



FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Diagnóstico y Tratamiento Endoscópico del Cáncer Digestivo Temprano

**Buenos Aires
1999**

Diagnóstico y Tratamiento Endoscópico del Cáncer Digestivo Temprano





FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Diagnóstico y Tratamiento Endoscópico del Cáncer Digestivo Temprano

Actas del Simposio Internacional
organizado por la
Fundación Alberto J. Roemmers
el día 26 de mayo de 1999
en el Aula Magna de la
Academia Nacional de Medicina

Editor
Dr. Manuel Luis Martí

Buenos Aires
1999

Libro de edición argentina de distribución gratuita.

Es propiedad.

Derechos reservados.

©, por la Fundación Alberto J. Roemmers.

Buenos Aires, Argentina.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723.

Impreso en Argentina.

Printed in Argentina.

Este libro se termino de imprimir
en La Prensa Médica Argentina S.R.L.
Junin 845 • Capital Federal

INDICE

Introducción	13
Tendencias recientes en epidemiología y tratamiento del cáncer esofágico <i>Dr. René Lambert</i>	17
Diagnóstico endoscópico y tratamiento del cáncer esofágico temprano <i>Dr. Charles J. Lightdale</i>	37
Selección de un tratamiento para el cáncer gástrico temprano <i>Dres. Takao Takekoshi y Korichi Koizumi</i>	55
Tipo y sitio de las lesiones gástricas precancerosas ¿cómo identificarlas? <i>Dr. Pentti Sipponen</i>	87
Diagnóstico de patrón-crypta (pitt pattern) del tumor colorrectal mediante colonoscopia de magnificación <i>Dr. Shin-ei Kudo</i>	95

FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Creada por
Doña Candelaria N. Wolter de Roemmers e hijos
en el año 1975

Presidente
Dr. Horacio H. Rubio

Vice-Presidente
Dr. Enrique E. Müller

Secretario
Dr. Manuel Luis Martí

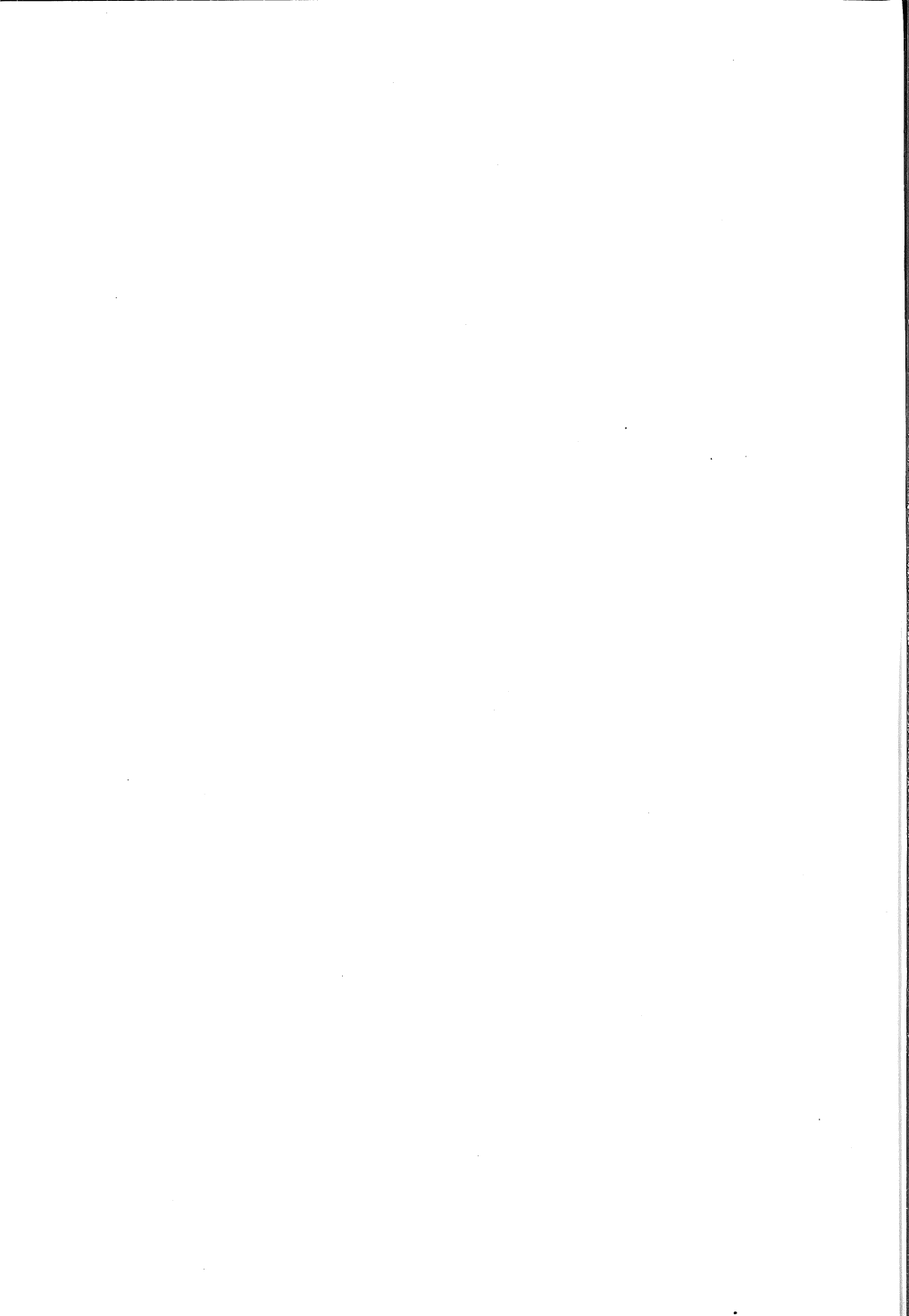
Vocales
Dr. Julio A. Bellomo
Dr. Rodolfo F. Hess
Dr. Miguel de Tezanos Pinto

Fiscalizador
Dr. Eduardo L. Billinghamurst

Fiscalizador suplente
Dr. Carlos Montero



Alberto J. Roemmers
1890 - 1974



Simposio Internacional sobre Diagnóstico y Tratamiento Endoscópico del Cáncer Digestivo Temprano

Presidente

Dr. Horacio H. Rubio

Invitados Extranjeros

Dr. Shin-ei Kudo

Jefe del Departamento de Cirugía
Jefe del Departamento de Gastroenterología
Akita Red Cross Hospital
Akita, Japón

Dr. René Lambert

Profesor de la Facultad de Medicina de Lyon
Ex presidente de la European Laser Association,
la Société Française d'Endoscopie Digestive
y la Société Nationale Française de Gastroenterologie.
Ex director del Hospital E. Herriot
Lyon, Francia

Charles J. Lightdale

Profesor de Clínica Médica

Director de Gastroenterología Clínica

College of Physicians and Surgeons of Columbia University

The Presbyterian Hospital

New York, U.S.A.

Dr. Pentti Sipponen

Profesor del Departamento de Patología

Jorvi Hospital

Espoo, Finlandia

Dr. Takao Takekoshi

Jefe de la Sección Endoscopia y

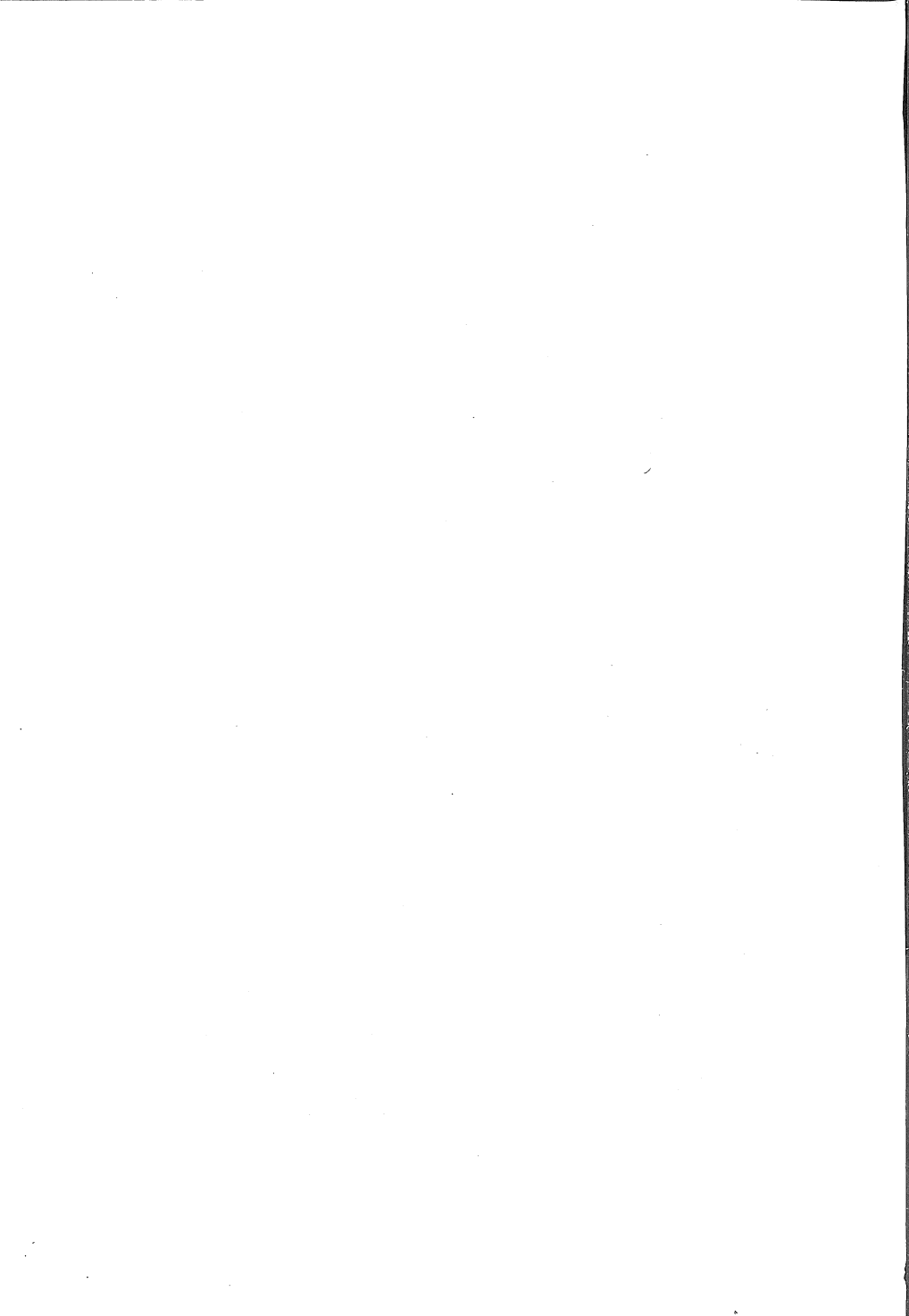
Jefe Asociado de la División de Medicina Interna

Cancer Institute Hospital

Tokio, Japón



Una vista del Simposio

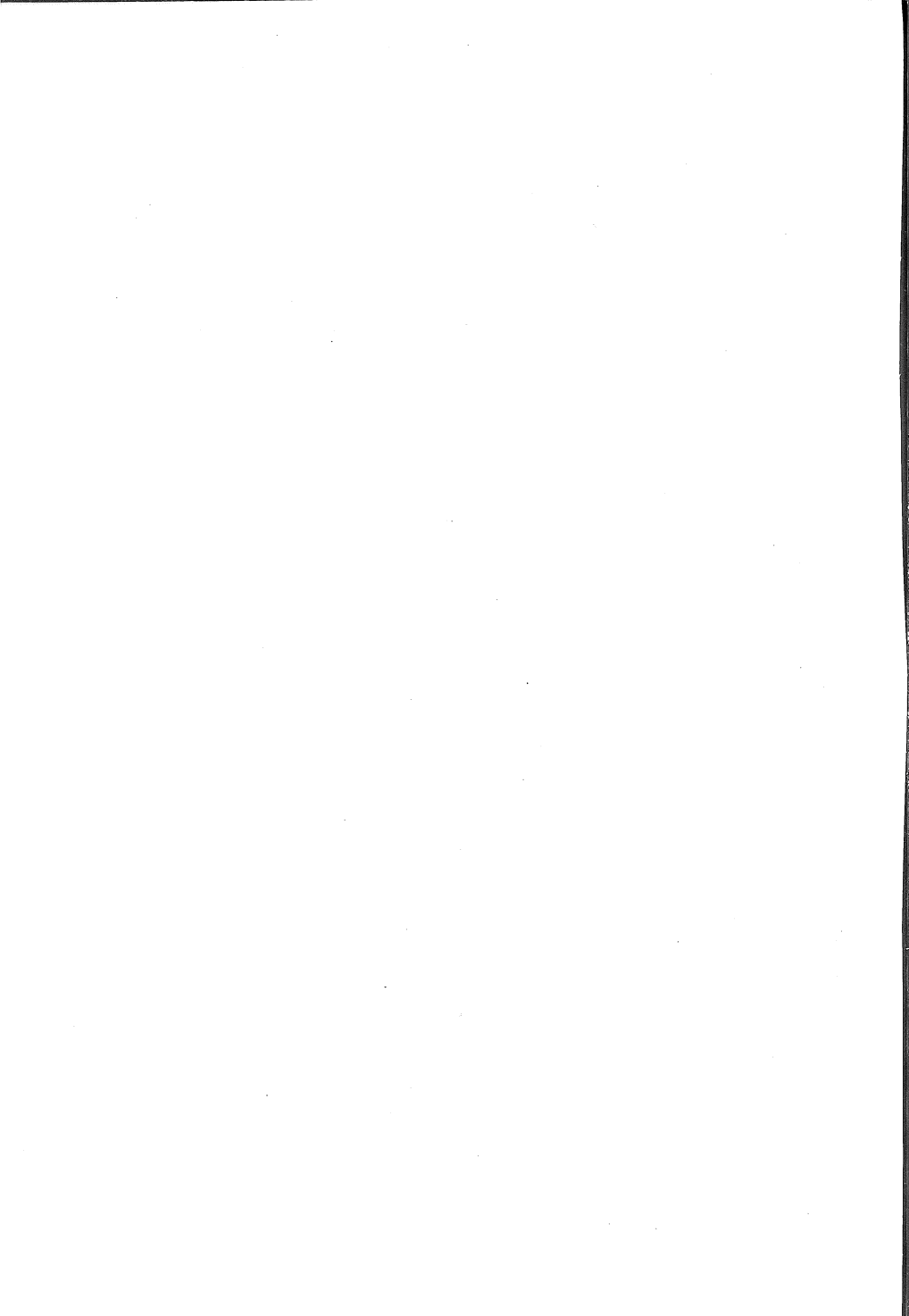


Introducción





El Dr. Horacio H. Rubio inaugurando el Simposio



El 26 de mayo de 1999, la Fundación Alberto J. Roemmers organizó en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires un Simposio Internacional sobre Diagnóstico y Tratamiento Endoscópico del Cáncer Digestivo Temprano.

El tema es de rigurosa actualidad y los diagnósticos y los tratamientos efectuados por la vía endoscópica han permitido una modificación sustancial del pronóstico de estas enfermedades.

En nuestro país la Gastroenterología es una de las especialidades médicas de mayor desarrollo profesional y la Endoscopía Digestiva ha contado siempre con especialistas de muy alto nivel.

