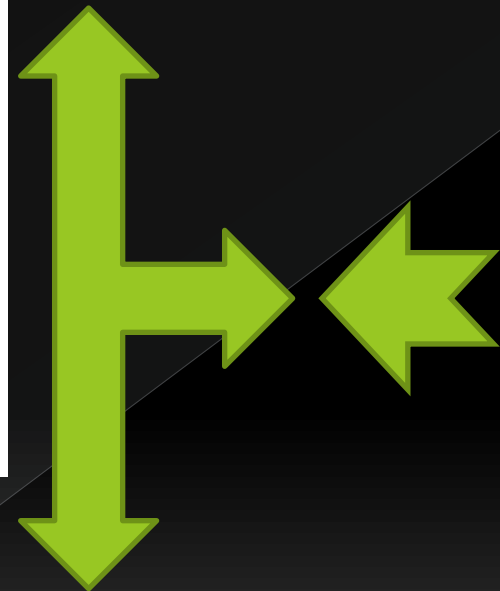
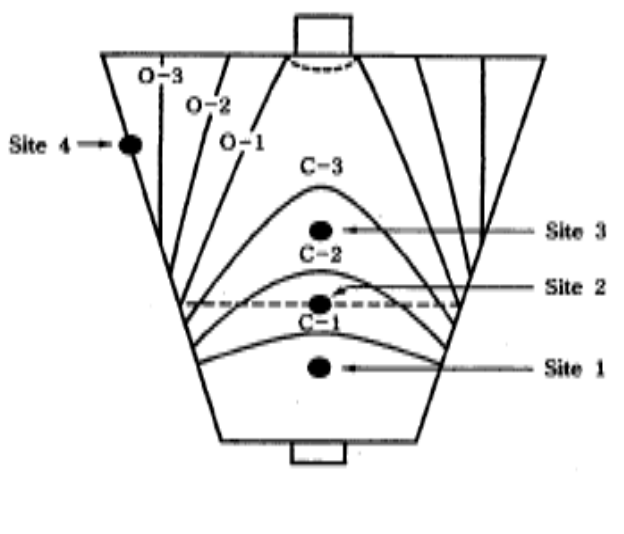
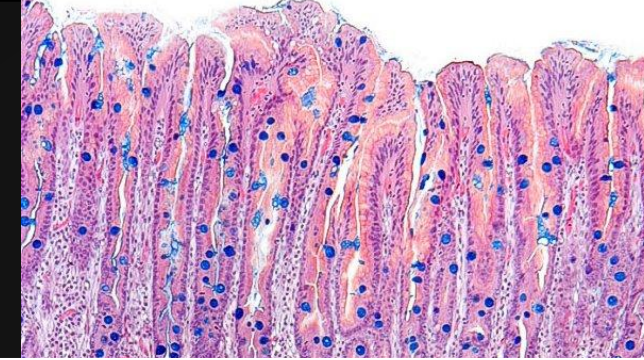
**Condiciones
Precancerosas**

Gastrectomía subtotal
Anemia perniciosa
Enfermedad de Menetrier
Úlcera gástrica crónica
Gastritis crónica atrófica
Metaplasia intestinal
Infección x H.P

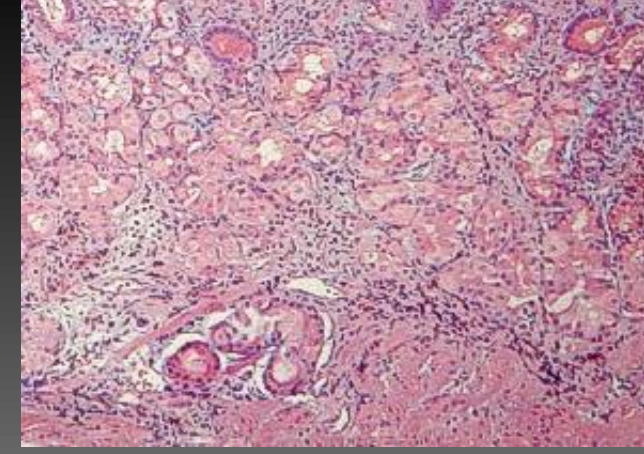
DESPISTAJE GRUPO POBLACIONAL



Mas simple!!



