



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS
DE POSTGRADO

**“COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS
NEOPLASIAS MALIGNAS GASTROINTESTINALES:
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO A 10
AÑOS. 2006-2015”**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTADA POR

DR. MAURICIO ALEJANDRO OVIEDO MAGLIONE

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGIA

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. OTONIEL LÓPEZ RIVEROL

ASESOR DE TESIS

DRA. SCHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA

Ciudad de México, Agosto 2019

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO HJM: 0584/19-R



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD

**“COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS
NEOPLASIAS MALIGNAS GASTROINTESTINALES:
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO A 10
AÑOS. 2006-2015”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

INVESTIGADOR RESPONSABLE
DR. OTONIEL LÓPEZ RIVEROL

TESISTA
DR. MAURICIO ALEJANDRO OVIEDO MAGLIONE

SERVICIOS PARTICIPANTES
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
SERVICIO DE ONCOLOGÍA

ASESOR DE TESIS
DRA. SCHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA

PROFESOR TITULAR
DRA. SCHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM: 0584/19-R

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

DRA. SCHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA

DR. OTONIEL LÓPEZ RIVEROL
INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. SCHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA
ASESORA DE TESIS

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM: 0584/19-R

AGRADECIMIENTO

En primer lugar a **Dios** por concederme la fortaleza necesaria para culminar mis estudios, y obtener los frutos de una meta más cumplida.

A **MI FAMILIA: mis padres, mi esposa, mi hija, mis hermanos**, por el apoyo incondicional y económico para conmigo; además de aceptar y comprender los sacrificios a los que se han tenido que someter, por tolerar mi ausencia y no dejar de creer en mí nunca.

A mi abuelo, **Dr. Octavio Maglione Somarriba** por sus sabios consejos y ejemplo de amor y servicio a los pacientes, Su calidad humana, el conocimiento que tiene y que lo imparte para quienes lo conocemos; hace que lo admire cada día. A mi tío, **Dr. Fernando José Oviedo Moreira**; quien es considerado un ícono tanto a nivel nacional como internacional en cuanto a la Gineco-Obstetricia en Panamá, por su apoyo incondicional.

Al **Dr. Otoniel López Riverol**, por aceptar ser parte de este proyecto, y a quien no tengo más que expresar palabras de agradecimiento y admiración.

A la **Dra. Scherezada María Isabel Mejía**, por la confianza depositada en mí, por ser guía y amiga, por impulsarme y apoyarme; por su ejemplo diario de tenacidad y perseverancia por conseguir lo mejor para nuestro servicio.

A los **Adscritos del Servicio de Gastroenterología, entre ellos Dra. Nuria Pérez y López; Dr. Eumir Juárez Valdés y Dr. Jaime Alberto González Angulo** por cada una de sus enseñanzas, infinitamente agradecido con ustedes.

A todos, espero no defraudarlos y contar siempre con su valioso apoyo, sincero e incondicional.

Dedicatoria

A la familia, que es lo más importante en la vida: **MI ESPOSA: MARIELA CAROLINA, MI HIJA: AURORA LEONOR, MIS PADRES: DINORAH MAGLIONE BALLADARES, MAURICIO OVIEDO MOREIRA Y MIS HERMANOS: CLARALIZ Y ARIEL.**

INDICE	PAGS
Resumen	7
1. Introducción	8
2. Antecedentes	8
3. Marco teórico	10
3.1. Cáncer de Esófago	10
3.2. Cáncer Gástrico	13
3.3. Tumores de Intestino Delgado	21
3.4. Cáncer Colorrectal	27
3.5 Tumores Carcinoides	31
3.6 Linfomas del Tubo Digestivo	33
3.7 Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST)	35
3.8 Colangiocarcinoma	37
3.9 Carcinoma del Ámpula de Váter	42
4.0 Carcinoma hepatocelular	44
4.1 Cáncer de Páncreas	48
4.2 Carcinoma de Apéndice	49
5. Justificación	51
6. Planteamiento del problema	51
7. Preguntas de Investigación	51
8. Objetivos	52
8.1. Objetivo General	52
8.2. Objetivo Específicos	52
9. Metodología de Investigación	52
9.1. Diseño de la Investigación	52
9.1.1. Tamaño de la Muestra	52
9.1.2. Criterios de Selección	52
9.1.2.1. Criterios de Inclusión	52
9.1.2.2. Criterios de Exclusión	53
9.2. Material y Método	53
10. Definición de las Variables	53

11. Recursos	57
11.1. Recursos Humanos	57
11.2. Recursos Interinstitucionales	57
11.3. Recursos Materiales	58
12. Aspectos Éticos	58
13. Aspectos de Bioseguridad	58
14. Resultados	58
15. Discusión	67
16. Conclusiones	69
17. Anexos	70
18. Referencias Bibliográficas	71

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las neoplasias malignas gastrointestinales, colectivamente representan uno de los mayores problemas de salud pública en Estados Unidos y a nivel mundial, representando cerca de 4.5 millones de muertes globales hasta el año 2013. Actualmente los cánceres gastrointestinales, basados en reportes estadísticos de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) representan en la actualidad la mayor tasa de incidencia de los últimos años, siendo la segunda causa de muerte por cáncer (después de cáncer de pulmón) en los Estados Unidos.

JUSTIFICACIÓN: El perfil epidemiológico de las neoplasias malignas gastrointestinales en nuestro medio (Hospital Juárez de México), no cuenta con estadísticas enfocadas enteramente a los cánceres del aparato digestivo y ninguno en periodos de 1 década, lo cual nos permitiría comprender mejor los cambios epidemiológicos actuales de las principales neoplasias malignas gastrointestinales y contrastar estos datos con los referidos en otros hospitales de la secretaria de la salud, así como del seguro social y de los trabajadores.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la frecuencia de las neoplasias malignas gastrointestinales en los pacientes del Hospital Juárez de México

TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo de corte transversal, retrospectivo y observacional.

METODOLOGÍA: Se realizó una revisión de todos los libros del Servicio de Anatomoclinica, donde se encontraron los reportes histopatológicos de las piezas anatomopatológicas que estuviesen dentro del período de 10 años estudiado, excluyéndose aquellos reportes de neoplasias originadas fuera del aparato digestivo y que presentaran un reporte histopatológico preliminar o diagnóstico no definitivo, así como los que tuvieran datos incompletos. Se obtuvieron: datos generales del paciente, descripción de los hallazgos anatomatológicos, conclusión o diagnóstico definitivo y aquellas neoplasias del aparato digestivo con reporte de inmunohistoquímica; durante el período comprendido de Enero 2006-Diciembre 2015. El análisis de los resultados se realizó mediante estadística descriptiva para la obtención de media, mediana y desviación estándar y la información fue analizada mediante el programa estadístico SPSS v24.

RESULTADOS: Se obtuvieron 1849 reportes histopatológicos; evidenciándose que el 56% de los estudios correspondió a pacientes del sexo masculino, siendo el rango de edad promedio de 56,8 años. El 51.5% de los estudios fueron enviados por el servicio de Oncología, siendo en primer lugar las laminillas y bloque en el 65% de los estudios y en segundo lugar la pieza quirúrgica en el 35%. La neoplasia maligna más frecuente fue el cáncer colorrectal, que representó el 36.45% de los casos y en 2do lugar el cáncer gástrico con el 34.23%. La región anatómica de donde se tomaron el mayor número de muestras fue en primer lugar de Colon y Recto, siendo en segundo lugar Cuerpo y fondo gástrico. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma moderadamente diferenciado en el 58% de los reportes y la inmunohistoquímica que se utilizó con mayor frecuencia fue CD 40, CD45, BCL2, BCL6 CD20; para determinar la estirpe histológica de los linfomas y en segundo lugar CD117, CD34, AML y Vimentina, para la evaluación de los GIST.

CONCLUSIONES: El comportamiento epidemiológico de las neoplasias malignas gastrointestinales en nuestro medio ha presentado un incremento exponencial en los últimos años, con alta prevalencia e incidencia de cáncer colorrectal y gástrico, con mayor aplicación de la inmunohistoquímica para evaluación de las neoplasias gastrointestinales

ASPECTOS ÉTICOS: El presente estudio no cuenta con conflictos de interés, se mantuvo en anónimo la identidad de los pacientes involucrados. Se realizó bajo las estrictas normas de ética y apego al código de Helsinki.

PALABRAS CLAVES: Neoplasias malignas gastrointestinales, histología, inmunohistoquímica.

1. INTRODUCCIÓN:

Según el Informe Mundial sobre el Cáncer, se especula que a nivel mundial las tasas de cáncer podrían aumentar hasta en 50%, calculando que podría haber 15 millones de casos nuevos de cáncer de cualquier tipo en el año 2020 (1); sin embargo, el informe también ofrece una clara evidencia de que los estilos de vida saludables y medidas de salud pública implementadas por los diferentes gobiernos, así como por los profesionales de la salud, podrían frenar esta tendencia y evitar o prevenir casi la tercera parte de los cánceres en todo el mundo.

Las naciones industrializadas con las mayores tasas de cáncer son: Estados Unidos, Italia, Australia, Alemania, Países Bajos, Canadá y Francia. Los países en desarrollo con el más bajo índice de cáncer se sitúan en el norte de África, Asia meridional y oriental. En los países en desarrollo, como en África, Asia o América Latina, con una alimentación dominada básicamente por los cereales, se ostentan elevadas tasas de cáncer de boca, esófago, laringe, estómago, hígado y cérvix uterino; sin embargo, en las zonas de los países desarrollados como en Europa, Norteamérica y Australia, con dietas más ricas en grasas y alimentos procesados, los tumores más frecuentes suelen ser de colon, próstata o mama (1).

2. ANTECEDENTES

El proyecto GLOBOCAN 2012 estimó, que en 2016 la población total del planeta sería de 7,432,663,000 habitantes, de los cuales 32.6 millones vivirán con cáncer, diagnosticándose 14.1 millones de casos nuevos, de los cuales fallecerían alrededor 8.2 millones de personas que corresponderían a 13% de todas las muertes en el mundo, es decir, 4 de cada 10 pacientes (42%) morirían a pesar de los avances científicos y tecnológicos. Estudios actuariales con proyección al año 2025 estiman que se diagnosticarán 19.3 millones de nuevos casos, lo que equivale a 70% de incremento en la próxima década.

Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el cáncer en nuestro país se ubica como la tercera causa de muerte, sólo después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. En 2015, 13.5% del total de defunciones ocurrió por tumores malignos, registrándose 147,985 casos nuevos y 91,248 defunciones, la mayoría de las cuales ocurrieron en personas entre los 45 y 65 años de edad, predominando en el género femenino (55.72%) sobre el masculino (44.28%). Se estima para el año 2025 que la incidencia anual y la mortalidad por cáncer en México se incrementará en 49.8%.