El Simposio fue presidido por el Dr. Horacio H. Rubio, gastroenterólogo de nota, Presidente de la Fundación Alberto J. Roemmers y Presidente Honorario de la Sociedad Internacional de Endoscopía Digestiva y estuvieron invitados como conferencistas las figuras de mayor relieve en la especialidad a nivel mundial.

De Japón, concurrieron los doctores Shin-ei Kudo y Takao Takekoshi; de Francia, el Dr. René Lambert; de los Estados Uni-

dos, el Dr. Charles J. Lightdale, y de Finlandia, el Dr. Pentti Sipponen. Todos ellos son reconocidos internacionalmente como los especialistas de mayor predicamento dentro de su campo.

Las sesiones, que se desarrollaron por la mañana y la tarde, fueron seguidas con atención por un nutrido y seleccionado público, que intervino en forma activa en la discusión posterior a cada Conferencia.

Al día siguiente, los invitados extranjeros tuvieron un encuentro más informal, aunque más técnico, con un grupo numeroso de endoscopistas de nuestro país.

La reunión fue de gran utilidad para todos los concurrentes que pudieron acercarse a las más novedosas técnicas en materia de Endoscopía Digestiva.

Tendencias recientes en la epidemiología y el manejo del cáncer esofágico

René Lambert

Profesor de la Facultad de Medicina de Lyon
Ex presidente de la European Laser Association,
la Société Française d'Endoscopie Digestive
y la Société Nationale Française de Gastroenterologie.
Ex director del Hospital E. Herriot
Lyon Francia



Dr. René Lambert

PATOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de esófago es el sexto cáncer más común en el mundo; su distribución geográfica presenta amplias variaciones. Se incluyen dos tumores diferentes. Sólo un pequeño porcentaje permanece sin clasificar (tumor no diferenciado).

- El cáncer escamocelular, que es aún el tipo más común, se presenta en el epitelio escamoso normal, sobre la membrana basal y separado de la mucosa muscular por una capa superficial de lámina propia. La mucosa está aislada de la muscular propia por medio de otra capa, la submucosa. En los países occidentales, la enfermedad se asocia con el consumo de alcohol y tabaco. La alta incidencia existente en la región asiática y en Sudáfrica se relaciona con otros factores nutricionales. Las tendencias en el tiempo de la incidencia de cáncer muestran variaciones limitadas con una tendencia general a la disminución.

- El adenocarcinoma se localiza en el tercio inferior del esófago. Desde comienzos de la década del '70, las tasas aumentan rápidamente en América y Europa, donde el adenocarcinoma de

esófago representa del 30 al 40% de los casos; en la región asiática, el porcentaje es aún pequeño. Los datos provenientes de Western Midland Registry, en los cuales se comparan 2 períodos (77-81 y 62-66), revelan un aumento significativo de la tasa de incidencia anual de cáncer esofágico (4,11 frente a 3,44 por cada 100.000 personas), lo cual contrasta con una disminución del cáncer de estómago (15,30 frente a 19,22). Esta variación de la incidencia afecta el adenocarcinoma localizado en el esófago adosado a la columna vertebral o en el cardias gástrico. En realidad, no existe una diferencia de corte claro entre ambos tumores. La etiología del adenocarcinoma de esófago se asocia con el reflujo gastroesofágico y con la esofagitis ulcerosa.

ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES

En el sistema de clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC - *International Union Against Cancer*-) y la Comisión Conjunta Americana sobre Cáncer (AJCC - *American Joint Committee on Cancer* -), el tumor primario se clasifica desde el punto de vista de la profundidad de invasión de T1 a T4. La agrupación en estadios incluye la invasión de los ganglios linfáticos y la metástasis distante. Los mismos parámetros se aplican a la neoplasia escamocelular y glandular. Por lo general, el riesgo de ganglios linfáticos malignos es muy bajo en el cáncer superficial o cáncer "temprano" (invasión limitada a la mucosa o a la submucosa) y alto en el cáncer no superficial o cáncer "avanzado" (extensión a la muscular propia o a la adventicia). Sin embargo, en el

caso del cáncer escamocelular de esófago, la definición de “temprano” (T1, NO, MO) es más restrictiva. El riesgo de extensión a los ganglios linfáticos sólo es insignificante en el cáncer de intramucosa, con tres etapas sucesivas:

- En el cáncer intraepitelial la membrana basal está intacta; las reacciones inmunoquímicas son muy sensibles para detectar su ruptura. Se considera displasia severa el cáncer intraepitelial, a menudo en pacientes con cáncer de esófago multicéntrico. Los focos de cáncer diminutos detectados en cortes seriales en asociación con un tumor grande son, por lo general, intraepiteliales.
- En el cáncer microinvasor, el tumor invade la lámina propia.
- En el cáncer de transmucosa, el tumor se extiende a la mucosa muscular.

El riesgo de invasión de los ganglios linfáticos, claramente nulo para el cáncer intraepitelial, es todavía muy bajo en el cáncer microinvasor o en el cáncer de transmucosa.

La extensión a la submucosa se clasifica como cáncer “avanzado”: se halla metástasis de los ganglios linfáticos en el 30 al 50% de los casos, y la invasión vascular es más frecuente.

La relación entre el cáncer de submucosa y el cáncer de mucosa es de aproximadamente 3; el cáncer superficial sólo representa el 15%, y el cáncer de intramucosa representa el 5% de los casos o menos. La mayoría de los tumores se encuentran en el estadio de

no superficiales (85% de las 508 muestras resecaadas). En el cáncer avanzado, con frecuencia se halla metástasis de esófago intramural.

El adenocarcinoma del esófago adosado a la columna vertebral aparece justo debajo de la unión epitelial y se puede desarrollar en lengüetas cortas de metaplasia en el cardias gástrico. El cáncer de intramucosa no se divide en subgrupos, y la definición de cáncer "temprano" está restringida a la extensión a la mucosa. En efecto, las metástasis de los ganglios linfáticos no son poco comunes en el cáncer de submucosa, por ejemplo, de los 11 casos clasificados como cáncer de submucosa T1, 2 tenían metástasis en los ganglios linfáticos y 4 presentaban invasión vascular.

PRONÓSTICO GLOBAL DEL CÁNCER ESOFÁGICO

En la mayoría de los registros poblacionales no se separa el cáncer escamocelular del adenocarcinoma, y con el tiempo el cáncer de cardias gástrico puede estar asociado. Las cifras se expresan en forma de tasa de incidencia anual por cada 100.000 personas en relación con una población de edad estandarizada, lo cual permite comparaciones geográficas. Las tasas de mortalidad también se expresan por cada 100.000 habitantes. La Tasa de Sobrevida de 5 años con frecuencia se estandariza como específica de la enfermedad y representa la tasa de mortalidad neta por cáncer de esófago. Esta tasa de sobrevida relativa de 5 años es un índice favorable teórico, útil en comparaciones entre las poblaciones o los paí-

ses. El tiempo de sobrevida mediano no se aplica a los estudios epidemiológicos. Por otra parte, este índice de pronóstico, más realista y pesimista, es significativo para el comportamiento clínico de un grupo de pacientes sometidos a tratamiento. El tiempo de sobrevida mediano se expresa, por lo general, en meses o días.

Desde hace mucho tiempo, la tasa de sobrevida relativa de 5 años fue inferior al 10% y no mejoró en forma significativa con el tratamiento. Sin embargo, datos recientes sugieren una mejoría; esta tendencia es evidente en el estudio norteamericano SEER de 9 registros durante el período 1974 a 1988: la tasa de sobrevida relativa de 5 años casi se duplicó en 15 años. Una variación comparable ocurrió en Australia y en Europa. La variación es aún más marcada para la tasa de sobrevida relativa de 1 año y 2 años en los EE.UU. y en Europa. Al comparar la sobrevida del cáncer esofágico y del cáncer gástrico en los registros norteamericanos del SEER entre 1973 y 1989, las cifras aumentan para ambos tumores, pero la incidencia anual y la tasa de mortalidad sólo disminuyen para el cáncer gástrico. En consecuencia, el beneficio potencial del tratamiento aún parece limitado para el cáncer esofágico.

PRONÓSTICO DE ACUERDO CON LAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Las Tasas de Sobrevida se han analizado para la cirugía, la radioterapia, los procedimientos endoscópicos paliativos o la ausencia de tratamiento, en áreas geográficas limitadas. Un estudio llevado a

cabo en los EE.UU. se basó en un período de 30 años de datos recogidos en el Massachussets General Hospital. Otro estudio se condujo en Inglaterra en un registro de la población de Nottingham: la tasa de sobrevida de 2 años es ligeramente superior en el USA Hospital Registry (13%) que en el British Population Registry (8%). En ambos estudios, las cifras son mayores en los pacientes que se sometieron a resección quirúrgica: 38% (EE.UU.) y 19% (Inglaterra). En un estudio basado en una población similar, conducido en Francia con 716 pacientes en el período 1984-88, se estimó que la tasa de sobrevida de 5 años fue del 6%.

La sobrevida posterior a la esofagectomía por cáncer esofágico es considerada como la referencia y se ha revisado en forma extensiva. Se publican cifras homogéneas provenientes de unidades quirúrgicas seleccionadas, que señalan, por supuesto, un mejoramiento del pronóstico. No obstante, el tiempo de sobrevida mediano no supera los 25 meses en la mayoría de los estudios. La tasa de sobrevida de 5 años posterior a la esofagectomía trantórica o transhiatal es de alrededor del 20 al 25%. Se observan cifras similares en series recientes de adenocarcinoma de esófago o cardias gástrico (excluido el esófago). El beneficio curativo de la cirugía sólo afecta al pequeño grupo de tumores superficiales T1, tal como lo ilustran las series japonesas o incluso las europeas. La tasa de sobrevida relativa de 5 años en el cáncer de intramucosa es de aproximadamente el 100%. Se presentan cifras menores (45% al 60%) en el cáncer "avanzado" de submucosa, donde la metástasis en los ganglios linfáticos ejerce un impacto negativo sobre la sobrevida.

TENDENCIAS A LO LARGO DEL TIEMPO EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO

En la década del '70, el manejo del cáncer de esófago se reducía a las siguientes alternativas:

- con operación en unos pocos, la cirugía se calificaba como la opción de curación,
- sin operación en el grupo más grande, donde los recursos se limitaban a paliar la disfagia en la monoterapia, con una calidad de vida pobre y una sobrevida breve.

En la década del '90, el pronóstico general de la enfermedad es aún pobre, pero el espectro de procedimientos terapéuticos disponibles es mucho mayor, la calidad de vida posterior al tratamiento es mejor, y se cuestiona la preeminencia de la cirugía. Los procedimientos endoscópicos para aliviar la disfagia todavía desempeñan un papel importante, pero el grupo más grande de pacientes es derivado al tratamiento concurrente de quimioterapia y radioterapia, es decir tratamiento sistémico más tratamiento regional. La cirugía puede proponerse o no como complemento. Unos pocos pacientes con tumores pequeños son tratados y curados por medio de tumorectomía, ya sea por cirugía, o bien por endoscopia.

EL ESTADIO TEMPRANO DEL CÁNCER ESOFÁGICO

Raras veces el cáncer esofágico se detecta en el estadio I. La relación está, por lo general, debajo del 10% en la mayoría de las

series clínicas. Además, el cáncer de intramucosa (cáncer temprano) representa un tercio de este grupo. La morfología del cáncer escamocelular superficial plano todavía se conoce poco en el mundo occidental: su superficie varía de pequeña a muy grande y puede ser pluricéntrico o multicéntrico. Las leves alteraciones del alivio se clasifican en la sociedad japonesa como tipo 0 para las enfermedades esofágicas, con los siguientes subtipos: - I: polipoide, II: plano con las variantes de elevado (a), completamente plano (b), deprimido (c), -III: ulcerado; esto también se aplica a la displasia. En el adenocarcinoma del esófago adosado a la columna vertebral, el patrón anormal se halla distal respecto de la unión de ambos epitelios, y los tipos elevados con un patrón nodular o vellosos son más frecuentes que las áreas deprimidas. El cáncer esofágico temprano no está acompañado de la disfagia persistente; la mayoría de los casos se detecta por endoscopia en un protocolo de localización o búsqueda activa de casos. Esto significa una exploración muy cuidadosa y completa de la mucosa esofágica en personas con riesgo de contraer la enfermedad: la endoscopia es asistida por comoscopia, y se requiere ultrasonografía endoscópica para clasificar con mayor seguridad el tumor como superficial (uT1) o no (uT2).

ENDOTERAPIA CURATIVA EN EL CÁNCER TEMPRANO

Bajo la influencia de la escuela japonesa, se ha recomendado la erradicación endoscópica de tumores esofágicos cuando la superficie es pequeña (3 cm de límite superior) con un patrón elevado

o plano, y si se confirmó uTI en la sonografía endoscópica. Los criterios, estrictos cuando el procedimiento se propone en pacientes operables, son más flexibles cuando el estado de salud se ve alterado por la edad o enfermedades asociadas. El método es la resección de tejido con un cordón metálico, o bien la destrucción del tejido con electrocoagulación con láser e incluso con la inyección de agentes citotóxicos. En teoría, se debería dar preferencia a la resección endoscópica con una muestra disponible para el examen patológico, pero la destrucción directa del tumor es más fácil de realizar.

- La **biopsia en tira** con una cubierta o una tapa terminal en el tubo combina la aspiración de la mucosa y la inyección de la submucosa con solución salina. La indicación electiva es un área neoplásica pequeña (10 x 20 mm) y bien delimitada; la muestra operatoria controla la integridad de la resección. El procedimiento no es costoso, pero requiere de entrenamiento, y existe morbilidad asociada con algunas complicaciones severas tales como hemorragia o perforación.

- La **fotoablación láser con Nd:YAG**, ya sea sola o para completar una biopsia en tiras, se realiza con facilidad, pero las indicaciones se restringen a los tumores polipoides con implantación sésil.

- La **terapia fotodinámica**, un método elegante y fácil, requiere de algunos conocimientos sobre agentes de fotosensibilización y de instrumentación costosa. Las indicaciones electivas conciernen a áreas neoplásicas planas y grandes, poco delimitadas (más de 20 mm).

TRATAMIENTO CONCURRENTES DE QUIMIOTERAPIA Y RADIACIÓN

La tendencia actual es la administración concurrente de radiación y quimioterapia; estos últimos agentes actúan como sensibilizadores de la radiación. Entre las asociaciones dobles o triples de drogas, la asociación 5-FU-cisplatino demostró tener la mejor relación seguridad/eficacia. Datos recientes hacen referencia a un nuevo y prometedor derivado del taxol, el paclitaxel, con tasas de respuesta similares en el adenocarcinoma y en el cáncer escamocelular. En el protocolo multimodal, las sesiones de radiación se realizan a menudo con un procedimiento dividido en 3 sesiones de Gy o con un procedimiento acelerado-fraccionado de 3 semanas (1,5 a 2 Gy, dos veces por día). El efecto del tratamiento concurrente de radiación y quimioterapia se evidenció en algunos ensayos distribuidos al azar. El único ensayo con una dosis suficiente de quimioterapia sistemática es el RTOG 8501 diseñado por Herskovic con 4 procedimientos de 5-FU-cisplatino y 50 Gy de radiación frente a 64 Gy de radiación solamente, muestra una clara mejoría de la supervivencia. Grupos como RTOG, SWOG y ECOG en los EE.UU. o EORTC en Europa condujeron una cantidad de ensayos multicéntricos, distribuidos al azar, para comparar la quimiorradiación prequirúrgica frente a la cirugía sola en el manejo del cáncer esofágico. La conclusión inicial a favor de la asociación deriva del sesgo de los controles históricos. En realidad, no se observan diferencias en los resultados de los dos grupos de la mayoría de los ensayos distribuidos al azar.