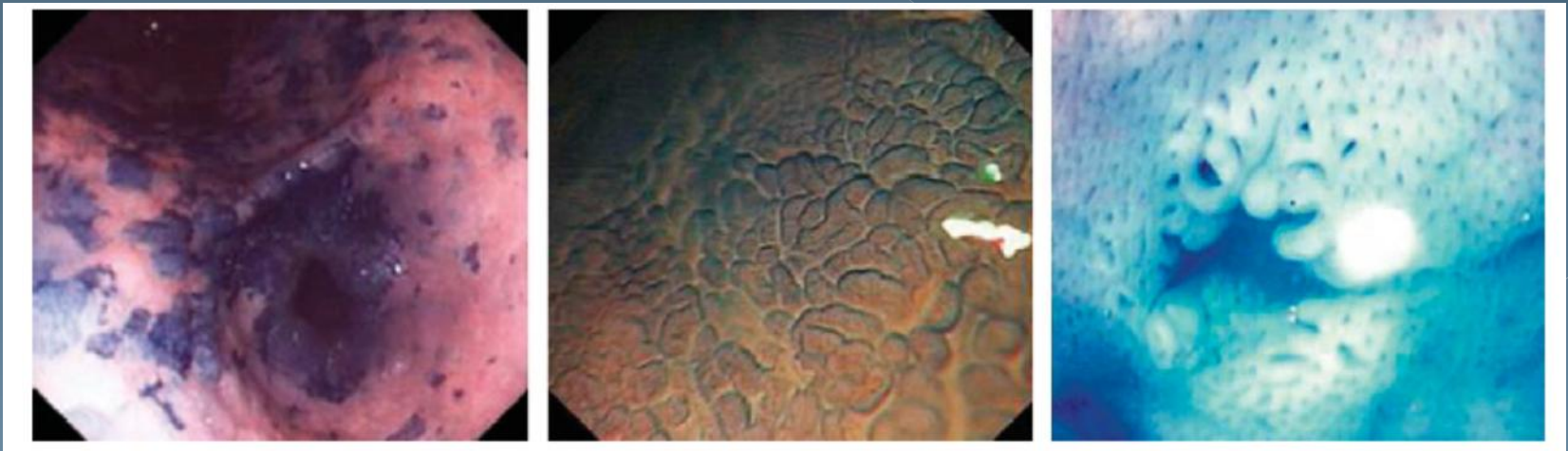
PUNTUACION DE ATROFIA		CUERPO			
		NO ATROFIA	ATROFIA LEVE	ATROFIA MODERADA	ATROFIA SEVERA
ANTRO	NO ATROFIA	ESTADIO 0	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO II
	ATROFIA LEVE	ESTADIO I	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
	ATROFIA MODERADA	ESTADIO II	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
	ATROFIA SEVERA	ESTADIO III	ESTADIO III	ESTADIO IV	ESTADIO IV