Estadísticas que han sido recopiladas por J.J. Villalobos en el INCMNSZ y publicadas en 2006, comparando la frecuencia de esta neoplasia, comprobada por histopatología, en cuatro instituciones de la Ciudad de México que incluyeron al Hospital General de México (HGM), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), Centro Médico Nacional

20 de Noviembre (CMN20Nov) y Hospital Español (HE), de 1978 a 2003, analizando 8,879 casos de cáncer del aparato digestivo, comparando la frecuencia cada tres años. La frecuencia de cáncer gástrico disminuyó progresivamente en el Hospital General de México a lo largo de 25 años, de 59% a 38%, y en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" de 32% a 24%, permaneciendo razonablemente estables en los otros dos hospitales. Por lo contrario, los casos registrados de cáncer de colon aumentaron significativamente en el Hospital General de México de 15% en 1978 a 36% en 2003, y en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de 20% en 1978 a 51% en 2003, siendo los hospitales con mayores cambios en los registros, mientras que en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y en el Hospital Español de México, los cambios no fueron tan notables.

En el 2014 se publican datos del Hospital Juárez de México por el servicio de Oncología, y los datos muestran la frecuencia del cáncer en un período de 5 años, incluyendo las 10 neoplasias malignas más frecuentes (mama, cervicouterino, linfoma, próstata, colon y recto, Melanoma, estomago, ovario y testículo), con resultados en relación a cánceres de aparato digestivo, registrándose 749 casos que representan 12.81% del total. El cáncer más frecuente del aparato digestivo fue el de intestino grueso localizado en el colon y recto, representado por 273 casos (36%), 25% en el colon y 11% en el recto, estómago 235 casos (31%). Continúa en frecuencia el cáncer periampular que comprende al páncreas, vía biliar y ámpula de váter con 81 casos (10.81%) y duodeno 20 casos.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 CÁNCER DE ESÓFAGO

El cáncer de esófago se cuenta entre las malignidades más letales del aparato gastrointestinal. Son dos los tipos histológicos más comunes: el adenocarcinoma de esófago y carcinoma de células escamosas. En las últimas décadas no sólo se ha visto un incremento en la prevalencia del cáncer esofágico, sino también una inversión en la distribución de los dos tipos más frecuentes de neoplasias malignas del esófago.

El epitelio se refiere a las capas de células que recubren los órganos huecos y las glándulas. Las células epiteliales están organizadas en capas únicas o múltiples, según el órgano y la localización.

En el caso particular del esófago, el epitelio (o mucosa esofágica) está constituido por: epitelio plano estratificado, lámina propia y la muscularis mucosae, en la porción más distal del tercio inferior del esófago, lo que constituye la unión gastroesofágica; el epitelio esofágico contiene glándulas mucosas.

1. Cáncer epidermoide: Incluye a los carcinomas de células escamosas, células basales y células de transición. Ya que el esófago está normalmente cubierto con células escamosas, este tipo histológico puede ocurrir en cualquier localización de todo el trayecto del esófago. En el pasado, el carcinoma de células escamosas era el tipo más común de cáncer de esófago en casi todos los países del mundo occidental. Esto ha cambiado en las últimas décadas y, en la actualidad, el cáncer de esta estirpe constituye menos de la mitad de los cánceres esofágicos en diferentes reportes.

2. El esófago de Barret: Es una alteración del esófago considerada como premaligna, en la cual el epitelio escamoso de la porción distal del esófago es reemplazado por epitelio columnar, aunque hay desacuerdo entre los expertos respecto del tipo histológico del epitelio requerido para confirmar que existe metaplasia en el esófago, la mayoría está de acuerdo con que el hallazgo de un epitelio de tipo intestinal con células caliciformes (llamada metaplasia intestinal especializada); la mayoría de los estudios publicados sobre esófago de Barrett ha utilizado la metaplasia intestinal como criterio de diagnóstico necesario. Sin embargo, algunas autoridades en el tema aún argumentan que una metaplasia con epitelio gástrico de tipo cardias (formado casi exclusivamente por células secretoras de moco) también tiene potencial de malignización y puede ser considerado diagnóstico de esófago de Barrett.

Factores específicos como la obesidad, la raza blanca, la edad mayor a 50 años, inicio de la ERGE a edad temprana, tabaquismo y hernia hiatal han sido identificados como factores que incrementan el riesgo de esófago de Barrett y, por tanto, del adenocarcinoma del esófago.

3. Adenocarcinoma: Los cánceres que se originan de células glandulares se llaman adenocarcinomas. Este tipo de célula no es normalmente parte del

revestimiento interno del esófago. Antes de que se pueda desarrollar un adenocarcinoma, las células glandulares tienen que reemplazar un área de las células escamosas, como en el caso del esófago de Barrett. Esto ocurre principalmente en la parte inferior del esófago, donde se origina la mayoría de los adenocarcinomas.

Los adenocarcinomas que se originan la unión gastro-esofágica (UGE), lo que incluye un área de aproximadamente 5-6 centímetros, se manifiestan, se diagnostican y también se tratan como cánceres de esófago. De tal manera que tanto el cáncer de células escamosas como el adenocarcinoma son agrupados como cánceres esofágicos.

Aproximadamente 80% del total de los casos de cáncer de esófago ocurre en regiones poco desarrolladas, siendo más prevalente en hombres que en mujeres, con una tasa de 2.4:1. Un trabajo de 2002 reporta que la incidencia para el adenocarcinoma del esófago es de 6-10:1 y de 2-3:1 para el carcinoma de células escamosas³.

Reportes recientes indican que en el mundo occidental la incidencia del adenocarcinoma de esófago ha aumentado con mayor rapidez que cualquier otro tipo de neoplasia sólida en los hombres de raza blanca⁴.

Según las cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizadas en 2012, el cáncer de esófago ocupa el octavo lugar en frecuencia a nivel global, siendo el sexto lugar de mortalidad por cáncer⁵. En ese año se detectaron más de 450,000 nuevas personas afectadas en el mundo, lo que representa aproximadamente 3% de la población con cáncer, y su incidencia aumenta rápidamente^{5, 6}

Aunque existen diversos tipos de cáncer de esófago (ej. sarcomas, carcinoma de células pequeñas, leiomiomas, melanoma, linfoma)⁶, por su mayor prevalencia, los dos subtipos que llaman la atención son: adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, siendo el último el más prevalente a nivel mundial (87%). Sin embargo, existen regiones desarrolladas como Norteamérica, Australia y Europa donde la prevalencia del adenocarcinoma, en ciertas poblaciones, ha igualado e incluso rebasado al cáncer de células escamosas, probablemente relacionada con el estilo de vida occidental⁷.

Los factores responsables de la disparidad en la incidencia de adenocarcinoma del esófago por sexo y edad no han sido definidos y no parecen asociarse exclusivamente con cambios en factores de riesgo conocidos. Los últimos informes sugieren que los factores hormonales pueden desempeñar un papel en la disparidad de sexo observada en la incidencia de adenocarcinoma del esófago⁸. La trascendencia de este tipo de cáncer radica en el pobre pronóstico para la supervivencia.

La epidemiología y evolución de cada subtipo varía considerablemente. La incidencia del carcinoma de células escamosas aumenta con la edad, presentándose en mayores de 60 años, y es más frecuente en personas de raza negra. Puede surgir de cualquier sitio esofágico, con distribución uniforme

en tercio medio y distal, generalmente respetando el esófago cervical; entre los principales factores de riesgo asociados se encuentran la sinergia entre tabaquismo y consumo pesado de alcohol, además de condiciones de inflamación crónica de la mucosa esofágica, consecuentemente originando displasia y cambios de malignidad in situ, tales como deficiencias nutricionales, esofagitis y enfermedades virales, en particular el virus de papiloma humano⁶. Por su parte, el adenocarcinoma esofágico es más frecuente en hombres de raza blanca, generalmente surge del tercio distal esofágico (hasta 75%), a partir de cambio metaplásico epitelial, de escamoso hacia columnar (Barrett). La inversión en la frecuencia de los dos subtipos principales de cáncer de esófago se debe principalmente a los factores de riesgo crecientes en los países desarrollados; la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), obesidad y el tabaquismo que están presentes en más de 70% de los casos de adenocarcinoma esofágico en poblaciones occidentales. El esófago de Barrett representa la lesión precancerosa más importante para adenocarcinoma esofágico, con elevación del riesgo de cáncer que va de 50 a 100 veces más que la población general⁶. Esta condición se presenta en 15% de los individuos con síntomas frecuentes de ERGE y hasta en 1-2% de la población general⁸. A pesar de la identificación de la ERGE como factor de riesgo para el desarrollo de esófago de Barrett, existen series discordantes acerca de la prevalencia de esófago de Barrett en ERGE y esofagitis, probando que puede no ser obligatoria su presencia para el desarrollo de la metaplasia¹¹. Con base en ello, se debate mucho acerca de los métodos de escrutinio para la detección oportuna de este tipo de lesión esofágica, sin hasta el momento establecer un plan poblacional costo-efectivo para este fin. Actualmente, se considera que la incidencia de adenocarcinoma esofágico en personas con esófago de Barrett es más baja de lo que se creía¹², con un riesgo anual de 0.12% a 0.3%^{6,8}.

En México, la OMS reporta incidencia de cáncer de esófago menor de 1.6% en hombres, con mortalidad igualmente baja de menos de 1.4%. Para las mujeres, en 2012 se reportó incidencia de menos de 0.5% con mortalidad para este género de 0.4 a 0.7%⁵.

En 2014, 4 grandes instituciones de la capital mexicana participaron en un estudio en el cual se observaron la frecuencia y la tendencia del cáncer de tubo digestivo, logrando analizar 14,325 casos de neoplasias de esta localización. En dicho estudio se reportó que el carcinoma de esófago se situó principalmente entre el quinto y sexto lugar de frecuencia, llamando la atención la inversión que ocurrió en la relación entre carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma esofágico, que pasó de 7:1 en 1971 a 0.8:1 en la serie de casos reportados de 1989 a 2006¹³. De igual forma, un estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, que involucró 142 pacientes con cáncer de esófago de 2005 a 2008, identificó mayor frecuencia en hombres que en mujeres (relación 3.7:1), para adenocarcinoma 13:1 y carcinoma epidermoide 1.8:1³.

En 2017 Gómez- Urrutia y Cols en el Servicio de Endoscopia del Hospital Juárez de México (HJM) presentaron la epidemiología del cáncer de esófago en HJM en un período de 5 años (Enero 2010-Mayo 2015), donde se realizaron 10,071 panendoscopias, en 91 se confirmó el diagnóstico de cáncer

de esófago, tres de ellos se excluyeron. Los síntomas más frecuentes: disfagia 81.9% (n = 77), odinofagia 10.6% (n = 10) y pérdida de peso 7.4% (n = 7) (p = 0.348). Hombres 76.6 % (n = 70) y mujeres 23.4% (n = 21). Edad promedio: 58.70 años (DE ± 1.477) (rango de 22 a 89 años), el grupo etario con mayor número de casos fue el de 50 a 59 años (26 pacientes). El 67.1% (n = 65) presentó adenocarcinoma y 32.9% (n = 26) cáncer epidermoide. La localización más común: tercio distal 70.2%, medio 19.1% y proximal 10.6%. El adenocarcinoma moderadamente diferenciado fue el más frecuente 39.4% (n = 37), seguido del epidermoide 27.7% (n = 26). Los pacientes con adenocarcinoma y cáncer epidermoide 61.5% se estadificaron en estadio IV; 28.5% estadio III; 6.2% estadio IIB y 3.8% estadio IIA¹⁰

El pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de esófago en general es malo, a pesar de que ha mejorado con los años, esto es debido a que la mayoría de los pacientes se presenta en estadios tardíos de la enfermedad. La supervivencia a 5 años se reporta menor a 20%^{2,3}.