EL TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER AVANZADO

A pesar de la falta de adecuación de la metodología, la acumulación de datos sugiere que no hay mucha diferencia entre el tratamiento quirúrgico o no quirúrgico del cáncer avanzado. Hoy en día, existe la tendencia de seleccionar la opción quirúrgica sola o un protocolo multimodal no quirúrgico, por lo menos en el cáncer escamocelular. Existe la necesidad de conducir un ensayo distribuido al azar en el grupo más grande (estadio III) de pacientes operables con cáncer avanzado en comparación con los pacientes tratados con cirugía solamente o con dosis completa de quimiorradiación no quirúrgica. No obstante, el diseño de este ensayo se opone a la tendencia espontánea de asignar a los pacientes con una mejor condición para la cirugía; además, la morfología del tumor (polipoide o estenótico) debería desempeñar un papel principal en el ensayo. Entretanto, los resultados de un estudio prospectivo sin distribución al azar, llevado a cabo por el Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) desde 1984 en 373 casos revelan una tasa de supervivencia de 5 años similar en el grupo tratado con el protocolo de quimiorradiación no quirúrgica (25,5%) y en el grupo tratado con el protocolo combinado de quimiorradiación + cirugía (23,8%).

PALIACIÓN DE LA DISFAGIA EN EL CÁNCER AVANZADO

Los procedimientos endoscópicos tienen como objetivo el alivio de la disfagia. Este síntoma principal se deberá evaluar siempre con una escala de 5 puntos, desde 0 (sin disfagia) hasta 4 (disfagia total). Los dos procedimientos principales de paliación de la disfagia, "debulking luminal" e intubación del lumen estenosado, se asocian con frecuencia a la dilación. La gastrostomía, habitualmente un procedimiento endoscópico, es la alternativa en caso de fracaso, es decir, cuando el tumor está localizado en el esfínter esofágico superior, o bien, cuando la anorexia predomina sobre la disfagia.

El alivio quirúrgico de la disfagia surge de una "bypass" o de la resección: se han descrito diferentes tipos de "by-pass", y la resección se considera paliativa si se deja en el lugar un elemento macroscópico del tumor. Los resultados de ambos tipos de cirugía ("bypass" y exéresis paliativa) son pobres, y el tiempo de supervivencia mediano es inferior a los 12 meses. Esta es la razón por la cual ahora se prefiere la paliación endoscópica a la cirugía paliativa.

La radiación sola es efectiva para aliviar la disfagia; en la paliación se propone un procedimiento de 30 a 40 Gy. La respuesta del tumor se obtiene tanto en el cáncer escamocelular como en el adenocarcinoma. La elevada tasa (70-80%) de respuesta del tumor (y el consiguiente alivio de la disfagia) a la radiación sola está bien documentada; sin embargo, la respuesta es por lo general

incompleta, y la tasa de recurrencia es muy alta. En la actualidad, el foco está concentrado en el uso concurrente de quimioterapia y radiación para aliviar la disfagia. La quimioterapia sola en la paliación se propone con otra prioridad: el control de la extensión sistémica y la metástasis distante.

LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO DEPENDE DE LA ESTADIFICACIÓN

Existe una amplia aceptación de que los dos tipos de tumores esofágicos, el cáncer escamocelular y el adenocarcinoma, se deberían manejar con opciones similares. La cirugía aún se considera un tratamiento de elección para los casos menos avanzados (estadios I y II), si son operables. En los pacientes con una enfermedad más avanzada, pero aún localizada y resecables (estadio III con T3), ninguno de los tratamientos (quirúrgico o no quirúrgico) demostró ser superior. Finalmente, los pacientes con tumores no resecables (estadio III con T4 y estadio IV) se incluyen claramente en los protocolos no quirúrgicos.

Un tercio de pacientes con cáncer asofágico son operables, es decir, su condición es enteramente compatible con la cirugía y la resecabilidad. La mayoría se clasifican como estadio II y estadio III, con una pequeña cantidad de estadio I. No todos estos pacientes se operan y la decisión confirmada de realizar cirugía depende de las instalaciones locales de radiación y quimioterapia por un lado, la cirugía por el otro. Ante la ausencia de una demostración sóli-

da de la superioridad de un protocolo, queda imprecisión sobre la decisión del tratamiento. Si la indicación quirúrgica está confirmada, el cáncer escamocelular se trata por medio de esofagectomía subtotal; el adenocarcinoma del esófago adosado a la columna vertebral, mediante esofagectomía subtotal y gastrectomía proximal, en tanto el adenocarcinoma de cardias se trata con esofagectomía distal más gastrectomía total.

Dos tercios de los pacientes con cáncer esofágico son no operables; la mayoría de ellos presentan cáncer avanzado en estadio II ó III, y un grupo pequeño está en estadio I. Con frecuencia, el manejo se realiza con un objetivo paliativo más que curativo, donde los procedimientos endoscópicos desempeñan un papel principal. Sin embargo, éstos deberían combinarse con la quimioterapia y la radiación.

En el cáncer esofágico en estadio I (T1, NO, MO), el grupo de tumores pequeños y potencialmente curables (alrededor del 15% de los casos), el objetivo de curación del tratamiento se confirma, por lo general, por medio de buenos resultados. El tratamiento endoscópico está justificado si se cumplen las indicaciones electivas, es decir, el patrón de cáncer de intramucosa, en tanto se prefiere la cirugía para el cáncer de submucosa. En pacientes operables, la resección quirúrgica es aún el estándar en ausencia de contraindicación; no existe justificación para un protocolo neoadyuvante. Las cifras de supervivencia globales son las mejor y más documentadas en la bibliografía sobre cáncer esofágico. Cuando el tumor es pequeño (2 cm de diámetro) y se halla en

estadio uT1, la destrucción endoscópica o la resección sola son una alternativa aceptable: cada vez más datos respaldan este procedimiento. En pacientes no operables, la mejor opción es el tratamiento endoscópico, y no hay una base sólida para usar la terapia de radiación, donde la tasa de recurrencia es muy alta. La alternativa sería no realizar ningún tratamiento.

En el cáncer esofágico de estadio II (T1, N+ ó T2 NO ó +, MO), el tumor es potencialmente resecable, y la diferencia se basa en la presencia o ausencia de ganglios linfáticos malignos macroscópicos. En pacientes operables, el manejo se realiza con un objetivo de curación; sin embargo, el objetivo puede ser paliativo, y los procedimientos por intervenciones endoscópicas son útiles durante el seguimiento. Como ocurre en el estadio I, no existe justificación para realizar un protocolo neoadyuvante, por lo menos en el cáncer escamocelular. Por lo tanto, se propone efectuar esofagectomía sola. En pacientes no operables, se propone un protocolo no quirúrgico con quimioterapia y radiación concurrentes junto con la contribución de procedimientos endoscópicos.

En el cáncer esofágico de estadio III (T3 ó T4, N O ó +, MO), la resecabilidad es posible en la mayoría de los casos T3 e imposible en la mayoría de los T4. En realidad, este es el grupo más grande de pacientes a manejar. En pacientes operables (T3), el objetivo de la cirugía es a menudo paliativo, y la esofagectomía es un procedimiento excelente para el alivio de la disfagia. Con frecuencia, se requiere endoscopia durante el seguimiento. Se ha

propuesto esofagectomía sola; el protocolo de quimiorradiación no quirúrgico alcanza resultados similares. En la elección entre cirugía y un protocolo no quirúrgico, la morfología del tumor es importante. A favor del protocolo no quirúrgico está el patrón polipoide del tumor con una implantación estrecha, con una longitud del tumor superior a los 8 cm, y la presencia de múltiples y grandes ganglios linfáticos malignos. A favor de la cirugía se halla la estrechez severa de un tumor infiltrante y periférico, y la corta longitud del tumor. Los pacientes inoperables con un nivel de rendimiento conveniente (puntaje de la escala de Kamovsky superior a 50) ingresan en el protocolo con tratamiento concurrente de quimioterapia y radiación. Un pequeño porcentaje de estos pacientes presenta una respuesta completa del tumor, con biopsias negativas en el sitio del tumor. Sin embargo, se presentan recurrencias locales o mediastínicas tardías. La dilación endoscópica, la fotoablación con láser y el uso de stent sólo cumplen una función a pedido. En los tumores T4 con extensión confirmada en el árbol bronquial, se usa en primer lugar quimioterapia sola; la radiación se propone más tarde, si hay una respuesta significativa de la pared bronquial. En los tumores de estadio IV con metástasis distante y disfgia leve, el tratamiento se restringe a la quimioterapia solamente.

En el cáncer esofágico de estadio IV (cualquier tumor T ó N, M+), no todos los pacientes con metástasis distante tienen una estrechez maligna, y el tumor primario puede ser pequeño. No se considera la cirugía, y el manejo se realiza con un objetivo paliativo en dos direcciones:

- alivio de la disfagia, si existe, con la ayuda de todos los procedimientos endoscópicos,
- reducción del tumor en el campo regional y a distancia de la metástasis. Esta es la razón por la cual la quimioterapia es el elemento principal del tratamiento. La radioterapia concurrente centrada en el tumor primario sólo se propone en pacientes con una estrechez esofágica maligna sintomática.

Diagnóstico Endoscópico y Tratamiento del Cáncer Esofágico Temprano

Charles J. Lightdale, M.D.

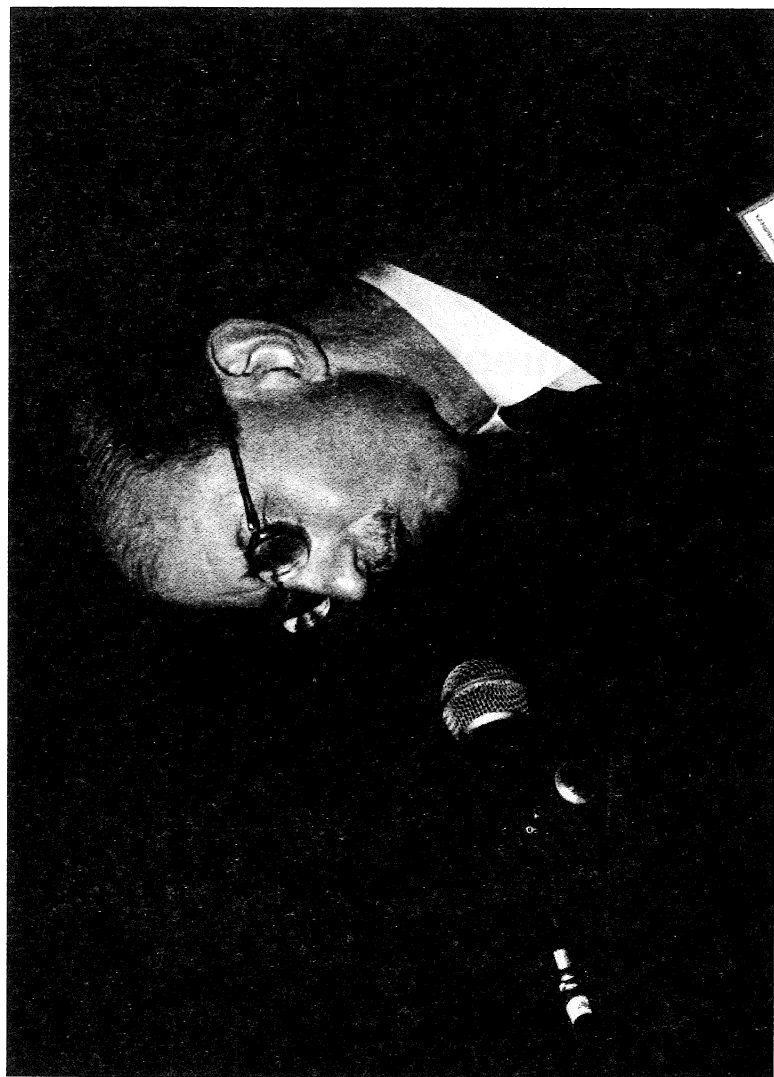
Profesor de Clínica Médica

Director de Gastroenterología Clínica

College of Physicians and Surgeons of Columbia University

The Presbyterian Hospital

New York, U.S.A.



Dr. Charles J. Lightdale

INTRODUCCIÓN

El manejo del cáncer esofágico presenta algunos de los mayores desafíos para la práctica actual de la gastroenterología. Altamente curable en los estadios más tempranos, el cáncer esofágico es tratable pero habitualmente fatal en estadios más avanzados. Existe, por lo tanto, un altísimo interés en los métodos de prevención y de diagnóstico temprano. Debido a que el resultado está fuertemente asociado con el estadio, se ha puesto un nuevo énfasis en la estadificación clínica del cáncer esofágico antes de considerar la aplicación de alternativas de tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe una notable variación geográfica en la incidencia del cáncer esofágico. Por ejemplo, en Linxian, China, se presentan nuevos casos con una tasa anual de 130 por cada 100.000 habitantes. Por otra parte, los Estados Unidos representan en general un área de incidencia relativamente baja con una tasa anual inferior a 10 por cada 100.000 habitantes. La mortalidad anual de 11.200

habitantes de los Estados Unidos se aproxima a la tasa de incidencia, lo cual acentúa la creciente letalidad de la enfermedad.

Otro fenómeno epidemiológico sorprendente que involucra subtipos de cáncer esofágico tuvo lugar en los Estados Unidos y en otros países de occidente durante las últimas dos décadas. En la década de los '70, alrededor del 90% de los cánceres esofágicos eran del tipo escamocelular determinado mediante examen patológico. Desde entonces, los adenocarcinomas aumentaron de modo sorprendente, y en la actualidad representan alrededor del 50% de los nuevos casos. Los adenocarcinomas del cardias gástrico aumentaron en forma paralela a los adenocarcinomas del esófago distal, lo cual indica que este fenómeno no puede explicarse por diferencias en la clasificación o comprobación. La incidencia del cáncer esofágico escamocelular y del adenocarcinoma de estómago distal se mantuvo estable o incluso disminuyó durante este período. Se estima que alrededor de 1/3 de los 23.500 nuevos casos de cáncer gástrico registrados en los Estados Unidos en 1996 se originaron en el cardias. Estas son tendencias alarmantes. Una evaluación reciente demostró que el adenocarcinoma de esófago aumentaba con una tasa de aceleración mayor que la de cualquier otro tipo de cáncer en los Estados Unidos. El adenocarcinoma de esófago distal y el adenocarcinoma de cardias gástrico a menudo no se pueden separar claramente desde el punto de vista patológico, comparten probablemente una etiología común y presentan cuestiones de manejo casi idénticas.

FACTORES DE RIESGO

Existe una clara relación entre el cáncer escamocelular de esófago y el uso de tabaco y alcohol. Existe, asimismo, una asociación definida con el cáncer de cabeza y cuello y con múltiples cánceres del tracto aerodigestivo superior, probablemente debido a que estos tipos de cáncer se relacionan también con el uso abusivo de tabaco y de alcohol. Existen riesgos a largo plazo asociados con inflamación crónica y estasis, como ocurre en estricturas secundarias a heridas cáusticas. El riesgo asociado con acalasia no es concluyente. El mayor riesgo se relaciona con tilosis, una rara enfermedad hereditaria dominante. El único factor de riesgo confirmado de adenocarcinoma es la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) y el esófago de Barrett. En los estudios, se ha dividido la opinión de si el tabaquismo, el consumo de alcohol o la obesidad aumentan el riesgo de adenocarcinoma esofágico.