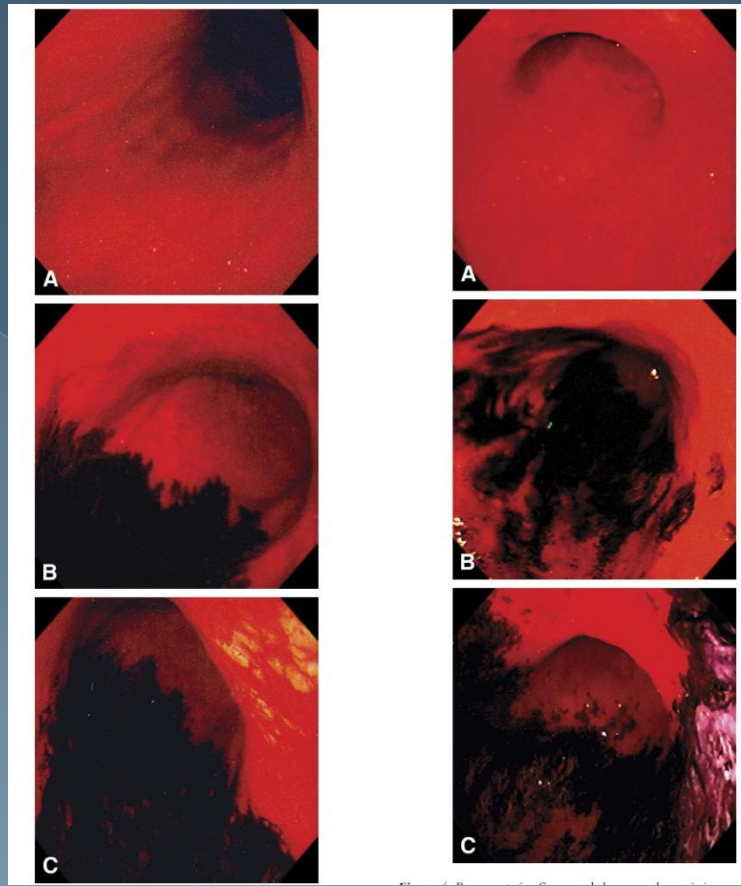
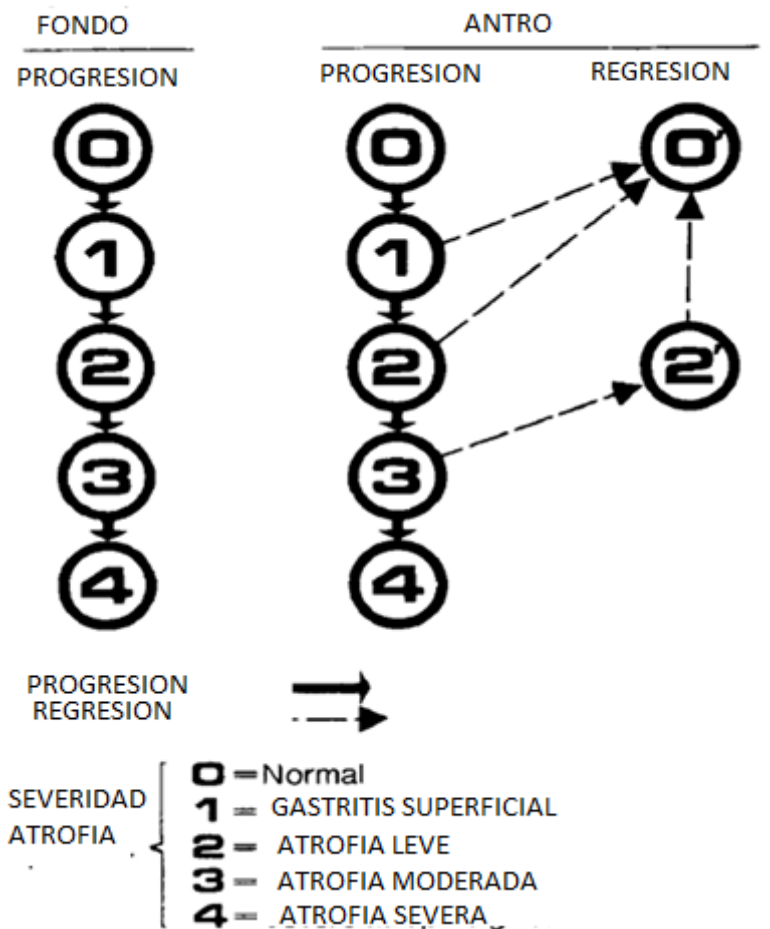
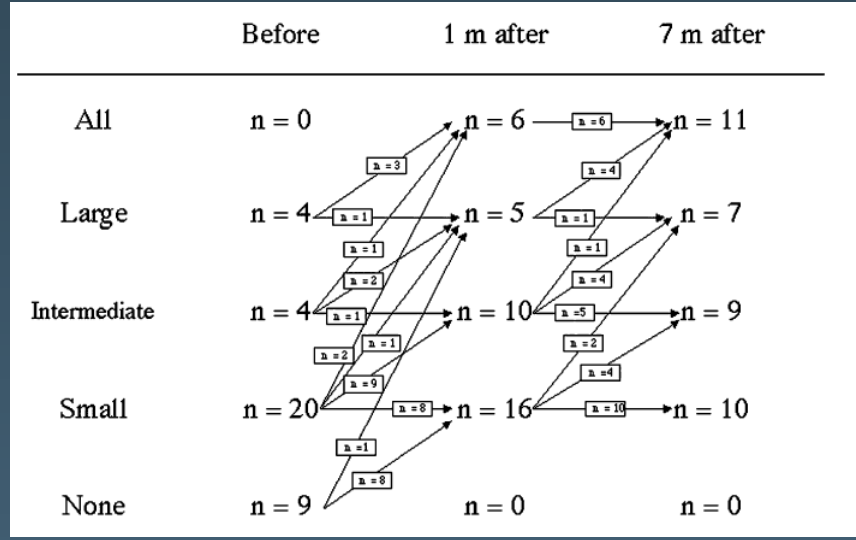
CONCORDANCIA ENDOSCOPICA HISTOLOGICA BASADA EN ATROFIA