Asimismo, las opciones de tratamiento son limitadas y, a pesar de su implementación, la mortalidad por cáncer de esófago permanece elevada, por lo que se está trabajando en el desarrollo de mejores métodos de escrutinio y detección oportuna, así como en la eliminación de los factores de riesgo modificables en poblaciones de mayor riesgo^{2,13,14}.

3.2 CÁNCER GÁSTRICO

El comportamiento epidemiológico del cáncer gástrico (CG) ha sido estudiado por la Organización Mundial de la Salud, la cual ha clasificado a todos los países en 2 grandes grupos: aquellos considerados como países desarrollados que incluyen a Norte América, Canadá, Europa occidental, Japón y Australia, los cuales tienen una tasa de mortalidad que oscila entre 3.8 y 7.2 X 100,000 habitantes, y el resto, agrupado en el contexto de países en vías de desarrollo en los cuales la tasa se incrementa, alcanzando en algunos sitios hasta 13 x 100,000 habitantes^{16,17}.

El cáncer gástrico (CaG) se puede diferenciar de acuerdo con su localización anatómica en CaG cardial, que se presenta cerca de la unión gastroesofágica y CaG no cardial, que se localiza en los demás segmentos del estómago (cuerpo, antro), aunque este último también puede ser denominado CaG distal. El CaG cardial y el no cardial o distal tienen diferencias marcadas en prevalencia, fisiopatología y factores de riesgo, entre otros¹. El cáncer gástrico es una enfermedad heterogénea con diversas características epidemiológicas e histopatológicas². Algunos factores de riesgo comunes para ambas localizaciones son el tabaquismo y la radiación. El sexo masculino tiene con mayor frecuencia CaG cardial (5x) y en menor medida CaG no cardial (2x). La obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico son factores de riesgo asociados con CaG cardial, pero no se asocian con la presencia de CaG no cardial. Por otra parte, la infección por *Helicobacter pylori*, estatus socioeconómico bajo, alto consumo de alimentos salados o procesados y baja ingesta de frutas y vegetales son factores que se han relacionado con CaG no cardial¹⁷

Desde el punto de vista histológico, la clasificación de Lauren divide al cáncer gástrico en dos tipos: intestinal y difuso. Estos dos tipos tienen diferencias epidemiológicas por género, edad de diagnóstico y asociación con factores de riesgo³. Esta enfermedad es multifactorial y presenta marcadas variaciones geográficas, temporales y un efecto de la migración de la población sobre su incidencia, lo cual sugiere que adicional a los factores genéticos, los factores ambientales y el estilo de vida pueden contribuir en su presentación^{2,4}.

El desarrollo de CaG se relaciona con un efecto aditivo o sinérgico de diversos factores de riesgo que pueden tener un papel de efecto como factor disparador del inicio o en el desarrollo de esta neoplasia². El modelo de carcinogénesis gástrica de Correa es un modelo multifactorial y de múltiples pasos en el que los factores ambientales desempeñan un papel relevante en cada una de las etapas de este proceso⁵. Esta misma interacción de los factores de riesgo hace más complejo el poder establecer con claridad el grado de riesgo de uno solo de los factores de manera individual. Adicionalmente, el riesgo de CaG puede incrementarse por un efecto aditivo o sinérgico de varios factores de riesgo, donde cada uno de ellos podría contribuir al desarrollo de la neoplasia a través de vías de toxicidad específicas². El control de los factores ambientales y el estilo de vida puede ser el único medio efectivo para reducir la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico a través de la prevención de la enfermedad¹⁷.

En el estudio publicado por Sánchez Barriga, el cáncer gástrico (CG) en México se presenta con mayor frecuencia entre los 65 y 85 años de edad, la cual no se modificó en el periodo comprendido entre 2000 a 2012, apreciándose un número cada vez mayor en población de menores de 40 años¹⁸

De acuerdo con Villalobos y cols., el comportamiento de las neoplasias malignas del tubo digestivo en 35 años de estudio de 14,325 casos atendidos en 5 hospitales de la Ciudad de México, de diferente estrato socioeconómico, se ha modificado, pudiendo observar que el CG que ocupaba el primer lugar en las neoplasias del tubo digestivo en todos los hospitales en 1978 (34.2%), registró un decremento en 2013 (23.15%), pasando a ocupar el segundo lugar a partir de principios de este siglo, siendo el cáncer colorrectal, que ocupaba en 1978 el segundo lugar (23.4%), el que actualmente se coloca en el primero (43.31%)³

Este fenómeno ha tratado de ser explicado por los factores que influyen en su presentación. En la disminución del cáncer gástrico ha influido el empleo de fármacos antisecretores que ofrecen una gastroprotección efectiva contra diversos agentes agresores, el *Helicobacter pylori* considerado un agente carcinógeno cuyo tratamiento oportuno revierte o controla la metaplasia intestinal, y las modificaciones en los factores de riesgo relacionados con la alimentación, tanto en su aporte calórico como en su contenido de proteínas y grasas de origen animal, así como la disminución de la ingesta de conservadores ricos en nitritos^{9,20,21,22,23}.

En México, la tasa de mortalidad del CG es elevada y aunque ha descendido en forma discreta entre los años 2000 a 2012 (de 7.5 a 5.6 X 100,000 habitantes), de acuerdo con lo publicado por Sánchez-Barriga, se observan

variaciones importantes en las entidades federativas de las zonas 1 y 2 que incluyen los estados de Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Campeche, Veracruz, Tabasco, Puebla, Hidalgo y San Luis Potosí, que tienen la tasa más elevada (entre 4.8 y 9.2 X 100,000 habitantes), mientras que en el resto de las zonas 2 a 7 osciló entre 3 y 4.8 x 100,000 habitantes¹⁸.

En 2014 Herrera-Torres y Cols en el Hospital Juárez de México presentaron los datos relacionados a la frecuencia de cáncer en un período de 5 años (2006-2010), de los 749 casos reportados de cáncer de aparato digestivo, 235 casos (31%), fueron de cáncer gástrico²⁴

En 2015 Zamarripa Dorsey y Cols del Servicio de Gastroenterología del HJM publicaron en la Revista de Gastroenterología de México, las “características histopatológicas del adenocarcinoma gástrico en pacientes mexicanos” en un período de 10 años (2003-2012); donde reportaron 417 casos de adenocarcinoma gástrico. Hubo 230 (55.2%) con tipo difuso y 118 (28.2%) con tipo intestinal. La edad media en el tipo difuso fue 54.02 ± 14.93 años de los cuales 119 (51.3%) fueron hombres, y la de tipo intestinal fue 63.43 ± 13.78 , y 69 (62.2%) fueron hombres. Entre el carcinoma de tipo difuso, 92 fueron menores de 50 años en comparación con 22 con carcinoma de tipo intestinal²⁵

FACTORES INFECCIOSOS

a) Helicobacter pylori (Hp) Es el factor de riesgo mejor conocido para desarrollo de CaG no cardial, especialmente el de tipo intestinal. Esta asociación se conoce desde 1994, cuando la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC) lo clasificó como carcinógeno clase I, es decir, que hay pruebas definitivas de que constituye un factor para el desarrollo de cáncer gástrico (4, 6). Algunos estudios sugieren que es responsable de 74% de los casos de CaG no cardial en países desarrollados y 78% en países en vías de desarrollo⁶. La secuencia de los cambios que llevan a CaG intestinal es un proceso con múltiples pasos que inicia con la presencia de gastritis aguda y posteriormente gastritis crónica, seguida por gastritis atrófica (pérdida de la estructura glandular) y posterior progresión a metaplasia intestinal completa, metaplasia intestinal incompleta, hasta que finalmente se desarrolla neoplasia intraepitelial o displasia y por último adenocarcinoma invasor. La gastritis aguda se caracteriza por infiltración de la lámina propia y epitelio por neutrófilos; posteriormente se presenta gastritis crónica cuando el infiltrado linfocitario substituye al infiltrado neutrofílico^{19, 26,27}

La gastritis crónica puede ser de localización predominantemente antral, de cuerpo o difusa (conocida también como pangastritis o gastritis multifocal). En los pacientes con alto riesgo para cáncer gástrico, la cascada de la carcinogénesis avanza de manera lenta y estable. Se presenta pérdida focal y progresiva de las glándulas gástricas, lo cual ocurre inicialmente en la proximidad de la incisura angularis y se extiende posteriormente en dirección al cuerpo. Esta atrofia causa hipoclorhidria, permitiendo el desarrollo de otros microorganismos que producen metabolitos nitrogenados con potencial carcinógeno. La metaplasia intestinal aparece cuando las glándulas originales y el epitelio foveolar son reemplazadas por células con fenotipo intestinal. Dicha

metaplasia intestinal puede ser completa (tipo intestino delgado) o incompleta. A medida que avanza el daño mucoso, aparece la neoplasia intraepitelial o displasia de bajo grado y posteriormente de alto grado. En esta etapa se presentan cambios en la morfología celular con núcleos grandes, hipercromáticos y con alteraciones en la polaridad. Dependiendo del grado de atipia celular y de distorsión de la arquitectura epitelial se considera displasia de bajo grado o de alto grado. El punto culminante de la cascada de la carcinogénesis gástrica es la aparición de adenocarcinoma gástrico inicialmente in situ y luego invasor. La progresión se produce a lo largo de muchos años³². En este modelo de Correa, la infección crónica por Hp ejerce un papel fundamental como disparador de la carcinogénesis (La infección crónica por Hp se asocia con un riesgo 2.6-5.9 veces mayor de presentar cáncer¹, aunque algunas revisiones mencionan RR tan altos como 16.7⁴. El Hp produce inflamación crónica a través de la estimulación en la producción de citosinas y reclutamiento de células inmunes. La extensión y severidad de la inflamación dependerá de factores de virulencia de la bacteria incluyendo citotoxinas bacterianas, susceptibilidad genética del huésped (polimorfismos genéticos responsables de la respuesta inmune), edad de exposición (tiempo de infección) y exposición a factores ambientales tóxicos^{2,7}. Cada cepa de Hp tiene factores de adhesión, toxinas y enzimas que determinan su grado de virulencia. Dentro de los factores bacterianos que aumentan el riesgo de desarrollo de CaG están: CagA, VacA, BabA, SabA y OipA^{4,7,11}. A mayor tiempo de infección y mayor impacto sobre la mucosa, es más probable que se desarrolle CaG (1). Los pacientes con infección por Hp y gastritis atrófica severa, gastritis predominante en cuerpo gástrico o metaplasia intestinal, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico¹². La infección crónica por Hp causa inestabilidad genética al reducir la secreción gástrica (hipoclorhidria), lo que promueve aumento en el microbioma gástrico que puede procesar los compuestos de la dieta produciendo carcinógenos^{19,32}.

A pesar de que Hp es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de CaG, no parece ser causa suficiente por sí solo¹⁴. Adicionalmente, el Hp parece interactuar con factores dietéticos, ya que incrementa el daño producido por sal, así como también reduce la biodisponibilidad de vitamina C y hierro¹⁹.