DIAGNÓSTICO

Los cánceres tempranos del esófago son, por lo general, asintomáticos, aunque a veces se pueden presentar lesiones ulceradas con evidencia de sangrado gastrointestinal, tal como melena, o éstas se pueden hallar durante el estudio médico completo para detectar sangrado gastrointestinal oculto o anemia por deficiencia de hierro. Los cánceres en estadio avanzado también pueden provocar sangrado, pero más comúnmente se presentan con disfagia.

El diagnóstico del cáncer esofágico se realiza con endoscopia y

biopsia o por medio de radiografía de contraste con bario seguida de endoscopia y biopsia. La endoscopia es el método de preferencia para el diagnóstico del cáncer temprano, ya que se pueden efectuar biopsias de áreas pequeñas de anormalidad para establecer un diagnóstico de los tejidos. La radiografía de contraste con aire y bario puede detectar ciertas pequeñas lesiones, pero éstas siempre requieren de una ulterior evaluación con endoscopia y biopsia.

EXAMEN DE SELECCIÓN Y VIGILANCIA

El examen de selección comprende el análisis de grandes grupos de población, asintomáticos pero con alto riesgo de desarrollar una enfermedad. En los Estados Unidos, mientras el carcinoma de esófago y el de cardias gástrico aumentan en incidencia, el número absoluto de casos sigue siendo demasiado reducido para considerar el examen del público general. No es así en las áreas de alto riesgo, como en el norte de China, donde se examinaron poblaciones para detectar cáncer de esófago mediante las técnicas de citología abrasiva de balón. Con este método, el individuo examinado debe tragar un balón desinflado cubierto con una red, el balón se infla y luego se retira. El material citológico retenido en la red se extiende sobre portaobjetos, se colorea y se examina por microscopia óptica para hallar evidencia de células displásicas o malignas. Las pruebas positivas conducen a endoscopia y biopsia.

El examen dirigido a grupos con alto riesgo de cáncer esofágico se llevó a cabo en los Estados Unidos, pero todavía no ha demostrado un valor comprobado. La citología abrasiva de balón se aplicó a pacientes con antecedentes de alto consumo de alcohol y tabaco, pero dio como resultado muchos casos falso negativos y falso positivos. La endoscopia combinada con coloración de Lugol con yodo de la mucosa esofágica se utilizó en tales grupos de pacientes para ayudar en la detección de áreas de displasia y cáncer temprano. El yodo de Lugol, cuando se rocía sobre la mucosa esofágica durante la endoscopia, colorea el glucógeno del epitelio escamoso normal de un color amarronado oscuro. Las áreas anormales no se colorean, y se distinguen fácilmente para la biopsia. El procedimiento es rápido y de costo reducido y ha resultado efectivo en la detección de displasia y cáncer temprano escamocelular que no se evidencia con un examen estándar. Parece razonable efectuar un análisis más profundo de este método relativamente sencillo en pacientes de alto riesgo.

Con el aumento de la incidencia de adenocarcinoma, algunos gastroenterólogos han sugerido examinar a los pacientes de mayor riesgo. Como el esófago de Barrett es secundario al reflujo gastroesofágico crónico, hay quienes creen que los pacientes con síntomas persistentes, en particular, los hombres blancos de mediana edad de más alto riesgo, deberían ser examinados. La endoscopia, la mejor manera de efectuar un diagnóstico del esófago de Barrett, fue aprobada para estos pacientes. Sin embargo, millones de norteamericanos se quejan de reflujo gastroesofágico crónico. Tal estrategia podría resultar significativa en pacientes indivi-

duales, pero debido al costo de la endoscopia, podría no resultar económica. Se consideró el uso de citología de balón en pacientes con reflujo, pero este método todavía no ha demostrado ser efectivo.

Se utiliza el término vigilancia para describir el examen periódico de pacientes individuales con alto riesgo de la enfermedad. La vigilancia de pacientes con esófago de Barrett para detectar el desarrollo de displasia y de adenocarcinoma con endoscopia periódica se practica y se recomienda ampliamente, pero su valor todavía no ha sido demostrado. La citometría de flujo, los biomarcadores moleculares en material de biopsia, la espectroscopia de fluorescencia inducida por láser y la tomografía de coherencia óptica ofrecen la posibilidad de aumentar la exactitud de la vigilancia endoscópica en el futuro.

ESTADIFICACIÓN

La Comisión Conjunta Americana sobre Cáncer (AJCC -*American Joint Committee on Cancer*-) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC -*International Union Against Cancer*-) establecieron clasificaciones de la estadificación fundamentalmente idénticas para el cáncer esofágico. La estadificación se basa únicamente en el sistema TNM, que define el grado anatómico de la enfermedad. T es la profundidad de invasión del cáncer primario, N ganglios linfáticos regionales especificados y M metástasis distante. Los sistemas de clasificación japonesa se centraron en el cáncer tem-

prano. en el sistema de estadificación AJCC/UICC, el cáncer T1 abarca la mucosa o la submucosas. En la clasificación japonesa, T1 se divide en T1 m (limitado a la mucosa) y T1 sm (invasión de la submucosa). Estas categorías se dividieron además en m1, m2, m3, sm1, sm2 y sm3. El carcinoma *in situ*, Tis y el cáncer esofágico temprano m1 representan esencialmente la misma entidad patológica. En el esófago de Barrett, las displasia de alto grado y el carcinoma *in situ* también son los mismos.

La estadificación clínica comienza con un examen físico completo, el cual se centra en sitios con tendencia a metástasis, incluidos los ganglios linfáticos supraclaviculares, el hígado y los pulmones. los análisis de sangre pueden suministrar una clave de posibles metástasis de hígado, y las radiografías de tórax ayudarán a identificar enfermedad pulmonar y del mediastino. Sin embargo, las pruebas más críticas de estadificación clínica comprenden métodos de imagen modernos, fundamentalmente la tomografía computarizada (TC) y la ultrasonografía endoscópica (EUS).

La EUS utiliza transductores de ultrasonido de alta frecuencia dentro del lumen esofágico para mostrar imágenes detalladas de la pared con corretalos histológicos. La EUS a 7,5 MHz o 12 MHz da una imagen de 5 capas de la pared esofágica y estructuras cercanas al esófago. En las frecuencias de ultrasonido habituales de 7,5 MHz, se pueden representar estructuras de hasta alrededor de 5 cm del esófago. Las frecuencias mayores representan imágenes más detalladas, pero con un campo aún más limitado. La gran ventaja de la EUS para la estadificación es la capacidad de repre-

sentar distintas capas de pared esofágica: la primera capa corresponde al eco límite y a la mucosa superficial, la segunda capa a la mucosa (incluida la mucosa muscular) la tercera capa a la submucosa, la cuarta capa a la muscularis propria y la quinta capa a la túnica adventicia. El cáncer esofágico primario se representa habitualmente como una ruptura hipoeoica de las capas de la pared.

La EUS superó en forma uniforme a la TC para la estadificación local y regional del cáncer esofágico, en particular para la estadificación del cáncer temprano. Ni siquiera los nuevos escáners de mayor rapidez y la TC helical representan la pared esofágica como una serie de capas. Actualmente, la IRM (Imagen por Resonancia Magnética) no parece agregar demasiado a la TC avanzada en la estadificación del cancer esofágico. Se demostró que la estadificación de la profundidad de la invasión del tumor (T) sobre la base del espesor de la pared y del contorno está abierta a errores frecuentes. Con la TC, el cáncer T1 no se puede distinguir del T2.

Los ganglios linfáticos mayores de 10 mm de diámetro en la TC se consideran, por lo general, metastáticos. Se han utilizado mediciones similares para evaluar ganglios linfáticos con la EUS, pero los criterios adicionales de malignidad son los ganglios uniformemente hipoeoicos, claramente diferenciados de la grasa circundante y redondeados. Los ganglios benignos, en particular en el mediastino, pueden ser mayores de 10 mm, pero son a menudo alargados con áreas corticales y medulares distintivas, más hiperecoicos con bordes menos claros. Estos son criterios subjetivos y con tendencia a un mayor error de diagnóstico que la pro-

fundidad de invasión del tumor. La citología por aspiración con aguja fina guiada por EUS puede ayudar a mejorar la especificidad en este aspecto.

Sobre la base de los datos acumulados, la exactitud de la EUS para la estadificación de la profundidad de invasión del tumor (T) es del 85%, en comparación con la patología quirúrgica, y para la estadificación de las metástasis de ganglios linfáticos regionales (N) la exactitud es del 75%. La exactitud inferior de N se relaciona con la dificultad para distinguir los ganglios benignos de los malignos.

El ultrasonido endoscópico, por lo general, no es útil para estadificar metástasis distantes (M) excepto para ganglios linfáticos del eje celíaco. Como la estadificación regional tiene poca importancia si existen metástasis distantes, se recomienda como prueba inicial de estadificación el barrido por TC. Si el resultado de la TC es negativo para metástasis, se deberá efectuar una EUS. La combinación de TC y EUS tiene una exactitud de Estadio global en el rango del 85%, significativamente más exacta en comparación con la patología quirúrgica que la TC por sí sola.

TRATAMIENTO

A continuación de la estadificación clínica intensiva descripta anteriormente, el cáncer esofágico de Estadio Tis, I y IIA tiene tasas de curación elevadas con cirugía únicamente, y se trata habitualmente con intención curativa por medio de resección quirúr-

gica. Casi todos los pacientes con carcinoma *in situ* o displasia de alto grado son curables, mientras que aquéllos con cáncer de estadio temprano, sin metástasis de los ganglios linfáticos (I y IIA), tienen probabilidades de curación en el rango del 80% con cirugía. Si la metástasis de los ganglios linfáticos ocurrió con anterioridad a la cirugía, la tasa de cura quirúrgica disminuye notablemente. La probabilidad de metástasis ganglionar aumenta con la profundidad de penetración del tumor. Con el cáncer limitado a la mucosa (T1m), la probabilidad de metástasis ganglionar es del 10% o menor. Sin embargo, con invasión de la submucosa (T1sm), la tasa de metástasis ganglionar aumenta al rango del 30% al 50% (Estadio IIB), y las tasas de curación con cirugía solamente disminuyen bruscamente al rango del 10%.

No existe actualmente ninguna indicación para agregar radioterapia o quimioterapia al manejo quirúrgico del cáncer de estadio temprano (I, IIA). En pacientes con cáncer de estadio temprano, demasiado enfermos como para someterse a cirugía o que rechazan una operación, existen numerosas series pequeñas que indican que los tratamientos guiados por endoscopia pueden ser curativos. La mucosectomía endoscópica resulta ventajosa para suministrar una muestra histológica con el fin de evaluar los márgenes de resección. La mucosectomía se efectúa habitualmente con un cauterizador. Los mejoramientos recientes incluyen el levantamiento de la mucosa por medio de inyección por vía submucosa de solución salina u otro líquido ("biopsia de tira") y el levantamiento de la mucosa con succión endoscópica con una ligadura de banda variceal o un sobretubo ranurado. Los tumores

superficiales también se pueden destruir con métodos térmicos, tales como la electrocauterización, la coagulación plasmática con argón y el láser Nd:YAG. El tratamiento fotodinámico con compuestos de porfirina para sensibilizar el tumor a la luz láser de baja potencia fue extremadamente exitoso en la ablación del cáncer esofágico superficial, que se convierte en una indicación importante para este nuevo tratamiento. La radioterapia o aun la radioterapia y la quimioterapia combinadas se han utilizado por separado o con tratamiento endoscópico para el cáncer esofágico superficial, pero existen datos escasos en esta área y efectos colaterales significativos.

CONCLUSIONES

Deberán realizarse todos los esfuerzos posibles para prevenir el cáncer esofágico o para detectarlo en un estadio temprano curable con tratamiento y vigilancia apropiados de los pacientes de alto riesgo. La rápida aceleración de la tasa de adenocarcinoma de esófago distal en los Estados Unidos y en los países occidentales, justifica la vigilancia en pacientes con metaplasia de Barrett. La endoscopia con biopsia es el método primario para el diagnóstico del cáncer esofágico. La estadificación anatómica más exacta del cáncer esofágico se logra con una combinación de TC y ultrasonografía endoscópica. el tratamiento orientado al estadio ofrece un enfoque racional del manejo del cáncer esofágico. El cáncer de estadio temprano se cura habitualmente con resección quirúrgica. En pacientes con enfermedad limitada a la mucosa, quienes tienen

alto riesgo quirúrgico o rechazan la esofagectomía, la resección endoscópica de la mucosa o el tratamiento de ablación de la mucosa ofrecen un abordaje curativo mínimamente invasor.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

Lightdale CJ. Practice guidelines: esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 20-29.

Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9.

Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105: 40-50.

Jacob P, Kahrilas PJ, Desai T, et al. Natural history and significance of esophageal squamous cell dysplasia. *Cancer* 1990; 65: 2731-9.

Sugimachi K, Kitamura K, Baba K. et al. Endoscopic diagnosis of early carcinoma of the esophagus using Lugol's solution. *Gastrointestinal Endosc* 1992; 38: 657-661.

Sampliner RE, Barrett's esophagus: practice guidelines. *AM J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-32.

Souza RF, Meltzer SJ. The molecular basis for carcinogenesis in metaplastic columnar-lined esophagus. *Gastroenterology Clinics of North America* 1997; 26: 583-97.

Panjehpour M, Okverholt B, Vo-Dinh T, et al. Endoscopic fluorescence detection of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1996; 111: 93-101.

Botet JF, Lightdale CJ. Endoscopic sonography of the upper gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 63-8.

Rösch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 1995; 5: 537-547.

Chang, KJ, Katz KD, Durbin TE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 694-9.

Makuuchi H. Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer. *Digestive Endoscopy* 1996; 8: 175-9.