METAPLASIA INTESTINAL: REDESCUBRIENDO: CROMOENDOSCOPIA AZUL METILENO

- Permite realizar una adecuada observación de la extensión de la metaplasia intestinal así como optimizar la toma de biopsias.



PARA QUE SIRVE SABER EL ESTADIO DE ATROFIA? TIENE TRATAMIENTO



DESPISTAJE INDIVIDUALIZADO Ó MASIVO

pólipos

Lesiones
Precancerosas

Condiciones
Precancerosas

Lesiones gástricas
cancerosas

Displasia
Pólipos gástricos

Gastrectomía subtotal
Anemia perniciosa
Enfermedad de Menetrier
Úlcera gástrica crónica
Gastritis crónica atrófica
Metaplasia intestinal
Infección x H.P

Cáncer gástrico temprano y avanzado

¿Quién está en riesgo?

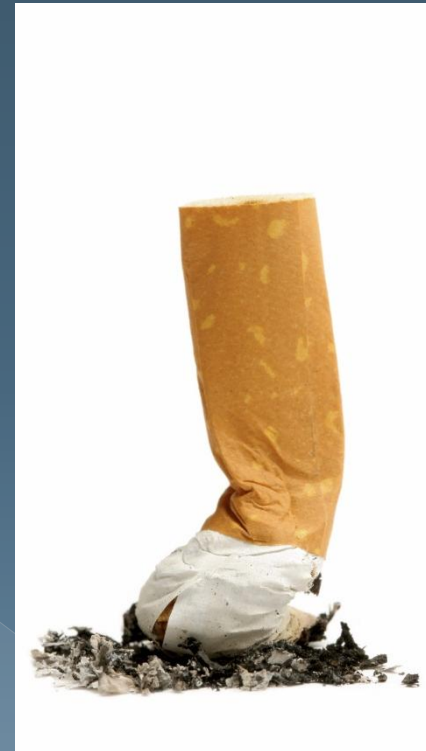
- Pacientes mayores con gastritis atrófica o anemia perniciosa.
- Adenomas gástricos esporádicos.
- Poliposis adenomatosa familiar.
- Cáncer de colon no polipósico hereditario.
- Inmigrante de población de alto riesgo de cáncer gástrico.