La erradicación de Hp se asocia con una reducción en el riesgo de CaG al promover la regresión de las lesiones precursoras de cáncer o detener la progresión de éstas. Puede prevenir mayor daño al ADN celular, mejora la secreción ácida gástrica y permite restaurar la microbiota. Al parecer existe un punto de no retorno en la carcinogénesis gástrica, por lo que es importante lograr la erradicación de Hp de forma temprana (4, 6, 13). Se recomienda la erradicación de Hp en pacientes con CaG y en aquellos con lesiones preneoplásicas o con alto riesgo de desarrollo de cáncer gástrico²⁸.

b) Otros factores infecciosos

Infecciones como la ocasionada por virus Epstein-Barr (EBV) se han investigado como causa potencial de CaG. Algunos estudios implican al EBV en alrededor de 10% de los casos de CaG^{1,11}. De la misma manera, el virus JC puede asociarse con CaG si se encuentra en niveles altos. Por lo contrario, la presencia del virus HTLV-1 produce inmunosupresión prolongada que hace

que el medio ambiente del estómago sea menos apropiado para el desarrollo de *Helicobacter pylori*¹⁹.

FACTORES DIETÉTICOS

Existe evidencia de que el consumo de alimentos salados, compuestos N-nitroso y baja ingesta de frutas y vegetales frescos aumenta el riesgo de cáncer gástrico^{9,20}.

❖ *Dieta alta en sal*

La sal fue descrita como un factor de riesgo de CaG desde 1959. A mayor consumo de sal, mayor será el riesgo de presentar CaG^{21,22}. Los alimentos preservados en sal han sido reconocidos como un factor de riesgo (evidencia sólida) para el desarrollo de CaG (RR 1.7). Esto incluye a los vegetales preservados en salmuera (RR 1.27-1.32) y pescado salado seco (RR 1.24), así como también los alimentos ricos en sal (como es el caso de la salsa de soya) o el uso exagerado de sal de mesa (20). Una alta concentración de sal en el estómago destruye la barrera mucosa y puede contribuir a inflamación crónica y atrofia, lo cual a la vez incrementa el riesgo de CaG^{2,5}. El daño a la mucosa aumenta la tasa de mitosis en el epitelio gástrico, lo cual incrementa el potencial de mutaciones⁵. Adicionalmente, la fermentación de vegetales en salmuera puede incrementar la producción de N-nitrosaminas que son carcinogénicas. En presencia de Hp, un ambiente gástrico poco ácido puede favorecer su colonización y el daño mucoso inducido por la bacteria, teniendo un efecto sinérgico para el desarrollo de cáncer^{1,5,11}. Por estos motivos se recomienda evitar la ingesta de alimentos salados o ahumados como una estrategia para prevenir el desarrollo de cáncer gástrico²¹.

❖ *Carne procesada*

Existe evidencia sólida para establecer la ingesta de carne procesada como un factor de riesgo para el desarrollo de CaG no cardial (RR 1.8). La carne procesada (curada, ahumada, salada o con adición de conservadores) es una fuente de compuestos N-nitrosos^{21, 22}. Algunos ejemplos de carne procesada son la carne seca, hamburguesas, tocino, salami y salchichas, entre otras variedades de carnes frías. Muchas carnes procesadas tienen alto contenido en sal, nitritos y nitratos que reaccionan con los productos de degradación de las proteínas formando compuestos N-nitroso, además de contener compuestos mutagénicos y carcinogénicos como hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH) procedentes del combustible utilizado en el proceso de ahumado²⁰.

❖ *Carne a las brasas*

Hay evidencia limitada que sugiere que la carne roja, blanca o pescado preparados a las brasas (al carbón o a la leña) podría ser un factor de riesgo para CaG, ya que la carne cocinada a altas temperaturas aumenta la presencia de carcinógenos y mutágenos del tipo de aminas heterocíclicas y PAH y α -benzopireno²⁰.

❖ **Baja ingesta de frutas y vegetales**

Se ha mencionado que la baja ingesta de frutas y vegetales podría ser un factor de riesgo (evidencia limitada) para presentar CaG¹. Algunos estudios han reportado que la ingesta de fruta fresca y vegetales puede tener un efecto protector

❖ **Otros factores dietéticos**

Se han considerado como un potencial factor de riesgo para CaG: alta ingesta de carbohidratos refinados, grasa saturada y colesterol. Todos ellos se han relacionado principalmente con CaG tipo intestinal²⁰

FACTORES RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA DEL PACIENTE

a) Obesidad

Se ha demostrado una asociación con evidencia consistente entre la obesidad y CaG cardinal corroborado por meta análisis con valoración dosis-dependiente (RR 1.23-2.3), así como con la mortalidad asociada con esta neoplasia^{1,4}. El riesgo se incrementa de forma marcada con Índice de Masa Corporal mayor de 26kg/m² (1). La obesidad se caracteriza por un estado de inflamación de bajo grado con aumento en los factores proinflamatorios como factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 y proteína C reactiva, lo cual es un contexto que promueve el desarrollo de cáncer. Los niveles elevados de leptina e insulina que se asocian con la obesidad promueven la proliferación celular, impiden la apoptosis y favorecen el crecimiento de células cancerígenas^{31,32}.

b) Tabaquismo

Desde 2002, la IARC estableció que existe evidencia suficiente para establecer una relación de causalidad entre tabaquismo y CaG, la cual parece ser dosis-dependiente^{3,12}. El tabaquismo se asocia tanto con CaG cardinal (RR 1.87) como con CaG no cardinal (RR=1.6-2) (32,33). Se estima que entre 11- 17% de los casos de CaG son atribuibles al tabaquismo^{1,11,12}. Los pacientes fumadores tienen mayor riesgo de presentar CaG que los no fumadores (RR 1.84); incluso los pacientes que fumaron previamente y lo han suspendido mantienen riesgo incrementado hasta por 14 años después de dejar de fumar (RR 1.77)¹¹. El impacto del tabaquismo sobre el riesgo de presentar CaG es mayor en el sexo masculino (RR 1.6) que en el femenino (RR 1.2)³². El tabaquismo produce cambios en la microbiota de la cavidad oral y aumenta el acetaldehído. Tiene más de 5,000 compuestos químicos de los cuales 93 (incluyendo PAH, carbonilos, nitrosaminas específicas del tabaco NNN y NNK y metales tóxicos) han sido identificados como compuestos nocivos, muchos de los cuales están involucrados en la carcinogénesis de distintas neoplasias². Estudios recientes han encontrado también una asociación entre la hookah y el CaG^{2,3}.

Adicionalmente, se considera que los fumadores tienen una incidencia mayor de Hp². Se recomienda evitar o suspender el uso de tabaco para prevenir el desarrollo de CaG³³.

c) Ingesta de alcohol

Existe evidencia sustancial de que la ingesta de 3 o más bebidas alcohólicas al día (aproximadamente 45g/d) aumenta el riesgo de CaG. La ingesta de ≥ 60 g/d de alcohol aumenta 60% el riesgo de padecer CaG intestinal (RR 1.6), siendo el riesgo mayor para destilados¹¹. El alcohol es un irritante gástrico, actúa como solvente permitiendo la penetración de carcinógenos. Puede inducir apoptosis y peroxidación de lípidos e incrementar la expresión de alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa, citocromo p450 e inducir la producción de radicales de oxígeno y compuestos nitrogenados. El metabolismo del alcohol genera acetaldehído que tiene efectos carcinogénicos en humanos y mutagénico al unirse a ADN y proteínas destruyendo folatos y causando hiperproliferación celular. Su riesgo se incrementa cuando se combina con tabaquismo^{31, 32}.

EXPOSICIÓN LABORAL O AMBIENTAL A COMPUESTOS QUÍMICOS O RADIACIÓN

La exposición ambiental a tóxicos puede ser un factor más importante para el desarrollo de CaG que los factores genéticos. La inflamación crónica y aumento de radicales libres de O₂ y producción de nitrógeno son factores asociados con el inicio y desarrollo de cáncer a través de la destrucción de ADN celular y alterando la activación de genes. Se han identificado factores de riesgo de tipo ocupacional como la minería para extracción de carbón, procesamiento de metales (siderurgia, fundidoras), producción de cromo, enchapado en plata y otros metales, industria de procesamiento de la madera y del hule, entre otras. La exposición a metales tóxicos como arsénico y cromo, compuestos orgánicos como α -benzopirenos, radiación, exposición a ambiente con polvo y temperaturas elevadas, han sido implicados en el desarrollo de CaG³¹.

La exposición crónica a dosis bajas de radiación o la exposición aguda a dosis muy elevadas de ésta, incrementa el riesgo de CaG. El tiempo de exposición y la dosis de radiación son los dos factores más importantes^{32,33}.

FACTORES PROTECTORES PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER GÁSTRICO

a) Cítricos

Existen estudios que sugieren (evidencia limitada) que el consumo de cítricos reduce el riesgo de CaG cardial, por lo que se recomienda el consumo de frutas y verduras que contengan vitamina C³².

b) Otros

Algunas guías clínicas³⁵ mencionan como potenciales factores protectores el consumo de frutas frescas y vegetales, así como la ingesta de vitamina C y β -carotenos asociándolos con un efecto positivo sobre la mucosa gástrica debido a sus propiedades antioxidantes, aunque la evidencia no es concluyente. En 1997, la AICR estableció que había evidencia convincente de que la ingesta de fruta fresca y vegetales reducía el riesgo de CaG y algunos estudios de casos y controles reportaron este efecto protector (reducción de CaG de 40% consumiendo frutas frescas y 30% con vegetales)⁵. Sin embargo, evidencia más reciente reduce su papel a un factor protector posible, sin evidencia suficiente¹. Pudiera tener un papel en la inhibición de carcinogénesis a través de la modulación de enzimas metabolizadoras de xenobióticos, pero no hay evidencia suficiente que permita recomendarlos como una medida claramente preventiva³².

Dentro de los alimentos que han sido mencionados por algunos estudios con efecto potencialmente benéfico están el pescado, frutas frescas y vegetales como cebolla, ajo, poro, brócoli, uvas rojas, nueces, así como bebidas como té verde, té negro y café^{31,32}. No hay evidencia clara de que los cereales integrales, el té verde o los β -carotenos modifiquen el riesgo de CaG⁸. Otros componentes en la dieta como el oleocantal presente en el aceite de oliva y el polifenol en la manzana pudieran tener un papel inhibitorio en algunos de los procesos biológicos de carcinogénesis³³.

El consumo de suplementos vitamínicos antioxidantes (vitamina A, vitamina C, vitamina E, β -carotenos, α -carotenos, α -tocoferol, selenio, zinc y licopeno) ha sido estudiado como una medida que pudiera ser efectiva para la prevención de cáncer^{3,11,15}. La evidencia actual es controversial, ya que algunas meta-análisis mencionan la potencial utilidad de suplementos vitamínicos¹⁵, sin embargo, numerosos estudios recientes han mostrado nulo o escaso efecto. No hay evidencia suficiente que demuestre que los suplementos antioxidantes reduzcan el riesgo de CaG, por lo cual no se recomienda su uso para tal efecto (12). Solamente se recomiendan en pacientes en los que se conozca que su ingesta de vitaminas y micronutrientes a partir de la dieta pueda ser deficiente³. Diversos probióticos como *Lactobacillus johnsonii* MH-68 y *Lactobacillus Salivarius* subespecie *salicinius* AP-32 han sido estudiados por su posible efecto protector, pero no hay evidencia sólida que permita recomendarlos^{32,41}.