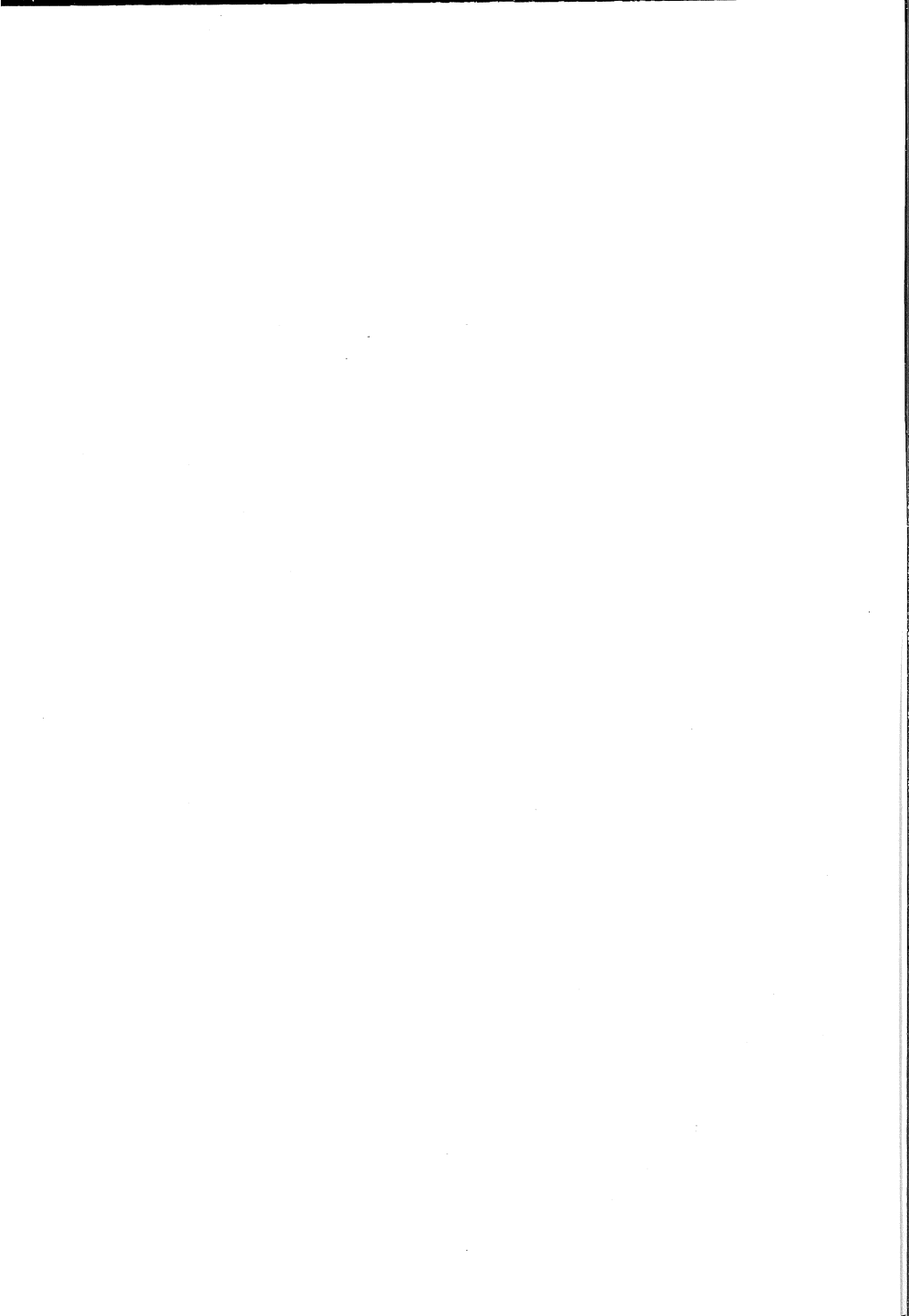
Inoue H, Takeshita K, Hori H, et al. Endoscopic mucosal resection with a capfitted panendoscope for esophagus, stomach and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 59-61.

Fleischer DE, Wang GQ, Dawsey S, et al. Tissue band ligation followed by snare resection (band and share): a new technique for tissue acquisition in the esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 68-72.

Sibile A, Lambert R, Souquet J-C, et al. Long term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 337-44.

Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 1-7.

Gossner L, Stolte M, Sroka R, et al. Photodynamic ablation of high grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology* 1998; 114: 448-55.



Selección de un Tratamiento para el Cáncer Gástrico Temprano

Takao Takekoshi, M.D., Ph.D.

Director del Departamento de Endoscopia

Cancer Institute Hospital, Tokio, Japón

Koichi Koizumi, M.D.

Departamento de Medicina Interna

Director Asistente del Departamento de Endoscopia

Cancer Institute Hospital, Tokio, Japón



Dr. Takao Takekoshi

Antes de comenzar mi disertación, me gustaría expresar mi profundo agradecimiento al Profesor Rubio por brindarme la oportunidad de poder dirigirme a ustedes hoy. Además, deseo extender mi agradecimiento al presidente por su presentación. (Primera diapositiva)

El tema de esta disertación es "Selección de un Método de Tratamiento para el Cáncer Gástrico Temprano". Como el tema es muy extenso, me sentí algo azorado en cuanto a qué era conveniente presentar. En lo que concierne al tratamiento del cáncer gástrico temprano, se dan por sentado los procedimientos quirúrgicos. (Diapositiva 2)

Existen varios métodos para el tratamiento del cáncer gástrico temprano, cuya selección se realiza después de comprender cabalmente las características del cáncer mismo y las ventajas de cada método de tratamiento. (Diapositiva 3)

A continuación mencionaré las definiciones que utilizo para cáncer gástrico temprano. Una lesión donde el cáncer invade la mucosa muscular se define como de tipo m; una lesión en el teji-

do submucoso es de tipo sm; una lesión en el músculo propiamente dicho es de tipo mp; en el tejido subseroso, de tipo ss y en la membrana serosa, de tipo s. Tanto los tipos m como sm se definen como cáncer gástrico temprano independientemente de que haya metástasis en los ganglios linfáticos. (Diapositiva 4)

En las siguientes diapositivas se muestran casos representativos de cáncer gástrico avanzado y temprano. Aquí tenemos un ejemplo de cáncer gástrico avanzado, Borrmann 1, profundidad invasora, tipo mp. (Diapositiva 5)

Los siguientes ejemplos son Borrmann 2, tipo se (Diapositiva 6), Borrmann 3, tipo se (Diapositiva 7) y Borrmann 4, tipo se (Diapositiva 8)

Las siguientes diapositivas muestran los tipos de cáncer gástrico temprano. La primera indica un adenocarcinoma tubular tipo I del tipo m. (Diapositiva 9)

Esta diapositiva ilustra un adenocarcinoma tubular tipo IIa, del tipo m. (Diapositiva 10).

Este caso muestra un adenocarcinoma tubular tipo IIa+IIc, del tipo sm2. (Diapositiva 11)

Este caso muestra un carcinoma de células en anillo de sello de tipo IIC con cicatrices de úlcera, del tipo m. (Diapositiva 12)

El último caso corresponde a un carcinoma de células en anillo de sello tipo IIc+III, tipo m. (Diapositiva 13)

La incidencia del cáncer gástrico temprano aumentó de 10% a 20%, a aproximadamente 40% en la década del '60 debido al desarrollo y al uso difundido de la gastrocámara y de los métodos radiográficos de doble contraste, incrementada además con la utilización de unexamen masivo. En la década de los '80, la incidencia aumentó rápidamente debido al uso del videoscopio que suministró imágenes más precisas y permitió la observación a múltiples médicos. Esto aumentó el número de pacientes que se sometieron a exámenes voluntariamente, de modo que hoy en día, la incidencia es mayor del 60% de todos los cánceres gástricos diagnosticados. (Diapositiva 14)

La tasa de sobrevida de cinco años para individuos con cáncer gástrico temprano es del 96%, similar a la del tipo m (97%). (Diapositiva 15)

El tipo sm representó más del 60% de todos los cánceres gástricos tempranos hasta los primeros años de la década del '70, pero a partir de esa fecha, el cáncer tipo m indicado con la línea roja en esta figura, aumentó y ahora representa más del 70% de todos los cánceres gástricos tempranos diagnosticados. (Diapositiva 16)

La incidencia de metástasis en ganglios linfáticos del cáncer tipo m sobre la base de datos obtenidos de 104 instituciones en Japón participantes en la Sociedad Japonesa de Investigación de Cáncer Gástrico es de 2,3 $\pm$ 1,4%. En nuestra institución, el Cancer Institute Hospital, la incidencia es igualmente baja, del orden del 1,4%. (Diapositiva 17)

Las lesiones de cáncer gástrico de un tamaño inferior a 1 cm, indicadas en color rojo claro, se presentan en un 10% de los pacientes, mientras que las lesiones de 1 a 2 cm ocurren en alrededor de 30% de los pacientes, lo cual significa que el 40% de los casos de cáncer gástrico temprano comprende lesiones de un tamaño inferior a 2 cm. Las lesiones mayores de 6 cm, indicadas en color verde, se manifiestan con una tasa reducida de aproximadamente el 20%. (Diapositiva 18)

En relación con la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, las lesiones de una tamaño inferior a 2 cm, indicadas en color rojo, son del 60% en los pacientes de 70 a 79 años, en comparación con un 40% en los pacientes de 40 a 49 años. (Diapositiva 19)

Desde el punto de vista histológico, el cáncer gástrico temprano se clasificó en diferenciado, el llamado tipo intestinal, o no diferenciado, el tipo gástrico difuso. Se observó que el tipo no diferenciado disminuía a medida que la edad del paciente aumentaba. Sin embargo, la incidencia del tipo diferenciado, indicado en color rojo, aumentaba, de manera que ambos tipos se cruzan a la edad de 50 años. La incidencia del tipo diferenciado en pacientes de 60 a 69 años de edad es mayor que la del tipo no diferenciado y alcanza el 83% en pacientes de 70 a 79 años. En el grupo de pacientes mayores de 80 años, todos estaban afectados del tipo de cáncer diferenciado. (Diapositiva 20)

Las características del cáncer gástrico temprano se distinguen hoy en día por una frecuencia del 60%, comúnmente del tipo m

que rara vez tiene metástasis concomitante en los ganglios linfáticos y posee un tamaño inferior a 2 cm. Es notable que en el 60% de los casos de cáncer gástrico temprano en los pacientes de edad avanzada, las lesiones son de un tamaño inferior a 2 cm. El tipo no diferenciado se observa más comúnmente en el grupo de individuos más jóvenes, mientras que la mayoría de los pacientes de edad avanzada presentan el tipo diferenciado. (Diapositiva 21)

A continuación, quiero referirme a las estrategias de tratamiento del cáncer gástrico temprano. Estas estrategias incluyen una operación radical extendida, cirugía estándar, cirugía reducida y tratamiento endoscópico, que es un tipo de un método quirúrgico reducido. (Diapositiva 22)

Es muy importante establecer un diagnóstico preoperatorio de la profundidad de invasión para seleccionar un método quirúrgico. Retomaré este punto más adelante. Deseo mencionar que el 10% de los casos diagnosticados como cáncer gástrico temprano antes de la cirugía resultó ser cáncer avanzado según el examen histológico efectuado con posterioridad a la cirugía. (Diapositiva 23)

Asimismo, el número de casos considerados libres de metástasis en los ganglios linfáticos durante la cirugía, pero que resultó ser metastático a través del examen histológico fue del 12% (Diapositiva 24)

El método operatorio radical extendido se utilizó fundamentalmente en aquellos años en que la tasa de cáncer tipo sm, que tiene una mayor frecuencia de metástasis en ganglios linfáticos

cos en comparación con la del cáncer intramucoso, era elevada. Este método incluye la disección de los ganglios linfáticos de más de D3 con una mayor superficie de resección (Diapositiva 25)

En la década de los '80, sin embargo, se utilizó un procedimiento operatorio estándar mediante el cual la resección se efectúa más allá de 2 cm de los límites del cáncer en los tipos I, IIa y IIc cuando el límite es claro y a más de 3 cm de los límites del cáncer donde el margen no está claramente delineado. La disección de los ganglios linfáticos se realiza ∂ D2 o $D2 + \partial$. No solamente con estos procedimientos radicales extendidos, sino también con los métodos operatorios estándar, existe un aumento de la posibilidad de deficiencia orgánica, daño funcional debido a agravamiento del nervio vago y complicaciones intra y posoperatorias, todo lo cual causa una considerable invasión al paciente. (Diapositiva 26)

Como indiqué anteriormente, el cáncer gástrico temprano consiste en la actualidad fundamentalmente en el tipo m, y el 80% de las lesiones tienen un tamaño inferior a los 4 cm. Como ahora se puede efectuar un diagnóstico preoperatorio definitivo de la invasión del cáncer, se pueden llevar a cabo métodos operatorios incluido el tratamiento endoscópico de modo de reducir al mínimo la invasión, la deficiencia orgánica y las complicaciones, conservando el nervio vago y la función pilórica. (Diapositiva 27)

Es importante clarificar el diagnóstico, incluidas la profundidad y el área total de invasión, la existencia de lesiones múltiples y de metástasis en los ganglios linfáticos. Tanto los cirujanos como los

médicos deben elegir el método de tratamiento más apropiado sobre la base de estos hallazgos. (Diapositiva 28)

El método de tratamiento reducido se clasifica en cirugía reducida o tratamiento endoscópico. Una operación reducida incluye una resección parcial que preserve el nervio vago y la aplicación de D1 ó D1 + ∂ para la disección de los ganglios linfáticos. Tales ejemplos incluyen una cardiectomía y resecciones de segmento y en cuña. Trataré el tratamiento endoscópico más adelante. (Diapositiva 29)

Este es un caso de un diagnóstico inicial de linitis plástica, un tipo IIc no diferenciado, de alrededor de 1 cm de tamaño sobre la curvatura mayor del corpus medio del estómago. Se efectuaron tatuajes por medio de inyección intramucosa de tinta de carbono para efectuar marcaciones sobre la mucosa normal alrededor de la lesión. Se confirmó que la lesión no era neoplásica por medio de biopsia previa a la cirugía. Este es un ejemplo de una resección en cuña, con la cual se preservan las ramas hepática y celíaca de D1 y del nervio vago. (Diapositiva 30)

Esta diapositiva muestra un ejemplo de una resección de segmento de una lesión tipo IIc diferenciada de 35 por 20 mm, en el cuerpo inferior de estómago. (Diapositiva 31)

Este caso es una lesión tipo IIc similar al tipo IIb en el cuerpo inferior del estómago, tratada con una resección de segmento. (Diapositiva 32)

Este próximo caso es una resección en cuña de una lesión tipo

Ilc con una cicatriz de úlcera. (Diapositiva 33)

Este es un ejemplo de una resección local efectuada por Taka-gi y colaboradores. Antes de realizar la resección local, se lleva a cabo una mucorresección endoscópica (EMR) con fines diagnósticos para esclarecer la profundidad de invasión del cáncer. La lesión, junto con la marcación se reseca después de la gastrotomía. (Diapositiva 34)

Recientemente, ha llamado la atención el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico, en particular el del cáncer gástrico temprano. Existen diversos procedimientos que utilizan métodos operatorios asistidos por laparoscopia. La Sociedad Japonesa de Cáncer de Estómago estudió activamente este tema y está tratando de establecer normas y métodos para este procedimiento. (Diapositiva 35)

Esta diapositiva, tomada durante la cirugía, ilustra una resección parcial laparoscópica de espesor total. Esta diapositiva es una cortesía del Dr. Ohgami del Departamento Quirúrgico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Keio. (Diapositiva 36)

Este es un esquema de una resección laparoscópica de la mucosa intragástrica realizada por Ohgami y colaboradores. (Diapositiva 37)

Esta diapositiva muestra una operación reducida. Nishi y colaboradores utilizaron este procedimiento para un cáncer gástrico temprano tipo m de menos de 2 cm para una resección transversal, mientras que Kitaoka y colaboradores lo utilizaron para los

tipos m o sm menores de 2 cm sin ulceración, para una resección local. Ohara y colaboradores utilizaron este procedimiento para el tipo elevado con lesiones de menos de 5 mm; Iwanaga y colaboradores, para las lesiones de tipo m de un tamaño inferior a los 5 mm y lesiones de tipo elevado menores de 2 cm, y Takagi y colaboradores lo aplicaron para lesiones tipo m de menos de 3 cm evaluadas con mucorresección endoscópica (EMR) de diagnóstico. (Diapositiva 38)

Esta diapositiva ilustra las condiciones requeridas para la aplicación de un método operatorio reducido, incluida la cirugía laparoscópica, en 8 instituciones de Japón. El Centro Médico de Osaka y la Universidad Tottori incluyeron lesiones hasta 4 cm. Por el contrario, los tamaños de las lesiones tratadas en estas instituciones fueron inferiores a los 2 cm y de hasta 1 cm para los casos de lesiones de tipo llc con ulceración. (Diapositiva 39)

El diagnóstico prequirúrgico de la profundidad de invasión debe ser correcto con el fin de aumentar al máximo el efecto del tratamiento reducido. Es muy importante para ello obtener información fisiopatológica sobre la profundidad de la invasión y la invasión de los vasos desde el margen reseado mediante una EMR diagnóstica desde el centro de la lesión, que es el blanco del tratamiento reducido. Me explayaré sobre este punto más adelante. (Diapositiva 40)

Debe observarse en la operación reducida que los casos en los que se puede aplicar este método son fundamentalmente lesiones tipo m o sm I del tipo diferenciado de cáncer gástrico temprano.