- Presencia de Condiciones precancerosas:
 - > Gastritis crónica atrófica
 - > Metaplasia intestinal
 - > Anemia perniciosa
 - > Pólipos adenomatosos gástricos
- Factores genéticos e historia familiar
- Síndrome de Li Fraumeni
- Grupo sanguíneo tipo A
- Factores ambientales

- Existe evidencia consistente de que la infección por *Helicobacter pylori* está asociada a tanto el inicio como la promoción de carcinoma de cuerpo y antro así como linfoma gástrico.
- La IAC clasifica a la infección por HP como causa de carcinoma gástrico no cardial y Linfoma MALT (carcinógeno humano tipo 1)

Intervenciones para la reducción del riesgo de Cáncer Gástrico

- Abandono del tabaco
- Existe evidencia sólida que demuestra que el tabaco está asociado al riesgo incrementado de cáncer gástrico.
- Riesgo relativo promedio (RR) en ex-fumadores de 1.2 y en fumadores de 1.6
- **Magnitude of Effect: A systematic review and meta-analysis showed a 60% increase in gastric cancer in male smokers and a 20% increase in gastric cancer in female smokers compared with nonsmokers.**



⦿ Erradicación de la infección por HP

- ⦿ Un meta análisis de 7 estudios randomizados realizados en áreas de alta prevalencia sugiere que el tratamiento de HP puede reducir el riesgo de cáncer gástrico (de 1.7% a 1.1%; RR=0.65; 95% IC, 0.43-0.98)
- ⦿ **Magnitude of Effect: Risk of cancer may be reduced; effect on cancer mortality is not known.**

Intervenciones con evidencia no claramente establecida en la reducción del riesgo de Cáncer Gástrico

◉ Dieta

- ◉ Exceso de sal en la dieta y déficit de ingesta de frutas y vegetales frescos están asociados con un aumento del riesgo de cáncer gástrico.
- ◉ Ingesta de Vitamina C en vegetales, frutas, cereales, carotenoides, compuestos allium, té verde están asociados a disminución del riesgo.

Consumo de carnes y Cáncer Gástrico

- Estudio de cohorte europeo mostró una asociación entre el cáncer gástrico y el consumo de carnes.
- Estudio EPIC 521,000 casos
- Seguimiento promedio de 6.5 años
- 330 casos de adenocarcinoma gástrico
- Asociación entre la ingesta total de carnes rojas y procesadas y cáncer no cardial.
- Cada 150g de aumento de ingesta de carne incrementaba el riesgo en 2.5 veces.

Gastric Cancer Subtype	Type of Risk Factor	Risk Increased	Risk Decreased
Noncardia gastric cancer	Environmental	High dietary salt Tobacco (OR: ~ 1.5) Age (peak: 50-70 yrs)	Eating fruits/vegetables (OR: ~ 0.7)
	Clinical	<i>H pylori</i> infection (OR: ~ 3.0)	Use of NSAIDs/aspirin
	Genetic	Immune regulatory SNPs	
Diffuse gastric cancer	Environmental	None specifically identified	
	Clinical	?	
	Genetic	<i>CDH1</i> mutation Family history (no <i>CDH1</i> mutation)	
Proximal gastric cancer	Environmental	Tobacco Alcohol	
	Clinical	Obesity/high BMI GERD	
	Genetic	None specifically identified	

13. Shah MA, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8:437-447.

Recomendaciones

1. No exceso de calorías.
2. Vegetales diarios, incluidos crucíferos y allium.
3. 4 o mas porciones de fruta al día.
4. Fibra en la dieta.
5. No azucares o harina refinada.
6. Limitar las carnes rojas.
7. Exposición al sol.
8. Incluir alimentos ricos en antioxidantes.
9. Evitar el consumo de alimentos ahumados o cocidos directamente al fuego.
10. Evitar el uso de sal como condimento.