La frecuencia del CG en nuestro país, al igual que en el resto del mundo en las últimas décadas ha disminuido, sin embargo, debe ser considerado como un problema de salud pública ya que es una enfermedad agresiva, con una tasa de mortalidad elevada debido a que al momento del diagnóstico la enfermedad se encuentra avanzada, con posibilidades terapéuticas muy reducidas y con un pronóstico muy pobre^{28, 41, 42,43}.

3.3 TUMORES DE INTESTINO DELGADO

Aunque el intestino delgado comprende el 90,00% de la superficie de absorción del tracto digestivo, los tumores de este sitio constituyen únicamente del 1,00% al 2,00% de las neoplasias gastrointestinales, y solamente representan el 0,30% de todos los tumores¹. La edad media de diagnóstico es de 66 años 2, existiendo un ligero predominio por el género masculino^{44,45}.

Según la base de datos nacional sobre cáncer en los Estados Unidos, la incidencia de neoplasias de intestino delgado fue alrededor de 11.8 casos- millón de habitantes para el año 1973 y para el 2004 de 22.7 casos- millón de habitantes⁴⁵

En México el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2006 registró un total de 106.238 tumores malignos, de los cuales 339 (0,32%) se localizaron en el intestino delgado⁴. La mayoría de estos tumores son asintomáticos por largos periodos de tiempo y debutan con síntomas inespecíficos como dolor abdominal, obstrucción intestinal y hemorragia de tubo digestivo. Esto, aunado a su baja incidencia, contribuye a tener una sospecha clínica muy limitada. Por esto, es común el retraso en el diagnóstico, lo que provoca el descubrimiento de la neoplasia en etapas avanzadas. La presentación clínica puede también variar dependiendo de la localización del tumor y del subtipo histológico, de los cuales entre los más comunes se encuentran adenocarcinomas, tumores neuroendocrinos, linfomas y sarcomas⁴⁶

En 2012, el estudio de Medina-Franco y Cols, estudio retrospectivo, observacional y descriptivo (Enero 1990 y Agosto 2011) de Tumores de intestino delgado: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, publicado en la Revista de Gastroenterología de México, se encontraron 38 pacientes, 15 de ellos mujeres (39,50%) con una media de edad de 55,6 años. Se encontró una distribución histológica de 13 adenocarcinomas (34,20%), 10 tumores neuroendocrinos (26,30%), ocho sarcomas (21,10%) y cuatro linfomas (10,50%). La incidencia de sarcomas y adenocarcinomas aumentó, mientras que los linfomas y tumores neuroendocrinos mostraron una distribución uniforme en el periodo estudiado⁴⁷

En 2014, el estudio de López ZJ y Cols, en la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México, titulado: “Trece años de experiencia en manejo de tumores del intestino delgado”, encontraron 46 pacientes, 25 mujeres (54.34%) y 21 hombres (45.45%), con edad media de 56.43 años. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, en 19 pacientes (41.3%). La localización más frecuente fue el íleon, en 19 casos (41.3%). El síntoma de presentación más frecuente fue el dolor abdominal, en 42 casos (91.3%). El manejo quirúrgico, se realizó resección y estoma en 19 casos (41.3%). En 15 casos se eligió resección y anastomosis T-T (32.6%), y en 9 pacientes se realizó pancreatoduodenectomía. La complicación más frecuente fue el sangrado, con una mortalidad de 17.4%⁴⁸

El adenocarcinoma del intestino delgado (SBA) representa alrededor del 40% de todos los cánceres del intestino delgado⁴⁴; Del mismo modo, los tumores neuroendocrinos tienen aproximadamente la misma incidencia. En los EE.UU, la incidencia de la SBA ha sido estimada en 5300 de nuevos casos, con alrededor de 1.100 muertes al año. La edad media al diagnóstico es en la sexta década de la vida. De acuerdo con los datos EUROCCARE, el número estimado de nuevos casos anuales de SBA en Europa es de 3600⁶. La tasa de incidencia estimada es 5,7 casos por millón de personas. En Francia, la incidencia de la SBA estimado para el período 1989-2001 fue 0,31 / 100.000 para los hombres y 0,23 / 100.000 para las mujeres. De acuerdo con los datos del registro de cáncer de Borgoña, el número de nuevos casos en Francia se puede estimar en 200 por año³. El duodeno es el segmento más frecuentemente implicado, con 55-82% de los casos, seguido por el yeyuno (11-25%) y el íleon (7-17%). La creciente incidencia de SBA se debe principalmente al aumento en los tumores duodenales⁴⁵.

Se han planteado varias hipótesis para tratar de explicar su baja frecuencia: 1) rápido tránsito intestinal, con escaso tiempo de contacto entre los carcinógenos de los alimentos y la mucosa intestinal, 2) disminución de la concentración de agentes irritantes gracias a la mezcla que se produce entre el alimento y las secreciones intestinales, 3) disminución de la agresión química y mecánica debido al pH neutro que se logra a través de las secreciones intestinales, 4) alta concentración de tejido linfóide a nivel intestinal, con alta concentración de inmunoglobulina A, 5) baja concentración de bacterias a este nivel, 6) alto recambio celular de la mucosa intestinal, que podría disminuir la permanencia de las células neoplásicas⁴⁴

FACTORES ETIOPATOGÉNICOS Y AMBIENTALES

En contraste con cáncer colorrectal, los estudios sobre la patogénesis de la SBA son limitados por la rareza de la enfermedad. El Consumo de alcohol y de fumar se ha asociado con un mayor riesgo SBA. Otros estudios han revelado un aumento del riesgo de SBA entre los consumidores azúcar, refinada, hidratos de carbono, la carne roja o alimentos ahumados, mientras que se observó una reducción del riesgo con una mayor ingesta de café, pescado, frutas, verduras. La marcada diferencia entre las incidencias de Adenocarcinoma de intestino delgado y adenocarcinoma colorrectal, sugiere diferentes exposiciones a sustancias cancerígenas. En el intestino delgado, el tiempo de contacto entre las células intestinales y xenobióticos o carcinógenos dietéticos, es más corto que en el colon, debido al menor tiempo de tránsito. Además, el intestino delgado proximal contiene una baja concentración de bacterias Gram-positivas aerófilas. La densidad de la microbiota se incrementa en el íleon distal, pero todavía es mucho menor que en el colon, donde la microbiota produce una transformación xenobiótica, durante el cual las sales biliares son desconjugadas y deshidroxiladas, para formar ácido desoxicólico, que es potencial promotor de tumor. Además, las células epiteliales del intestino delgado, están equipadas con una amplia gama de enzimas microsomales, incluyendo la benzopireno hidroxilasa, que pueden protegerlas en contra de carcinógenos derivados de los alimentos. Sin embargo, no hay

una explicación clara de las diferentes incidencias de cáncer en el duodeno y yeyuno-íleon⁴⁴

❖ Carcinogénesis en SBA

La biología de los adenocarcinomas de intestino delgado ha sido investigada sólo en un pequeño número de pacientes. Los principales genes involucrados en la carcinogénesis colorrectal, se estudió también en la SBA, siendo el gen APC involucrado hasta en el 80% de cánceres colorrectales esporádicos, resultando en una pérdida de regulación de B-catenina que se acumula en su núcleo como resultado. Esta mutación es considerada como uno de los principales eventos en la activación de la carcinogénesis colorrectal. La prevalencia de la mutación del gen APC en SBA fue notificado a ser más bien baja: 0/21, 1/15 (8%) y 3/17 (18%). Estos datos sugieren que la carcinogénesis de la SBA se diferencia de carcinogénesis colorrectal. Sin embargo, varios estudios han informado de la acumulación nuclear de B-Catenina, la mayoría probablemente debido a una ganancia de función de la mutación en el gen B-Catenina, en lugar de una pérdida de la regulación debido a la mutación APC. La expresión nuclear anormal de la B-Catenina se encuentra en proporciones variables de los casos analizados: 10/21 (48%), 12/61 (20%) y 10/20 (50%). En otro estudio, grandes deleciones e inserciones en el gen B-catenina, resultó en la estabilización aberrante de la catenina, encontrándose exclusivamente en los carcinomas con estabilidad de microsatélite. Otras proteínas anormales de expresión, han sido reportadas en la SBA. La expresión reducida de E-Cadherina en la membrana, se encontró en 8/21 (38%) casos de SBA. Se detectó sobreexpresión de la proteína P53 en el núcleo, de 5/21 (24%), 4/15 (27%), 26/62 (42%) y 14/27 (52%), en diferentes series de casos de SBA. Se encontró una pérdida de expresión de SMAD4 en 5/27 (18%) casos. Además, expresión anormal del factor-A endotelial vascular de crecimiento (VEGF-A) y en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se encontró en 50/54 (92%) y 36/54 (66%) casos, respectivamente, lo que sugiere que este tipo de cáncer podría beneficiarse de un tratamiento orientado a las vías de EGFR y VEGF. Una mutación en el gen KRAS ha sido descrito en 12/21 (57%) y 21/49 (43%) de casos. Un estudio específico de 78 tumores duodenales evidenció una mutación del KRAS en 34% de los casos. La expresión de HER2 se ha evaluado por inmunohistoquímica en 2 estudios: en el estudio de Overman et al, HER2 se expresó sólo en uno de 54 (1,7%), de los tumores. Del mismo modo, en el estudio AGEO, se observó la expresión de HER2 en 2/51 (3,9%) casos, ambos casos en el íleon. La inactivación del gen reparador de apareamientos erróneos del ADN (MMR) se encuentra en alrededor del 15% de los cánceres colorrectales. Un deficiente MMR (dMMR) puede ser causado ya sea por una mutación de la línea germinal de uno de los 4 genes MMR (por lo general MSH2 o MLH1, y más raramente MSH6 o PMS2) en el caso del síndrome de Lynch, o por hipermetilación del promotor MLH1 en tumores esporádicos, especialmente los que ocurren en pacientes de edad avanzada. En SBA, la frecuencia del fenotipo dMMR es variable, desde 5% a 35% de los casos. El MMR esporádico se encuentra sólo en 1/21 (\approx 5%) de casos de SBA. En otra serie de 89 pacientes de SBA, la frecuencia del fenotipo