Por lo tanto, los pacientes no mueren de cáncer gástrico temprano, sino que, por el contrario, pueden tener una sobrevivida prolongada. Como resultado de esto, se deberá monitorear cuidadosamente la posibilidad de aparición de un segundo cáncer. Es también importante el método reconstructivo después de la cirugía. En consecuencia, es necesario seleccionar cuidadosamente un método quirúrgico, que permita detectar fácilmente un segundo cáncer, o en otras palabras, que permita realizar de manera sencilla un examen endoscópico posterior a la cirugía. (Diapositiva 41)

Ahora hablaré sobre el tratamiento endoscópico, uno de los métodos de tratamiento reducido. Se puede tratar endoscópicamente una lesión libre de metástasis en ganglios linfáticos y que se pueda resear por medio de endoscopia. De 545 casos quirúrgicos de lesiones de cáncer gástrico temprano menores de 3 cm sin metástasis en ganglios linfáticos, todos fueron del tipo m o sm I (sm, invasión mínima). Estos cánceres se identificaron desde el punto de vista del tamaño macroscópico, tipo histológico y presencia o ausencia de ulceración. Como puede observarse en la parte inferior de esta diapositiva, existen lesiones del tipo Ila diferenciado de un tamaño inferior a 2 cm, lesiones de tipo IIc diferenciado de menos de 1 cm sin ulceración y lesiones de tipo IIc no diferenciado de menos de 5 cm sin ulceración, localizadas fuera del área de las glándulas fúndicas gástricas. Sin embargo, en los casos de tipo IIc no diferenciado, las lesiones son muy difíciles de medir debido al tipo de invasión. Por lo tanto, en la práctica clínica actual, este tipo se elimina de las indicaciones para esta

clase de cirugía. Hoy en día, las condiciones para indicación que se usan en Japón incluyen la lesión tipo IIa de menos de 2 cm de tamaño y la lesión tipo IIc diferenciado de menos de 1 cm sin ulceración. (Diapositiva 42)

Como dije anteriormente, existe varios métodos de tratamiento endoscópico para el cáncer gástrico temprano. Como con este método es esencial una cura completa, es necesario diagnosticar exactamente la profundidad de invasión del cáncer, la invasión de los vasos, la presencia de enfermedad residual por medios patológicos y seleccionar un método de tratamiento. Los métodos que utilizan coagulación térmica para exfoliación o la inyección local de agentes anticáncer no son totalmente adecuados para un diagnóstico histológico, y la mucorresección endoscópica (EMR), mediante la cual es posible la extracción del tejido, se deberá seleccionar con el propósito de establecer un diagnóstico histopatológico confiable. (Diapositiva 43)

Esta diapositiva ilustra el esquema de nuestro método de mucorresección endoscópica (EMR). (Diapositiva 44)

Esta es una lesión tipo IIa de 15 x 15 mm en la curvatura menor del ángulo gástrico. Se efectuó una marcación de línea de puntos por tatuaje mediante la inyección de tinta de carbono por vía submucosa en la mucosa normal en el margen de la lesión, como se muestra en la foto de la derecha, lo cual permitió observar más claramente el grado de la lesión. (Diapositiva 45)

Esta diapositiva muestra el procedimiento de EMR. La lesión se

toma y se tracciona hacia arriba por medio de fórceps pasados a través de un lazo de alambre. Se aspira el aire del estómago y se reduce la tensión de la pared gástrica de modo de poder levantar suficientemente la mucosa. La foto del medio fue tomada en el momento de efectuar la aspiración. Después de levantar suficientemente la mucosa, el lazo de alambre se coloca sobre la mucosa normal y se hace un lazo. Después de apoyar el lazo, se insertan en el estómago el lazo de alambre y los fórceps, y se observa globalmente la región donde se apoyó el lazo, incluida la lesión, para confirmar que no existan marcaciones alrededor del área donde se apoyó el lazo de alambre. Luego se liberan y se retiran los fórceps, y se realiza la resección con corriente eléctrica combinada de alta frecuencia. En el momento de la resección, la región enlazada se torna blanca y se aplica una fuerte estrangulación para efectuar la resección. La rápida estrangulación puede provocar sangrado. La EMR se realiza en menos de 10 minutos y requiera sólo de 3 días de hospitalización. (Diapositiva 46)

Esta es una lesión tipo IIc de 7 x 7mm en la curvatura mayor del antro gástrico. La resección se realizó del mismo modo que en el caso anterior. Como no inyectamos la droga por vía submucosa, se logra un buen levantamiento de la mucosa con los fórceps, y el grado de resección se puede aumentar.

Ambos casos son ejemplos de resecciones completas del cáncer negativo de margen reducido; solamente la aplicación de este método permite una cura completa. (Diapositiva 47)

El número de casos de EMR en el Cancer Institute Hospital fue

de 645 hasta el año pasado. Los resultados son buenos ya que la tasa de cura de las lesiones tratadas con EMR fue del 86%, del 13% para los casos residuales y sólo del 1% para los casos recurrentes. (Diapositiva 48)

Las complicaciones experimentadas con este método fueron 4 casos de perforación, que representaron el 0,62% de todos los casos, y 1 caso de sangrado (0,16%) que requirió de cirugía. El caso de sangrado ocurrió antes del desarrollo del clip hemostático, pero actualmente el sangrado intra y postoperatorio se trata con un clip hemostático. Todos los casos de perforación se observaron en las lesiones localizadas en la curvatura mayor. Esto indica que la EMR se debe realizar con mayor precaución en esta área. (Diapositiva 49)

¿Qué debe hacerse después del tratamiento en la práctica clínica? Los casos de resección completa de cáncer tipo m y aquéllos tratados por medio del efecto de cauterización pueden tener un seguimiento basado en la observación, mientras que los casos residuales, por regla general, se tratan mediante repetidas EMR. Si no es posible repetir una EMR, se puede aplicar coagulación térmica con láser, alta frecuencia o microondas. La cirugía es la regla fundamental para casos de recurrencia. Las lesiones de tipo sm, que por lo general no acompañan metástasis en los ganglios linfáticos, pueden tratarse de modo similar al cáncer tipo m, pero el problema surge con los tipos sm2 o sm3. La cirugía es la regla fundamental para estos tipos. Los detallaré más adelante. (Diapositiva 50)

Aquí se pueden observar los resultados a largo plazo de la

EMR, donde la tasa de mortalidad debida a otras enfermedades aumentó del 5% al 28% a medida que aumentaba el tiempo transcurrido desde el tratamiento. Estos tipos de cáncer ocurrieron en otros órganos, ya que no se observó ningún caso de recurrencia en los pacientes tratados con EMR. (Diapositiva 51)

Como el método de EMR es menos invasor para los pacientes, es fácil de realizar una vez que se adquiere suficiente experiencia y es relativamente menos costoso, su uso se ha expandido y actualmente se amplían las aplicaciones originales. La tasa de metástasis del cáncer tipo m en los ganglios linfáticos es muy reducida, como lo señalé anteriormente, del orden del 2,3 +- al 1,4%, según la información suministrada por el Grupo de Estudio Japonés sobre Cáncer de Estómago, y en el Cancer Institute Hospital la tasa fue del 1,4%. (Diapositiva 52)

Además, los resultados de casos de investigación de metástasis de la intramucosa en ganglios linfáticos revelaron que todas las metástasis en ganglios linfáticos eran del tipo deprimido y representaban un adenocarcinoma deficientemente diferenciado o un cáncer de células en anillo de sello, el 94% de los cuales acompañaban variaciones ulcerativas. (Diapositiva 53)

Sobre la base de estos resultados, el cáncer gástrico temprano tipo m diferenciado UI(-) sin metástasis en ganglios linfáticos se incluyó para el tratamiento de EMR en Japón. (Diapositiva 54)

Nuestros resultados indican que la extensión de esta indicación para el tratamiento con EMR arrojó una tasa de mortalidad del 22%. (Diapositiva 55)

Al comparar los resultados del tratamiento de casos de indicación y casos de indicación extra, la tasa de éxito de los casos de indicación fue del 90% mientras que la de los casos de indicación extra fue sólo de un 75% e incluyó un mayor número de casos residuales. (Diapositiva 56)

La incidencia de casos de cáncer residual fue del 36% para el tipo Ila, del 17% para el tipo Ilc diferenciado y del 40% para el tipo Ilc no diferenciado, lo cual indica una tasa mayor para este último grupo. La causa de los casos altamente residuales se debió a un tamaño de lesión extendido excepto para los casos tipo Ilc no diferenciado. (Diapositiva 57)

Se requiere la resección en fragmentos programada para reducir el número de casos residuales. Esta figura muestra el método de 2 fragmentos; aunque se denomina resección en fragmentos programada, la segmentación debe incluir como máximo 3 fragmentos. Si la fragmentación contiene más de tres segmentos, la reconstrucción patológica de la resección se torna dificultosa. (Diapositiva 58)

Una extensión de las indicaciones puede incluir no solamente el tipo m sino también el tipo sm, en particular los tipos sm2 y sm3. (Diapositiva 59)

La incidencia de los tipos sm2 y sm3 incluidos en nuestros casos diagnosticados como tipo m y tratados con EMR fue del 2% para el tipo Ila, del 4% para el tipo Ilc diferenciado y del 12% para el tipo Ilc no diferenciado, lo cual representa un 4% del total de casos tratados con EMR. (Diapositiva 60)

Aquí se muestra la incidencia de metástasis en ganglios linfáticos de cáncer gástrico temprano tipo sm2 o sm3. La incidencia fue del 11%, según datos suministrados por el Cancer Institute Hospital, y del 25% según la Conferencia Japonesa sobre Estudio de Cáncer Gástrico. Esto plantea un tema de discusión sobre el modo en que la aplicación del tratamiento por EMR puede extenderse sin incluir lesiones tipo sm2 y sm3. (Diapositiva 61)

Después del tratamiento, no se observó cáncer residual en el estómago operado de casos cáncer negativos en secciones de muestras obtenidas por EMR independientemente del tipo (sm1, sm2 o sm3) ni en el 40% de los casos de cáncer tipo sm1, sm2 y sm3 entre casos de cáncer positivos en secciones verticales debido al efecto de cauterización. Además, no se observó metástasis en ganglios linfáticos en ninguno de los casos operados. Por lo tanto, no se requiere cirugía en casos libre de invasión vascular. Aun si las secciones son negativas para el cáncer tipo sm o para secciones verticales positivas, el tratamiento postoperatorio debe efectuarse con extremo cuidado teniendo en cuenta el efecto de cauterización. (Diapositiva 62)

Yanagisawa y colaboradores del Departamento de Patología del Instituto de Cáncer informaron que no había metástasis de ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de tipo UL(-) diferenciado sin invasión vascular y lesiones de menos de 3 cm, independientemente de si el tipo era sm1, sm2 o sm3. Este informe sugiere que aun si la aplicación de la EMR se extiende a lesiones de tipo UL(-) diferenciado de menos de 3 cm, no se requiere cirugía si no existe invasión vascular detectada por medio de una investi-

gación patológica detallada y si el examen por sección arrojó un resultado de cáncer negativo. En lesiones de tipo IIc no diferenciado sin ulceración, no existe por lo común metástasis en ganglios linfáticos cuando las lesiones tienen un tamaño menor de 1 cm. Sin embargo, resulta difícil medir la extensión y el tamaño de esta lesión, y además, no es posible comprobar directamente esta aplicación considerando el resultado posterior a la EMR. Debe aplicarse a casos seleccionados, pero hasta el momento no se ha llegado a ninguna conclusión. (Diapositiva 63)

Como la frecuencia de detección del cáncer gástrico temprano aumentó, y la EMR es un método valioso, el número de casos de tratamiento por EMR para el cáncer gástrico temprano también aumentó. En la actualidad, sólo el 30% del cáncer gástrico temprano se trata con este método, y la aplicación de la EMR al cáncer gástrico temprano se difundirá más en el futuro.

Muchas gracias.

En esta exposición definí las características del cáncer gástrico temprano y traté de resumir los métodos disponibles para el tratamiento de esta enfermedad. Además, presenté el método de EMR, una de las áreas en las que me especializo. Espero haber sido claro y responderé con agrado cualquier pregunta que deseen formular sobre este tema.

Por último, permítanme expresar mi profundo agradecimiento al presidente de este Congreso y al profesor Rubio.

Muchas gracias.

Treatment of Early Gastric Cancer

Takao Takekoshi. M.D., Ph.D.

Director of Department of Endoscopy
Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

Koichi Koizumi. M.D.