Endoscope

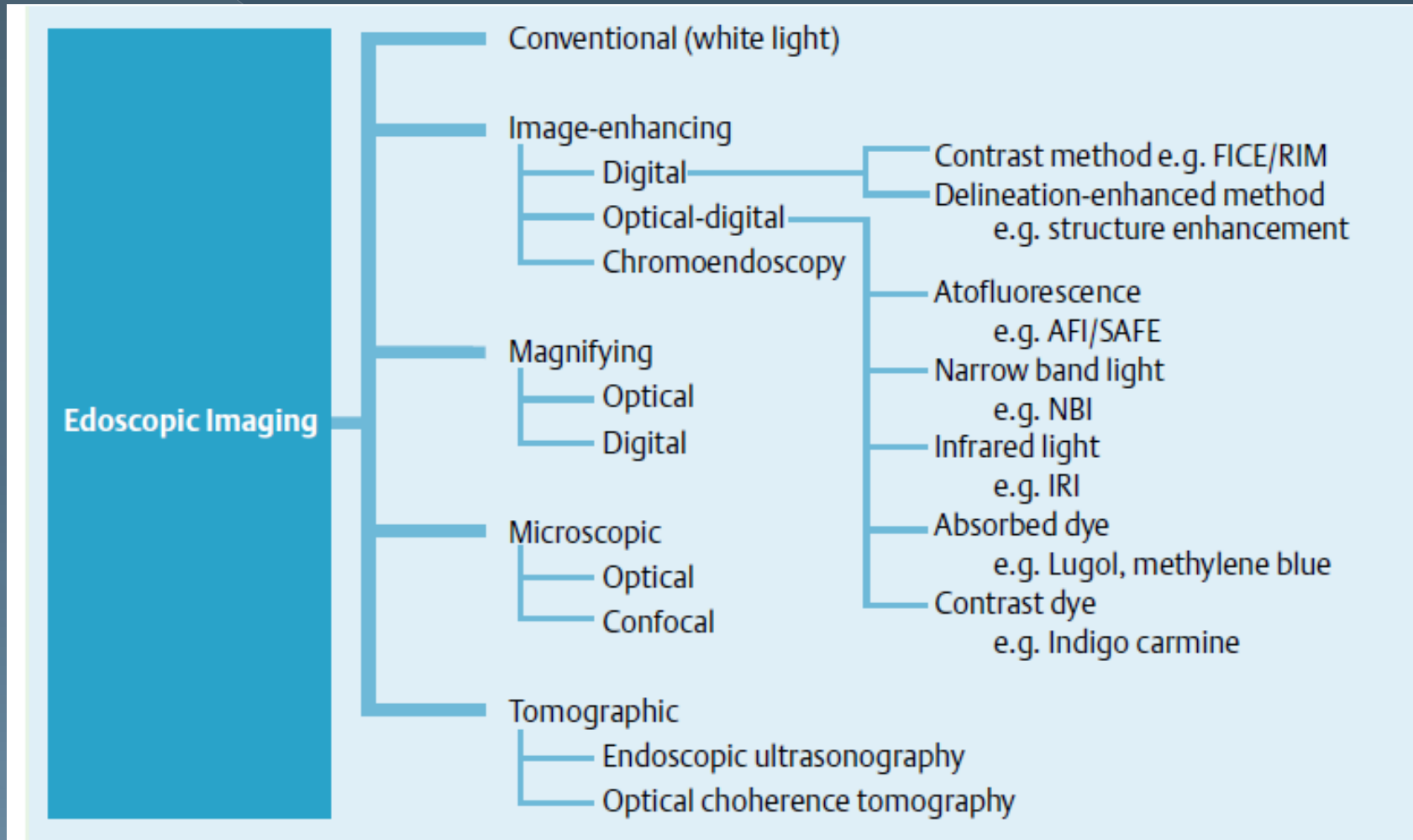
Esophagus

Stomach



Realización de Endoscopia digestiva alta en grupos de riesgo

Evolución de la video endoscopia



Conclusiones

- Incidencia alta en el Perú
- 1er cáncer para ambos sexo en el Perú
- Etiología Multifactorial: HP , Genético, F. ambientales, Cambios Precancerosos
- Requiere un despistaje Poblacional a Grupos de riesgo: Diagnostico Precoz

GRACIAS