dMMR fue 16/89 (18%). En este último estudio, la inmunohistoquímica reveló una pérdida de expresión de MLH1 en 7/16 tumores dMMR. Entre los pacientes menores de 60 años de edad, el fenotipo dMMR se encontró en 10/43 (23%) y se observó la pérdida de expresión de las proteínas MLH1 y MSH2 con la misma frecuencia [29]. Además, en este estudio la frecuencia de dMMR parece ser mayor en la SBA que en el cáncer colorrectal, además de ser mayor en los pacientes jóvenes, lo que sugiere que dMMR es más a menudo debido al síndrome de Lynch en la SBA que en el carcinoma colorrectal. En otra serie de 54 pacientes de la SBA, se presentó una pérdida de la expresión de una de las proteínas MMR, que ocurrió en 35% de los pacientes, observándose pérdida de MSH2, MSH6, PMS2 y MLH1 en 6%, 11%, 24% y 26% de los pacientes, respectivamente. La pérdida de la proteína MMR sigue generalmente 2 patrones: la pérdida de la combinación de cualquiera de MSH2 y MSH6 (cuando el gen MSH2 se vio afectado) o PMS2 y MLH1 (cuando el gen MLH1 se vio afectado). En el estudio AGEO, se observó un fenotipo dMMR en 14/61 pacientes (23%), debido principalmente a una pérdida de la expresión de MLH1; En este último estudio, se observó una tendencia hacia un fenotipo dMMR más frecuente en (5/18) de los tumores duodenales, (9/32) yeyunales que en los tumores ileales (0/13) ($p = 0,07$). La caracterización de SBA de acuerdo con alteraciones genéticas y epigenéticas se realizó en una serie de 37 tumores. Se detectó una inestabilidad cromosómica (CIN) en 22/37 tumores (59%). Un alto nivel de metilación del ADN se encontró en 16% de los tumores de CIN, en 44% de los tumores con inestabilidad de microsatélite (MSI) y en el 44% de tumores con estabilidad microsatélite y cromosómica (MACS). La mutación del KRAS se observó en 55% de los tumores de CIN, 0% de los tumores MSI y 10% de los tumores MACS. UNA BRAF se detectó mutación en 6% de los tumores de CIN, 22% de los tumores MSI y 22% de los tumores MACS. Estos hallazgos sugieren que la SBA y el cáncer colorrectal podrían pertenecer a diferentes subgrupos moleculares. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren la existencia de algunas vías de carcinogénesis comunes compartidos entre SBA y la carcinogénesis colorrectal. Sin embargo, el la mutación del gen APC se observó con menos frecuencia en la SBA que en el cáncer colorrectal, a pesar de que la vía Wnt está implicada a través de la modificación de B-Catenina. Además, la frecuencia del fenotipo dMMR parece diferir en las diferentes series de SBA, pero generalmente es ligeramente más frecuente que en el cáncer colorrectal. Sin embargo, un sesgo hacia una sobrerrepresentación de los pacientes con síndrome de Lynch podría sospecharse en series de casos de hospitales de tercer nivel. Sólo un gran estudio basado en una cohorte no seleccionada permitirá la evaluación de las frecuencias de las diversas alteraciones biológicas implicadas en la carcinogénesis de la SBA⁴⁵

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

❖ Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

PAF es una consecuencia de una mutación germinal del gen APC. Los pacientes con PAF están expuestos a una alta incidencia de cáncer colorrectal

a una edad temprana, y la SBA es la segunda localización del cáncer primario más común. En un estudio de registro combinado de 1255 pacientes con PAF, 57 (4,5%) tenían un adenocarcinoma del tracto digestivo superior. La ubicación primaria fue el duodeno en 29 casos (50%), ámpula de Váter en 10 (18%), el estómago en 7 (12%), el yeyuno en 5 (8,5%), y el íleon en 1 caso (1,7%). En otro estudio, los riesgos relativos de adenocarcinoma duodenal o ampuloma, en un paciente con PAF en comparación a la población en general, eran 330 (95% CI, 132-681; $p < 0,001$), y 123 (95% CI, 33-316; $p < 0,001$), respectivamente [32]. Incluso aunque el riesgo de ampuloma en un paciente con PAF ha permanecido menos del 5%, este cáncer es sin embargo la principal causa de muerte por cáncer en pacientes que han sufrido una coloproctectomía^{44,45}.

❖ Síndrome de Lynch

Es causado por una mutación de la línea germinal no coincidente del gen de reparación de ADN, que expone al paciente a diversos tipos de neoplasia, tales como cáncer colorrectal y cáncer de endometrio; con menos frecuencia de ovario, urotelial, cáncer del tracto biliar, gástrico y de la SBA. Se ha reportado un mayor riesgo de SBA para los pacientes con síndrome de Lynch.

Según los datos de un estudio holandés, el riesgo relativo de SBA para un paciente con síndrome de Lynch, está estimado en un rango de 25 en las primeras fases del síndrome a 291 (95% CI, 71 a 681) en caso de una MLH1 mutación y 103 (95% CI, 14-729) en caso de una MSH2 mutación⁴⁴. Sin embargo, el riesgo relativo acumulado global sigue siendo baja: 0,6% y 1% de acuerdo a registros finlandés y francés, respectivamente. Hasta el momento no está recomendado el escrutinio de estos estudios para SBA en pacientes con síndrome de Lynch. Sin embargo, el análisis del fenotipo MMR es sistemáticamente recomendado en SBA, ya que podría revelar la presencia de síndrome de Lynch⁴⁵

❖ Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers es un trastorno autosómico dominante debido a la mutación del gen supresor STK11, que predispone una poliposis hamartomatosa a nivel del tracto gastrointestinal. Un riesgo relativo de 520 (95% CI, 220-1306) para SBA, se observó en los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers⁴⁴. Los adenocarcinomas, probablemente se originan en la neoplasia intraepitelial observada de la lesión hamartomatosa.

❖ Enfermedad Celíaca

La enfermedad celíaca se caracteriza por un infiltrado linfocítico que induce disrupción inmunológica y daño a las células epiteliales que pueden incluir cambios premalignos y podría aumentar el riesgo tanto de adenocarcinoma y linfoma del intestino delgado. Una cohorte de 235 pacientes con enfermedad celíaca mostró una prevalencia de 8% de SBA⁴⁵.

En un estudio de encuesta británica que incluye 395 casos de cáncer de intestino delgado (107 linfomas, 175 SBA y 79 tumores neuroendocrinos), la enfermedad celíaca se encontró en 13% de los casos de SBA y 39% de los casos de linfoma; siendo la ubicación principal de los adenocarcinomas a nivel yeyunal⁴⁴.

En un estudio de registro sueco, se calculó que el riesgo relativo de la SBA en los pacientes con enfermedad celíaca en comparación con la población en general fue de 10.

Los resultados preliminares de la cohorte prospectiva francesa NADEGE que incluyó 127 pacientes con SBA a partir de marzo de 2009 a septiembre 2010, revela un síndrome genético o una enfermedad predisponente en 20% de los pacientes: la enfermedad de Crohn (8,6%), FAP (3%), síndrome de Lynch (3%), enfermedad celíaca (1,5%) y el síndrome de Peutz-Jeghers (0,8 %). Estos resultados preliminares indican que una enfermedad o un síndrome de predisposición genética son considerablemente más frecuente en SBA que en el cáncer colorrectal⁴⁴

Los adenocarcinomas de intestino delgado conllevan un mal pronóstico en todas las etapas, con una supervivencia global a los 5 años tasa (OS) que van desde 14% a 33% La Sobrevida global a 5 años está correlacionada con el estadio tumoral (50-60% para la etapa I (Incidencia de 4% a 12%), 39-55% para el estadio II (incidencia 14% a 30%), 10-40% para el estadio III (incidencia del 19% al 27%) y 3-5% para etapa IV (Incidencia 32% al 46%)⁴⁵.

El pronóstico de los adenocarcinomas de ID, parece ser intermedio entre los cánceres de colon y gástrico, por lo que la resección completa (R0) sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo⁵⁰. La frecuencia de cánceres localmente avanzados no resecables, no se informó en la mayoría de los estudios, sin embargo, en el informe preliminar de la cohorte NADEGE, un cáncer localmente avanzado se presentó en el 5% de los casos⁷. La invasión de los ganglios linfáticos es el principal factor pronóstico de los adenocarcinomas de intestino delgado⁴⁵; Por otra parte, el número de ganglios linfáticos evaluados y el número de ganglios linfáticos positivos son de valor pronóstico. En el estadio III, un número positivo de los ganglios linfáticos invadidos ≥ 3 , los pacientes tenían una tasa de supervivencia libre de enfermedad peor a 5 años, que los pacientes con 1-2 ganglios linfáticos invadidos (37% vs 57%)⁴⁵. Para los tumores yeyunoileales, cuando se examinaron 10 o más ganglios linfáticos, la tasa de sobrevida global no fue estadísticamente significativa en la etapa I (73,2% vs 55,6%, NS) y si fue significativa en la etapa II (61,8% vs 32,9%, $p < 0,001$). El análisis multivariado identificó que la edad avanzada, etapa avanzada, la ubicación ileal, la recuperación de <10 ganglios linfáticos, y el número de nodos positivos como predictores significativos de mal pronóstico, por lo tanto en una resección curativa en un estadio temprano (estadio I y II) debería incluirse sistemáticamente una linfadenectomía regional.

Varios estudios sugieren que un tumor primario duodenal tiene un peor pronóstico que un tumor primario yeyunal o ileal⁴⁵. Otro factores de pobre

pronóstico también se han reportado: edad avanzada, etapa del tumor T4, tumor poco diferenciado, la resección de márgenes positivos, invasión linfovascular y una relación de los ganglios linfáticos de $\geq 10\%$. Un estudio ha informado 12/74 (16%) segundos cánceres después de la resección curativa, 5 de los cuales podrían haber correspondido a un síndrome de Lynch. Esta alta frecuencia de segundos cánceres justifica un seguimiento prolongado, después del tratamiento del adenocarcinoma de intestino delgado. En adenocarcinomas de ID metastásicos o localmente avanzados que fueron tratados con quimioterapia, un estudio retrospectivo encontró que la alteración de estado funcional de la OMS y un valor por encima de lo normal de CEA o CA 19.9 eran factores de pobre pronóstico para la supervivencia.

3.4 CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo, con una frecuencia de 1,000,000 de casos por año en 2004 y 1,360,000 en 2016 a nivel mundial, afectando a 746,000 hombres y 614,000 mujeres anualmente, ocupando del segundo al tercer lugar como causa de muerte y el cuarto lugar de casos nuevos de diagnóstico de cáncer⁴⁹.

En la Unión Americana es la tercera causa de mortalidad por cáncer, tanto en hombres como en mujeres. En la última década, las cifras de frecuencia han mostrado una reducción en la mortalidad cercana a 30% en ambos sexos y en diversos grupos étnicos, considerando a la reducción de factores de riesgo, mejoras en el tratamiento y detección temprana gracias al escrutinio, como los factores más determinantes en dicha reducción.

Cuando menos, parte de la reducción en la mortalidad se debe a una disminución en la incidencia y el escrutinio es el método más efectivo de prevención. Se considera que en Estados Unidos y Europa se ha incrementado dicho método en 60% en individuos de 50 años o mayor edad. Si el escrutinio detecta aquellos pacientes con pólipos pre cancerosos y si éstos son resecados, los cánceres de colon pueden ser prevenidos y la mortalidad reducida. El Estudio Nacional de Pólipos mostró una reducción de alrededor de 50% en aquellos en los que se resecaban los pólipos comparados con la expectativa de mortalidad por cáncer de colon en la población general.

Esta reducción en la incidencia y mortalidad por cáncer de colon debe ser tomada con cautela debido a que el escrutinio abarca edades por arriba de los 50 años, por tanto, este grupo etario es el más beneficiado en la reducción de cáncer de colon, sin embargo, los reportes de países desarrollados (principalmente Estados Unidos, Canadá y Europa occidental) están alertando acerca del incremento notable de cáncer de colon en poblaciones jóvenes, tanto en hombres como en mujeres, destacando la presencia de cánceres más avanzados⁵⁰.