Department of Internal Medicine
Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

Why selection of treatment method
for early gastric cancer is necessary



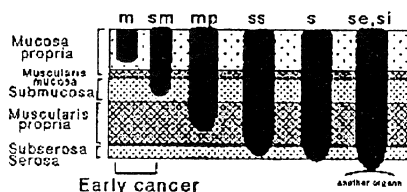
State of early gastric cancer of today



Characteristics of treatment methods
for early gastric cancer

211

Invasive Depth of Early Gastric Cancer



Advanced Gastric Cancer

Borrmann 1, Adca. tub., mp

Advanced Gastric Cancer

Borrmann 2, Adca. por., se

Advanced Gastric Cancer

Borrmann 3, Adca. por., se

Advanced Gastric Cancer

Borrmann 4, Adca. muconod., se

Early Gastric Cancer

I, Adca. tub., m

Early Gastric Cancer

Ila, Adca. tub., m

Early Gastric Cancer

Ila+Iic, Adca. tub., smz

Early Gastric Cancer

Iic with uills, Adca. sig., m

Early Gastric Cancer

Iic+III, Adca. sig., m

Advanced Gastric Cancer

Borrmann 4, Adca. mucinod., se

Early Gastric Cancer

I, Adca. tub., m

Early Gastric Cancer

Ila, Adca. tub., m

Early Gastric Cancer

Ila+IIc, Adca. tub., sm2

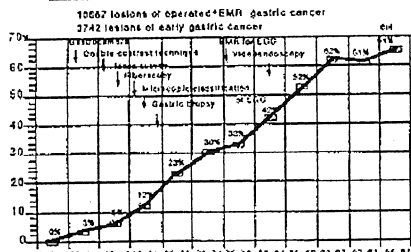
Early Gastric Cancer

IIc with uIIIs, Adca. sig., m

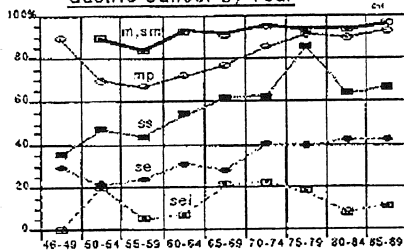
Early Gastric Cancer

IIc+III, Adca. sig., m

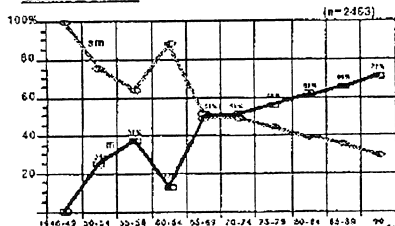
15667 lesions of operated+EMR gastric cancer
3742 lesions of early gastric cancer



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----



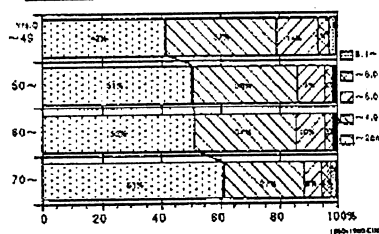
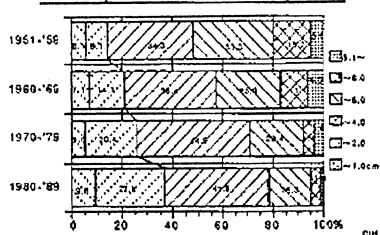
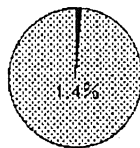
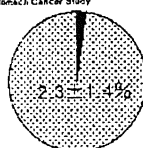
00%



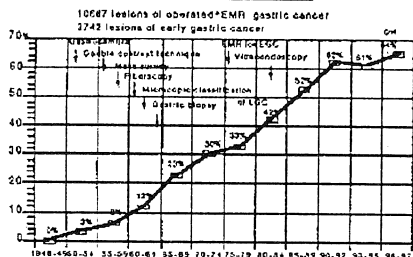
Analysis of 74383 cases of Surgery Department

**Analysis of 34393 cases of
intrauterine cancer from
104 institutions.**
Abstract book of the 53rd Ann.
Meeting of Jpn Assoc Research Society
for Stomach Cancer Study

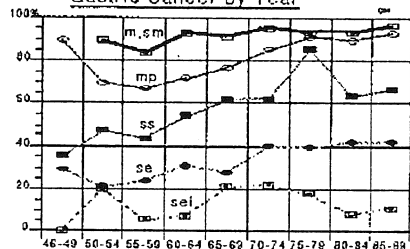
Surgery Department
of Cancer Institute
Hospital
1966-1990 (16/1120)



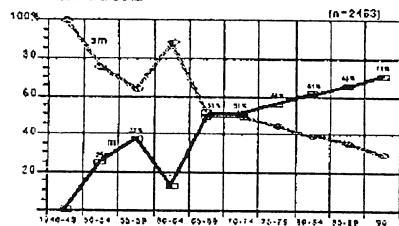
Frequency of Early Gastric Cancer of Total Resected Stomach Cancers



5-Years Survival of Operated Gastric Cancer by Year



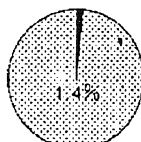
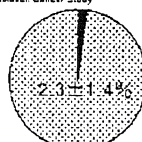
Frequency of Intramucosal Cancer (m) & Submucosal Cancer (sm) in Case of Early Gastric Cancer



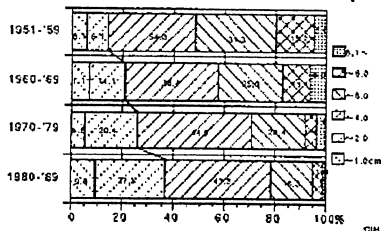
Rate of Lymph Node Metastasis of Intramucosal Gastric Cancer

Analysis of 34093 cases of intramucosal cancer from 104 institutions
Abstract book of the JGCA 4th Meeting of Japanese Research Society for Stomach Cancer Study

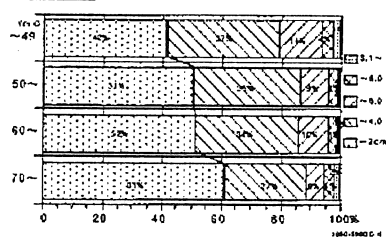
Surgery Department of Cancer Institute Hospital
1986-1990 (16/1120)



Comparison of the Maximum Size of Early Gastric Cancer by Year

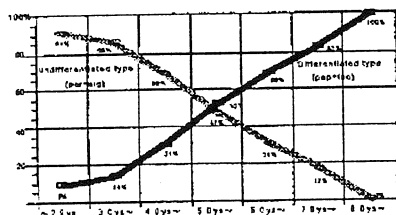


Maximum Size of EGC Classified by Age



Distribution of Histological Type Early Gastric Cancer by Age Group

2374 lesions of surgical resection and EMR 1950-1990 CHN



Treatment of Early Gastric Cancer

Extended radical operation

Standard operation

Reduced operation

Endoscopic treatment

CHN

Characteristics of EGC of Today

Frequency of EGC is 60%.

out of which :

Intramucosal cancer rarely accompanied

lymph node metastasis 70%

Small cancer less than 2cm in size is 40%

Elderly patients are increasing

EGC in elderly patients

Differentiated type:

83% in the seventies age group

100% in the eighty age group

Small cancer less than 2cm in size : 60%

CHN

Diagnostic Accuracy of Early Gastric Cancer

Preoperative diagnosis

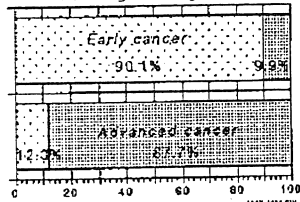
Early cancer

n=545

Advanced cancer

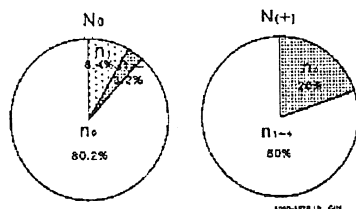
n=306

Histological diagnosis



1987-1994 CHN

Macroscopic and Microscopic Lymph node metastasis



1990-1995 CHN

Extended Radical Operation

Extend of gastric area to be resected

Lymph node dissection greater than D3

Organ-deficiency
Operative complication
Secondary disease

CHN

Standard Operation

Total gastrectomy with D2 (D2+ α)
Partial gastrectomy with D2 (D2+ α)

↓
Organ deficiency
Operative complications
Functional damage
 ↓
 Secondary disease

CM

Treatment of Early Gastric Cancer

Minimize invasion
Minimize organ deficiency
Preserve function
Minimize Intra- and post-operative complications

↓
Selection of treatment methods critical

CM

Selecting Operation Method for Early Gastric Cancer

Accurate diagnosis required

Depth of invasion $\Rightarrow$ EUS, Diagnostic EMR
Boundary of cancer $\Rightarrow$ Marking
 by endoscopic carbon ink injection and biopsy
Multiple lesion
Lymph node metastasis

Decision should be made by both surgeon
and physician

CM

Reduced Treatment for Early Gastric Cancer

Reduced operation

Cardiotomy, Segmental resection,
Wedge resection, etc.

with D1~D1+ α and Preserving of
pylorus, LES and vagus nerve

Reduction of area to be resected and dissection,
preservation of function, etc.

Endoscopic treatment

EMR, Laser-irradiation,
Microwave coagulation,
Laparoscopic operation, etc.

CM

Wedge resection case
for IIc in fundic gland area

Segmental resection case
for IIc of 35 by 20 mm in
lower corpus

Segmental resection case
for IIb like IIc in lower
corpus

Wedge resection case
for IIc with ulcerscar in
lower corpus

Localized resection case
for IIa in angulus

K.,Takagi et al.

Laparoscopic Operation

Laparoscopic mucosal resection
Laparoscopic full-thickness partial resection
Laparoscopic partial gastrectomy
Laparoscopic partial gastrectomy with D1

62

Laparoscopic full-thickness
wedge resection;lesion lifting
method caase for IIc

M.,Ohgami et al.

Laparoscopic intragastric
mucosal resection case for IIc

M.,Ohgami et al.

Indication of Reduced Operation of Early Gastric Cancer

Transverse resection

Nishi, et al. 1989 : m, under 2cm

Local resection

Kitaoka, et al. 1983 : ul(-) m and sm under 2cm

Obara, et al. 1985 : Elevated type under 5mm

Iwanaga, et al. 1989 : m under 5mm, elevated type under 2cm

Takagi, et al. 1992 : m of from 2 to 3cm

6-4

Relationship between cancer types, depth of invasion and negative lymph node metastasis

Indicators	I, IIa	IIa+IIc	IIc, UI(-)	IIc, UI(+)
Otsuka M. C.	~2cm, M ~1cm, SM	~2cm, M	~2cm, M	~3cm
M.C.G.	M ~2cm, IIa	~2cm, M	~2cm	
Kikazato U.	~2cm, M	~1cm, M	~2cm	~2mm
G.S.M.	~1.5cm	~1cm	~2cm	~1cm
Fattori U.	M ~4cm, SM	M ~2cm, SM		~2cm
Koyama U.	~2cm	~1cm		~1cm
Ohsaka Med. U.	~1cm, M	~1cm		~1cm
Sanfudo U.	~2cm	~1cm		~1cm

6-5

Diagnostic Endoscopic
Mucosal Resection
(Diagnostic EMR)

Depth of invasion
Vessel invasion

6-6

In Case of Reduced Operation for Early Gastric Cancer

Long survival after operation possible
→ High risk of growth of 2nd gastric cancer

Endoscopic examination
after resection essential and easy

Minute or small cancer
→ Endoscopic treatment

6-7

Indications for Endoscopic Treatment of Early Gastric Cancer

Gastric cancer without
lymph node metastasis

m or sm I

Divided or S&S surgically resected single
gastric cancers less than 3.4cm in size

Indication based on histological type,
macroscopic type, site, and presence/absence
of ulcer region

- Differentiated IIa lesions 2 cm or less in size.
- Differentiated ul(-) IIc lesions 1 cm or less in size.
- Undiff. ul(-) IIc lesions 5 mm or less located in regions other than fundic gland area.

6-8

Endoscopic treatment of early gastric cancer must be made by methods elected to achieve radical cure

Judgment of healing

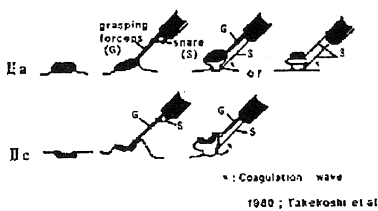
Electroresection
EMR

Histological type
Depth of invasion
Resected margin
Vessel invasion

Laser irradiation
Microwave coagulation
Local injection of anticancer or immune agent

6-9

EDSP→Endoscopic Mucosal Resection



Ila case treated with EMR

part 1

Ila case treated with EMR

part 2

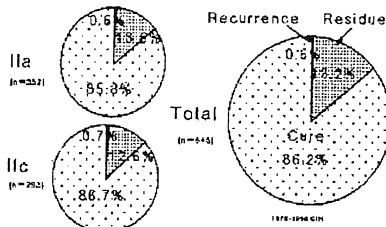
Ilc case treated with EMR

Ila case treated with EMR

Ilc case treated with EMR

Results of En Block EMR and Piecemeal EMR for EGC

545 lesions of an block EMR and 56 lesions of piecemeal EMR



Complications of EMR for EGC

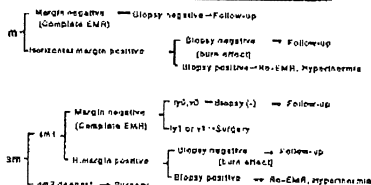
Perforation 0.62% (4/645)

Bleeding* 0.16% (1/645)

* : need for surgical operation

1974-1996 CIN

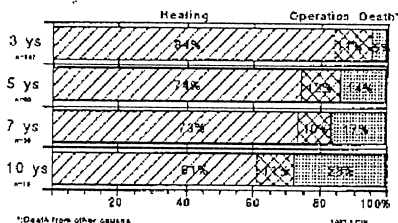
Clinical Management after EMR for Early Gastric Cancer



*Early cases of negative of resected margin and vessel invasion should be avoid surgical operation

CIN

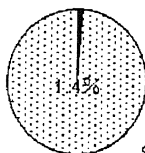
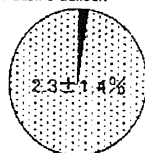
Post-EMR Prognosis for Early Gastric Cancer



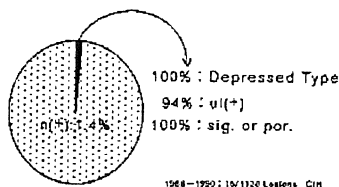
Lymph Node Metastasis for Intramucosal Gastric Cancer

In 34393 Cases in Abstracts of 63rd Ann. Meeting of Japanese Research Society for Gastric Cancer.

In 1120 cases of Cancer Institute Hospital Tokyo, 1965~1990



Lymph Node Metastasis in Intramucosal Gastric Cancer

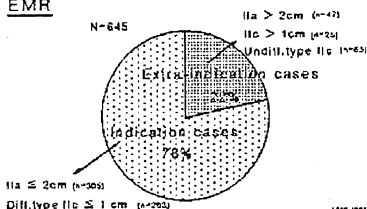


UI(-) diff.type m = Risk for n(+) very small

Extension of indication for endoscopic treatment

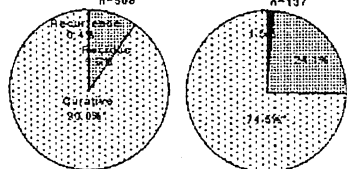
618

Indication Cases and Extra-Indication in Early Gastric Cancer Treated with EMR

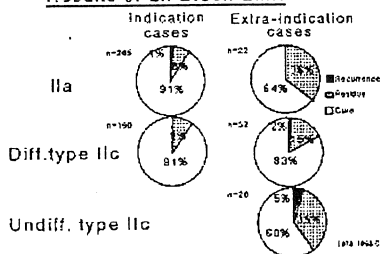


Results of En Block EMR

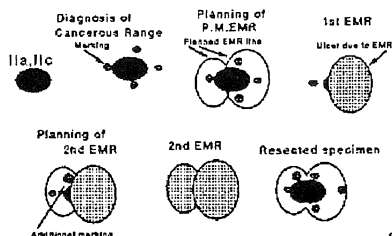
Indication cases n=508 Extra-indication cases n=137



Results of En Block EMR



Planning Piecemeal EMR (2 pieces)



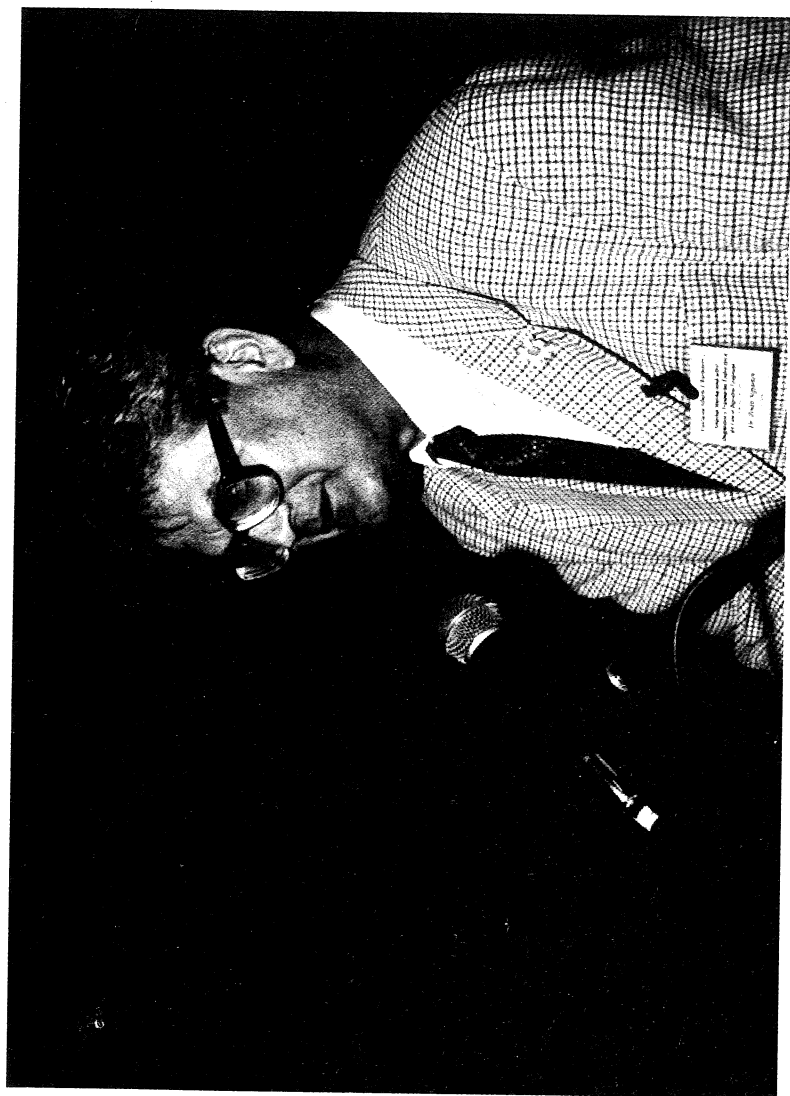
Extension of Indication for Endoscopic Treatment

sm1, sm2, sm3

618

Tipo y sitio de las lesiones gástricas precancerosas ¿Cómo identificarlas?

Dr. Pentti Sipponen
Espoo, Finlandia



Dr. Pentti Sipponen

Las lesiones gástricas precancerosas son adenomas y displasias de varios tipos y formas morfológicas cruzadas. El diagnóstico preciso de la displasia requiere de muestras de biopsia de todas las lesiones endoscópicamente visibles como tumores, pólipos, úlceras, pliegues, erosiones, manchas descoloridas de la mucosa, etc. Las lesiones displásicas se diagnostican en ocasiones extremadamente raras por medio de muestras de biopsia tomadas al azar de la mucosa gástrica. En el análisis de 63 casos de cáncer gástrico o displasia definida (de grado alto o bajo), entre aproximadamente 1300 pacientes con gastritis atrófica avanzada (pepsinógeno sérico $\leq 25 \mu\text{g/l}$) en Finlandia, todas excepto una de estas lesiones neoplásicas se encontraron en alteraciones visibles de la mucosa.

La infección causada por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la consiguiente gastritis atrófica son condiciones precancerosas, en las cuales el riesgo de lesiones preneoplásicas y cánceres se ve aumentado. Este riesgo aumenta en forma exponencial con grados y extensión crecientes de la gastritis atrófica y de la metapla-

sia intestinal, siendo el riesgo aproximadamente 90 veces mayor en pacientes con gastritis atrófica severa multifocal que afecta tanto el antro como el cuerpo gástrico en comparación con el riesgo de cáncer en sujetos con mucosa gástrica normal, no atrófica. El cáncer que se desarrolla en estos casos es generalmente de subtipo intestinal. No se identifican lesiones precancerosas seguras en el caso del cáncer gástrico del tipo difuso, pero también el riesgo de este subtipo de cáncer aumenta en sujetos con infección de *H. pylori* y con gastritis crónica.

La asociación entre el cáncer gástrico de subtipo intestinal y la gastritis atrófica brinda algunas posibilidades para identificar y seleccionar sujetos con riesgo incrementado de cáncer gástrico.

El pepsinógeno sérico I (SPGI) es una medida directa y una "biopsia sérica" de la gastritis atrófica multifocal y de la gastritis atrófica que afecta el cuerpo gástrico en particular. El nivel del SPGI disminuye en forma lineal con niveles ascendentes de atrofia y de pérdida de las glándulas oxínticas, y es muy bajo ($\leq 25 \mu\text{g/l}$) típicamente en sujetos con atrofia severa del cuerpo gástrico y con hipoclorhidria, o acloridria. El análisis de SPGI se usó con éxito en Japón y en Finlandia para mejorar el diagnóstico temprano del cáncer gástrico y de las lesiones precancerosas. La reciente propuesta finlandesa de selección incluyó 22.000 hombres ancianos (55-69 años), quienes primeramente se sometieron al análisis de SPGI. Se hallaron aproximadamente 2.000 hombres que satisficieron el criterio de selección ($\text{SPGI} \leq 25 \mu\text{g/l}$), y se pudieron examinar endoscópicamente aproximadamente 1.300. De los

63 casos con cáncer o displasia definida detectados por medio de endoscopia, 11 y 7 eran hombres asintomáticos con cáncer o con alto grado de displasia, respectivamente. De los 11 casos de cáncer, 7 eran "cánceres tempranos" sc (a lo sumo la invasión del cáncer se limita a la submucosa). Un análisis posterior de 100 pacientes con cáncer gástrico consecutivo reveló que un nivel bajo SPGI ($\text{SPGI} \leq 25 \mu\text{g/l}$) se presenta en un 23%, lo cual sugiere que un cuarto de todos los carcinomas gástricos en Finlandia se puede detectar con el procedimiento de endoscopia de SPGI. En el proyecto finlandés, el diagnóstico de 18 casos, ya sea de cáncer ya sea de alto grado de displasia, indica que el procedimiento de endoscopia de SPGI mejora 9 veces el diagnóstico de cáncer (la incidencia anual esperada de cánceres gástricos nuevos es de 10 entre 22.000 hombres de 65 años de edad, de los cuales 2 se asocian con un nivel bajo de SPGI, y se pudieron identificar con el procedimiento de endoscopia de SPGI). Esta intensificación del diagnóstico de cáncer mediante el procedimiento de endoscopia de SPGI se basa aparentemente en un diagnóstico de los cánceres y las lesiones precancerosas en estadio temprano, asintomático.

PATOGÉNESIS DE LOS TIPOS DE CÁNCER GÁSTRICO INTESTINAL Y DIFUSO. DIFERENCIAS RELACIONADAS CON EL SEXO

Los tipos de adenocarcinoma gástrico intestinal (IGCA) y difuso (DGCA) son lo principales subtipos microscópicos que difieren marcadamente entre sí con respecto a la epidemiología y a las

características demográficas. Ambos tipos de tumores comprenden aproximadamente el 40% de todos los adenocarcinomas gástricos. Los DGCA son tumores que ocurren con mayor frecuencia que los IGCA en grupos de gente joven, y se asocian menos infrecuentemente que los tumores IGCA con gastritis atrófica y con metaplasia intestinal de la mucosa subyacente. El riesgo tanto de DGCA como de IGCA aumenta con la presencia de la infección causada por *Helicobacter pylori* y de gastritis, y es probable que el desarrollo de la mayoría (hasta del 80%) de los tumores DGCA e IGCA pueda prevenirse con la erradicación precoz de la infección de *H. pylori*.

Se desconoce la patogénesis exacta de DGCA pero la patogénesis de IGCA incluye lesiones precancerosas identificables como la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal, y el proceso da como resultado la aparición de lesiones precancerosas displásicas y finalmente de cánceres manifiestos. La gastritis atrófica es un resultado directo de la infestación de *H. pylori*, que por razones desconocidas, aparecerá en más de la mitad de los sujetos infectados.

El cáncer gástrico es conocido por ser aproximadamente dos veces más común en hombres que en mujeres. Esta predominancia masculina no puede explicarse por la infección de *H. pylori*, ni por gastritis, gastritis atrófica, o metaplasia intestinal, las cuales ocurren con la misma frecuencia en hombres y en mujeres. El análisis de la relación hombre-mujer (relación H/M) en las incidencias del cáncer gástrico brinda nuevas revelaciones sobre las diferencias de sexo en la patogénesis del cáncer gástrico.

La relación H/M en GCA aumenta con la edad y alcanza un pico a la edad de 60 años, después del cual la relación volverá a decrecer. La forma y magnitud de este aspecto de la curva de la relación H/M "incremento-pico-disminución" es independiente de la incidencia del cáncer gástrico o de la prevalencia de la gastritis por *H. pylori* en la población. La curva es similar en países con baja (como los países desarrollados) y con alta (Japón, países en desarrollo) incidencia del cáncer gástrico. El análisis indica además que la alta relación H/M en la incidencia del cáncer gástrico se relaciona con los tumores de tipo IGCA pero no con aquéllos de tipo DGCA. Parece que la incidencia de IGCA comienza a incrementarse en los hombre en edades más tempranas que en las mujeres, y conforme a esto, existe un retraso de 10-15 años entre hombre y mujeres en la formación de tumores IGCA. La aparición de tumores IGCA comienza a aumentar progresivamente entre las mujeres a los 60 y después de los 60 años (menopausia), lo cual da como resultado una disminución de la relación H/M en la incidencia del cáncer. La explicación más lógica es que las hormonas sexuales, posiblemente los estrógenos, protegen a la mujer de IGCA, y este tipo de tumor gástrico recién comienza a ser común en el sexo femenino después de la menopausia.



Diagnóstico de patrón cripta
("pit pattern") del tumor
colorrectal mediante
colonoscopia de magnificación

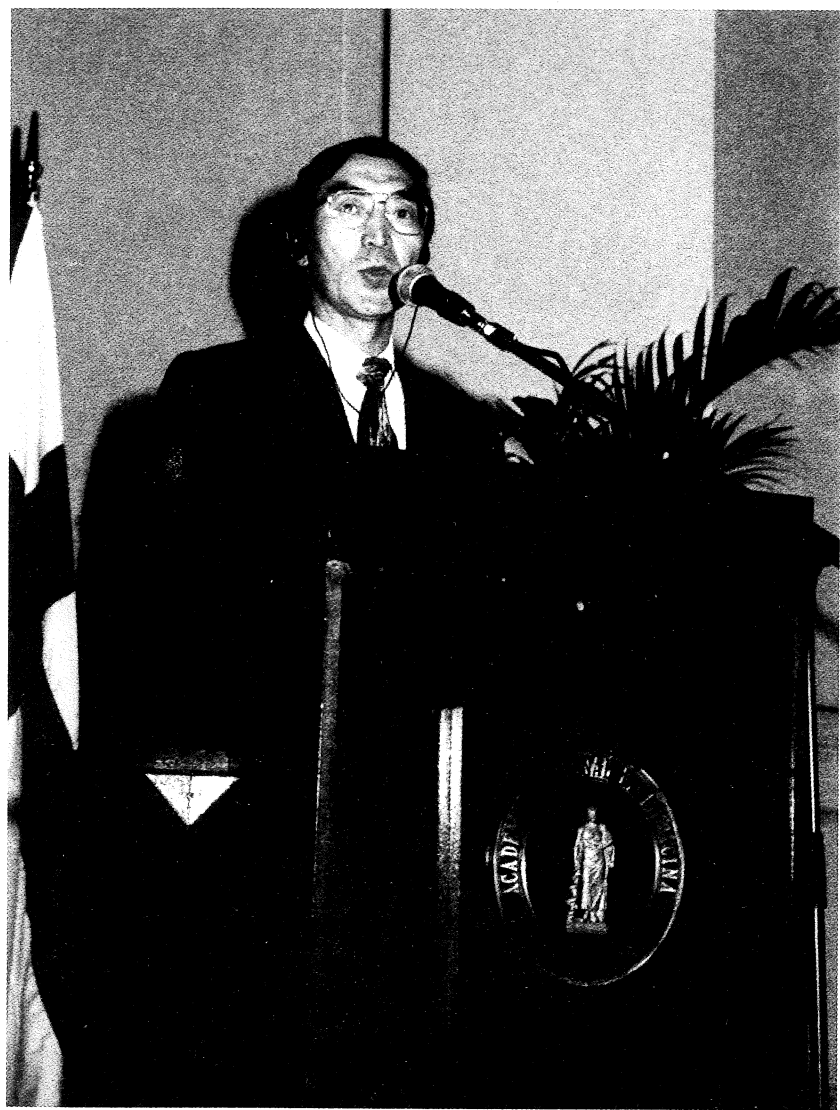
Dr. Shin-ei Kudo

Jefe del Departamento de Cirugía

Jefe del Departamento de Gastroenterología

Akita Red Cross Hospital

Akira, Japón



Dr. Shin-ei Kudo

La colonoscopia de magnificación nos ha posibilitado observar el "Patrón Cripta" de las lesiones colorrectales y diagnosticar las lesiones de la manera más cercana posible al diagnóstico histológico en vivo. Es especialmente útil en el diagnóstico cualitativo de las lesiones deprimidas y de las lesiones superficiales. Por otra parte, es realmente significativo el uso de la colonoscopia de magnificación para distinguir entre las lesiones neoplásicas y las no neoplásicas, y para hacer el diagnóstico cualitativo de las lesiones y también para diagnosticar la profundidad del cáncer.

Básicamente, definimos seis clases de modelos de fosa (tipo I, II, III_L, III_S, IV, V). Los tipos I y II de patrón cripta no son neoplásicos, y los tipos II_L, II_S, IV, V de patrón cripta indican neoplasia. El tipo I de patrón cripta muestra una mucosa normal, glándulas inflamatorias o hiperplásicas. El tipo II de patrón cripta indica que la lesión es hiperplásica. Los tipos III_L y IV de patrón cripta son criptas características de los neoplasmas protruidos. El tipo III_S de patrón cripta es característico de los neoplasmas deprimidos que mostraron crecimiento endofítico y que penetraron verticalmen-

te en capas más profundas, manifestándose de nuevo. Por otra parte, el tipo V de patrón cripta se divide en V_A (distribución irregular o tamaño irregular), y V_N (no estructura). El tipo V_A de patrón cripta se observa en la atipia severa o en el cáncer de mucosa. Pero las lesiones de tipo V_N de patrón cripta pueden diagnosticarse como cánceres de la submucosa o más avanzados, de manera que para estas lesiones no está indicada la resección endoscópica. En consecuencia, en las lesiones, cuyo patrón cripta no se presenta como III_s o IV o V_a está bien indicada la resección endoscópica. No obstante, los neoplasmas de colon que muestran amorfismo negativo de tipo III_l no deberían someterse apresuradamente a la resección endoscópica, porque aquéllos son generalmente benignos, y no hemos experimentado cánceres de mucosa entre esas lesiones.

Con el "Diagnóstico Patrón Cripta" se ha progresado mucho no sólo en el diagnóstico cualitativo, sino también en el diagnóstico cuantitativo. Como resultado de esto, podemos tomar la decisión acerca de qué tipo de terapia (resección endoscópica o resección quirúrgica) es apropiada para una lesión, y por ende podemos evitar un tratamiento innecesario, incluida la biopsia. En conclusión, el "Diagnóstico Patrón Cripta" mediante colonoscopia de magnificación es un diagnóstico nuevo y revolucionario para el siglo 21, y se espera que sea mucho más imprescindible para el diagnóstico de tumores colorrectales en el futuro.

**FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS**