En nuestro país, el escrutinio es realmente muy bajo y los factores de riesgo se incrementan anualmente junto con la mayor edad y esperanza de vida, ya que

el cáncer de colon incrementa su aparición conforme aumenta la edad, la obesidad y el incremento en la masa corporal, el tabaquismo, el consumo de alimentos potencialmente dañinos para el colon, entre otros factores que afectan a nuestra población y son motivo de preocupación. El insistir en fomentar el escrutinio y tomar en cuenta que debe llevarse a cabo no sólo en adultos de 50 o más años de edad, sino también en población joven, deben ser herramientas para mejorar la detección temprana en nuestro país.

En México no disponemos de estadísticas actualizadas sobre incidencia, prevalencia y mortalidad comparables con Estados Unidos, Europa o Japón, sin embargo, de acuerdo con el Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones en nuestro país, el cáncer en general representa la tercera causa de mortalidad con 12.7% de defunciones anuales, ocupando el cáncer de colon el noveno lugar en mujeres y el séptimo en hombres en 2003; en cuanto a frecuencia representa ya el segundo lugar en mujeres y el tercero en hombres⁵¹.

Los datos proporcionados por el INEGI en 2015 sitúan al cáncer de colon en México en el segundo lugar en hombres, mientras que ocupa el tercer lugar en mujeres, siendo el grupo etario más afectado el de 50 a 74 años de edad. Hay estados de la República mexicana con mayor mortalidad por cáncer de colon, pero también con mortalidades bajas⁵⁴

Las naciones industrializadas tienen las mayores tasas de cáncer de colon (Estados Unidos, Canadá, Europa occidental y Australia), mientras que los países en desarrollo son los que menores tasas presentan (África, Asia meridional y oriental); nuestro país registró siempre tasas bajas, pero esto ha cambiado dramáticamente a partir de 1990, cuando se observa un descenso en el cáncer gástrico aunado a un ascenso que puede considerarse dramático en el cáncer de colon. Si las cifras continúan mostrando esta tendencia, en las proyecciones para el año 2050, el cáncer de colon sólo será superado por el cáncer de pulmón y el cáncer de mama⁵⁴

❖ Factores de riesgo

El cáncer de colon esporádico representa 95% de los casos, siendo la edad el principal factor de riesgo, ya que 90% de los casos se diagnostica después de los 50 años. Aproximadamente 5% del cáncer de colon se presenta en personas con afecciones hereditarias como poliposis familiar y síndromes no polipósicos (55,60, 69). Otras afecciones comunes que aumentan el riesgo de cáncer de colon son: CUCI, enfermedad de Crohn, antecedentes personales de cáncer colorrectal o adenomas, antecedentes de cáncer colorrectal o adenomas en parientes de primer grado, antecedentes personales de cáncer de mama, endometrio u ovario, tabaquismo, consumo de carnes rojas y/o procesados, consumo de alcohol, diabetes mellitus, sedentarismo, síndrome metabólico, obesidad⁶⁰.

❖ Métodos de escrutinio

Diferentes agrupaciones médicas con interés especial en oncología y gastroenterología han propuesto guías de escrutinio y diagnóstico tanto en la población general como en grupos específicos con mayor riesgo. Las recomendaciones de dichas guías y consensos (52,56,58,60) coinciden en la mayoría de sus criterios, encontrando también algunas discrepancias originadas principalmente por los índices de incidencia/prevalencia de CCR o de las lesiones precursoras en grupos de población específicos, o bien, de la disponibilidad de recursos para implementar los programas de escrutinio.

Las guías que están dirigidas al escrutinio incluyen la evaluación de sujetos de ambos sexos, asintomáticos y con probabilidad de tener pólipos adenomatosos o cáncer. Los programas de tamizaje deben implementarse en un entorno que incluya: prevención primaria (dieta, estilo de vida), escrutinio con prueba de sangre oculta en heces (SOH) y evaluación oportuna con colonoscopia en poblaciones de riesgo elevado, para de esta manera poder establecer un diagnóstico y tratamiento oportunos (polipectomía, cirugía). Uno de los métodos más usados en el tamizaje para CCR es la prueba de sangre oculta en heces (SOH). Hay diferentes técnicas para su realización, la que se ha utilizado con mayor frecuencia es la de guayaco (gSOH), de costo accesible para implementarla en población general, pero con algunas dificultades para su realización, ya que se deben recolectar 3 muestras de evacuaciones consecutivas para evitar falsos positivos y requiere de restricciones en la dieta (carne roja, verduras verdes, rábano, melón y betabel), así como el consumo de algunos medicamentos (ácido acetilsalicílico (AAS), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), vitamina C y anticoagulantes) al menos 3 días previos a la recolección. Además, el resultado de la prueba puede ser afectado por algunas situaciones específicas como la menstruación, hematuria, hemorroides y fisuras anales. La prueba de gSOH tiene sensibilidad y especificidades variables y en general bajas, 34-79% y 4-34%, respectivamente. Por otro lado, algunos reportes establecen que esta prueba tiene una pobre aceptación y adherencia de los pacientes para la realización periódica en los programas de escrutinio, lo que compromete su impacto en la detección y mortalidad del CCR^{56,64,65}.

En años recientes, la implementación de pruebas inmunoquímicas en heces (PIH) ha mejorado los resultados en la detección de lesiones pre-malignas y CCR. En estas pruebas se utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales dirigidos contra globina humana. Aunque es de costo mayor a la prueba de gSOH, tiene ventajas importantes como el requerir de una sola muestra de materia fecal, la técnica de detección es automatizada, hay mayor aceptación y adherencia por parte de la población y no requiere de modificaciones en la dieta o consumo de medicamentos¹⁰. En un meta-análisis reciente⁶² de 19 estudios, la sensibilidad global de las PIH para CCR fue de 79%, con una especificidad de 94 por ciento.

La sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia son procedimientos de suma importancia tanto para detección de lesiones como para seguimiento de pacientes en los que un estudio inicial ha demostrado adenomas o si éstos se

han resecado (12). La sigmoidoscopia flexible se ha utilizado en sujetos asintomáticos para investigar CCR temprano; el tiempo de realización es menor al de la colonoscopia, la preparación es más sencilla, habitualmente no se requiere de sedación y las complicaciones son excepcionales, si no se requiere polipectomía. En las poblaciones con alto riesgo para CCR se prefiere la colonoscopia. Es un procedimiento invasivo que en la mayoría de los casos ($\pm 95\%$) y en condiciones de preparación (limpieza) adecuada del colon, permite la visualización completa del órgano. Se realiza bajo sedación, el riesgo de complicaciones es bajo y con las mejoras técnicas de los equipos actuales (cromoendoscopia, magnificación, endomicroscopia) se puede detectar todo tipo de lesiones, además de permitir la toma de tejido e incluso resección completa de adenomas para estudio histopatológico y corroboración diagnóstica. Además, la colonoscopia es el procedimiento de elección en la vigilancia periódica, después de la resección de adenomas en el estudio de escrutinio inicial^{61,62,66}.

Los estudios de imagen para visualizar el colon, como el enema baritado con doble contraste (EBDC) y la colonografía por tomografía computarizada (CTC), llegan a utilizarse como pruebas de escrutinio para CCR, principalmente en sitios donde no hay disponibilidad para la realización de procedimientos endoscópicos; para ambos estudios se requiere de limpieza colónica previa. El EBDC tiene menor sensibilidad que la colonoscopia y la CTC, puede haber falsos positivos por artefactos, además, las lesiones planas o pólipos menores de 6 mm con frecuencia no son detectados (sensibilidad < 50%). La CTC ha mostrado sensibilidad y especificidad por arriba de 90% en pólipos de 10 mm o mayores y puede disminuir a menos de 50% en lesiones menores de 6 mm o planas.

En la actualidad, se le considera como estudio de elección en casos de colonoscopia fallida o estenosis infranqueable. Si los estudios radiológicos demuestran alguna lesión o generan duda diagnóstica deberá realizarse colonoscopia para descartar o corroborar posibles lesiones, tomar biopsias o resecar pólipos.

Para implementar un programa de escrutinio, es fundamental la estratificación adecuada de poblaciones en riesgo para el desarrollo de CCR^{62,67}. En general, se consideran tres categorías: 1) sujetos con riesgo bajo (promedio), 2) individuos con riesgo intermedio, y 3) población con alto riesgo para desarrollar cáncer colorrectal.

Se consideran como sujetos con riesgo bajo (promedio) a los adultos mayores de 50 años, asintomáticos y sin otros factores de riesgo para CCR. Existen discrepancias en las recomendaciones para el tamizaje en este grupo, que en buena medida se explican por las cifras de incidencia de CCR en diferentes regiones, por análisis de costo- beneficio de los estudios a realizar, por disponibilidad de los recursos a utilizar en el tamizaje y, desde luego, por preferencias del médico y del paciente.

Se puede concluir que el CCR es la neoplasia del tubo digestivo más frecuente, habitualmente desarrollado a partir de alguna condición pre-neoplásica como

los pólipos (adenomas/hamartomas) o enfermedad inflamatoria y que, con implementación de programas rigurosos de escrutinio y vigilancia, se ha demostrado un impacto positivo en la detección y manejo oportunos, con reducción en las cifras de mortalidad por CCR^{70,71}

3.5 TUMORES CARCINOIDES

Los tumores carcinoides están presentes en muchos órganos, principalmente en el aparato digestivo, pulmón y menos frecuentemente en riñón y ovarios. En su mayoría, el término de carcinoide se aplica a tumores neuroendocrinos bien diferenciados histológicamente. En cambio, el término carcinoma neuroendocrino se le aplica a los tumores, menos frecuentes, neuroendocrinos de alto grado o pobremente diferenciados^{72,75}. La mayoría de los carcinoides se diagnostican incidentalmente, y es probable que ello sea derivado de un mayor número de estudios de gabinete (por ejemplo, ultrasonido abdominal y tomografía axial computarizada) o de estudios endoscópicos de escrutinio. Se estima que en Estados Unidos la incidencia actual es aproximadamente es de 1 por 100,000⁷⁵.

Aproximadamente 50% de los pacientes es asintomático, sin embargo, aquellos que presentan síntomas pueden sufrir de sangrados, dolor, cambios en el hábito intestinal o presentar Síndrome Carcinoide (SC). Este último se constituye por un conjunto de síntomas generados por varios factores neurohumorales, siendo los más frecuentes el flushing y la diarrea. En la mayoría de los pacientes este síndrome se produce cuando el tumor ha metastatizado a hígado; sin embargo, los tumores de bronquio y ovario pueden liberar hormonas directamente a la circulación, produciendo el síndrome carcinoide sin la necesidad de las metástasis^{3,4}. En el caso de estos tumores bronquiales, de manera particular, el flushing se acompaña de sudoración, lagrimeo, salivación y edema⁷⁶

CLASIFICACIÓN

El término de tumor carcinoide está entrando en desuso y ahora se prefiere el de tumor neuroendocrino (NET) de bajo grado, o bien, diferenciados, y para los carcinomas: carcinoma neuroendocrino (NEC) de alto grado o pobremente diferenciado. Esto diferencia entre ambos tumores, de un crecimiento lento de los tumores neuroendocrinos, a la rápida progresión de los carcinomas neuroendocrinos (carcinomas de células pequeñas y grandes)⁷⁶

En un intento de establecer mejor los criterios de diagnóstico entre estos tumores, la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENET) han creado un algoritmo diagnóstico usando características histológicas [número de mitosis / 10 campos de alto poder (CAP)] y características inmunohistoquímicas basadas en el índice Ki67^{82,83}

- NET bien diferenciado: Índice Ki67 <20% o <20 mitosis/10 CAP.
- NET de bajo grado (carcinoide G1): Índice Ki67 <3% o < 2 mitosis /10 CAP.
- NET de grado intermedio (carcinoide atípico G2): Índice Ki67 2-20% o 2-20 mitosis/10 CAP.
- NEC pobremente diferenciado [carcinoma neuroendocrino de alto grado G3 (carcinoma de células pequeñas/carcinoma de células grandes)]: Índice Ki67 >20% o > 20 mitosis/10 CAP.

ESTADIAJE

El estadiaje de los NET y NEC se hace con base en estudios con TACMc. Los estudios de RM y OctreoScan son menos prácticos. En cuanto a los sistemas de estadiaje, la WHO recomendó el uso de la clasificación TNM; sin embargo, las propuestas de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS, por sus siglas en inglés) y del Comité Conjunto Americano sobre Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) han generado una clasificación TNM para los NET de apéndice e intestino delgado, pancreáticos y ampulares, colorrectales y gástricos^{11,12}. Dichos cambios responden a que el pronóstico es diferente para cada uno de los tumores neuroendocrinos o carcinomas neuroendocrinos.

TIPOS

- ❖ **Apéndice:** el pronóstico y el tratamiento es determinado por el tamaño del tumor. La apendicectomía está indicada en tumores < de 2cm que no invaden el mesoapéndice; sin embargo, cuando el mesoapéndice está tomado, está indicada la colectomía derecha^{83,84}.
- ❖ **Intestino delgado:** de localización principalmente de ileon a 60 cm de la válvula ileocecal. Este tipo de tumor tiene la capacidad de metastatizar independientemente de su tamaño. En el caso de tumores sin metástasis, la resección del segmento afectado es suficiente. Por otro lado, en el caso de ampulares con metástasis distantes, la resección del tumor es necesaria para evitar las complicaciones propias del crecimiento tumoral: obstrucción intestinal, sangrado y perforación. El pronóstico depende del estadiaje, de acuerdo con la AJCC la supervivencia a 10 años es: Estadio I: 95%, Estadio IIA: 95%, Estadio IIB: 77%, Estadio IIIA: 68%, Estadio IIIB: 77%, Estadio IV: 42%
- ❖ **Ampulares:** estos tumores son raros y tienen una alta tasa de metástasis (algunos casos con metástasis ocultas) aun en tumores < 2cm. Su sistema de clasificación es igual que el de intestino delgado. El tratamiento que se ha propuesto es la pancreatodudodectomía para los casos resecables; sin embargo, debido al tipo de cirugía propuesto, se pide que se individualice la decisión al caso en particular⁸⁵.
- ❖ **Colon y recto:** La mayoría de estos tumores es pequeño (< 0.6 cm) y localizado (82%), por lo que la tasa de supervivencia a 5 años para este tipo de

NET alcanza 88%; en comparación con los de colon, que tienen una conducta más agresiva y cuya sobrevida a 5 años es de aproximadamente 62 por ciento.

❖ **Recto:** Su pronóstico se valora por el TNM. De acuerdo con esto, las metástasis se observaron en 2% de NET de recto que medían < 1.0 cm, 10%-15% para NET de 1.0 a 2.0 cm y de 60%-80% para los que medían más de 2 cm. Por otro lado, se han reportado metástasis sólo en 2% de NET que, aunque tenían un tamaño de 2 cm, no habían invadido la muscularis propia, comparado con 48% de los que ya la habían invadido. Los de colon, como se mencionó anteriormente, son más agresivos y se distribuyen de igual forma entre los localizados, regionales y por estadio de las metástasis. La tasa de sobrevida a 5 años es de 76% en tumores localizados y de 72% en aquellos que tienen involucro a ganglios regionales^{88,89}.

❖ **Gástricos:** los NET gástricos se dividen en tres categorías:

▪ *Tipo 1:* Se asocian con gastritis crónica y representan 70%-80% de todos los carcinoides gástricos. Crecen en respuesta a la hipergastrinemia, su curso clínico es indolente y no representan riesgo de mortalidad, con sobrevidas prolongadas.

▪ *Tipo 2:* En general son generados también por hipergastrinemia, la cual estimula múltiples focos de carcinoides. La causa principal no es la gastritis atrófica como en el tipo 1, sino en respuesta a elevaciones importantes de gastrina secundaria a Síndrome de Zollinger- Ellison (pancreáticos o duodenales). Representan aproximadamente 5% de los NET gástricos.

▪ *Tipo 3:* Este tipo de NET gástrico no es debido a atrofia gástrica, pero tampoco a Síndrome de Zollinger-Ellison; son designados como esporádicos y su conducta es más agresiva que otros, 65% de los especímenes resecados ya muestran metástasis a ganglios locales o a hígado. Su tratamiento fundamentalmente es la gastrectomía parcial o total de acuerdo con el tamaño del tumor, mismo parámetro que rige el riesgo de metástasis, por lo que tumores de menos de 2 cm o tumores <1 cm que invaden la muscularis propia, podrían researse endoscópicamente, aunque es preferible el tratamiento quirúrgico^{88,89}.

3.6 LINFOMAS DEL TUBO DIGESTIVO

Los linfomas de tubo digestivo pueden ser primarios o secundarios. Los linfomas primarios corresponden de 1% a 4% de todos los tumores malignos del aparato digestivo. Por otro lado, los linfomas secundarios son el resultado del involucro extraintestinal de otros tipos de linfoma. Los linfomas del tubo digestivo pueden ser de linfocitos B y linfocitos T⁹¹

Los linfomas primarios del tubo digestivo (LPTD) pueden definirse como aquellos linfomas que generan en el paciente síntomas gastrointestinales y/o el linfoma se encuentra confinado exclusivamente al tubo digestivo. Estos linfomas pueden involucrar un órgano o segmento de órgano únicamente, o

bien, puede haber múltiples aéreas afectadas, así como pueden tener involucro de ganglios locales o a distancia. La mayoría de los linfomas GI son linfomas no Hodgkin (NHL), aunque existen reportes de linfoma de Hodgkin.

La sintomatología es vaga y generalmente matizada por el órgano involucrado. En cuanto a la distribución en el tubo digestivo, existen varios reportes tanto de Europa y Estados Unidos, donde el estómago es el sitio más frecuente (68%-75%), seguido de intestino delgado (incluye duodeno) 9%, región ileo-cecal (7%), múltiples sitios involucrados (6%-13%), recto 2%, colon 1% y esófago 0.2%. En particular en Estados Unidos, la mayoría de los linfomas gástricos son linfomas de células B de la zona marginal extraganglionar tipo MALT (mucosa associated lymphoid tissue) y los linfomas de células B grandes tipo difuso (LCBGD). Este último es el tipo más frecuentemente encontrado en intestino delgado (33%), seguido por el linfoma de células del Manto (22%), linfoma folicular (21%) y linfoma de Burkitt (9%)⁹¹

INCIDENCIA

La incidencia del linfoma gástrico es 3.8/ 1,000,000 personas año (PA), intestino delgado 0.4/1,000,000 PA, y el colorrectal 0.6/1,000,000 PA. Aunque el linfoma gástrico es el más frecuente, su incidencia ha ido disminuyendo, en parte por la erradicación del *Helicobacter pylori*. En cuanto al género, en los linfomas MALT, LCBGD y Burkitt predomina el sexo masculino. En los demás tipos de linfoma no hay predominancia de sexo^{92,93}.

FACTORES PREDISPONENTES

- ❖ **Helicobacter pylori (Hp):** la infección por Hp está asociada de manera importante con el desarrollo de linfomas gástricos, en especial con el linfoma de células B de la zona marginal tipo MALT (LCBZM-MALT), y en menor grado con otros tipos de linfoma^{91,92}
- ❖ **Enfermedades autoinmunes:** éstas incluyen artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, LES y granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener). La terapia inmunosupresora propia del manejo de estas enfermedades podría estar involucrada en la génesis de los linfomas, más que la enfermedad en sí.
- ❖ **Inmunodeficiencia e inmunosupresión:** las causas congénitas de inmunodeficiencia (Síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxiatelangiectasia, agamaglobulinemia ligada al cromosoma X, entre otras) y las adquiridas (infección por VIH, inmunosupresión iatrogénica) se asocian con linfomas de células B, los cuales muestran una conducta muy agresiva y gran diseminación en el momento del diagnóstico. Aunque la mayoría de estos linfomas es secundario, los linfomas primarios de estómago e intestino delgado han sido reportados.
- ❖ **Enfermedad Celiaca (EC):** los pacientes con enteropatía por EC tienen un riesgo aumentado de desarrollar linfoma de células T asociado con la enteropatía (EATL, por sus siglas en inglés), en 5% de todos los pacientes

con EC, en especial con evoluciones de más de 30 años. Se han descrito también linfomas de células B, pero no son tan frecuentes.

- ❖ **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII):** aunque se han reportado algunos casos de linfomas en EII, la realidad es que no hay certeza de que la colitis ulcerativa crónica o la enfermedad de Crohn sean las causas de dichos linfomas, ya que tales reportes incluyen a todos los enfermos con EII que se encuentran en terapia inmunosupresora, ya sea con inmunomoduladores (azatioprina o 6-MCP tienen un riesgo de 4x de tener linfoma) o con terapia biológica, los cuales han sido implicados en la patogénesis de los linfomas.
- ❖ **Hiperplasia nodular linfoide (HNL):** esta condición es benigna en niños y autolimitada; sin embargo, en el adulto se asocia con inmunodeficiencia o la presencia de giardiasis. La asociación de HNL + inmunodeficiencia + linfoma está aún en controversia, sin embargo, la mejor asociación existe entre los linfomas y HNL sin la presencia de inmunosupresión.
- ❖ **Linfoma de esófago:** la afectación de los linfomas primarios en el esófago son raros, menos de 1% de todos los linfomas primarios. Generalmente, el esófago se afecta más por extensión del compromiso gástrico o mediastinal de otros linfomas. Sin embargo, los linfomas primarios de esófago, cuando se presentan, afectan el tercio distal de éste. Su sintomatología en las fases iniciales es vaga y cuando el tamaño es importante se puede presentar odinofagia o disfagia. No existe un tratamiento bien establecido para este tipo de localización, más bien se establece por la estirpe histológica⁹³.
- ❖ **Linfoma de estómago:** es el linfoma más frecuente, 68% a 75% de todos los linfomas gastrointestinales. El linfoma gástrico primario abarca 3% de todos los tumores gástricos y 10% de todos los linfomas⁹⁴

3.7 TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

Son sarcomas de tejidos blandos, relativamente raros y potencialmente letales originarios de la pared gastrointestinal, mesenterio, omento y retroperitoneo. Representan 1-3% de las neoplasias del tracto GI y 80% de las de origen mesenquimatoso. Generalmente son esporádicos, aunque existe una asociación clara con neurofibromatosis tipo 1. Se definen por su histología y mutación de un conductor kinasaactivador en KIT o en PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor α) demostrable por inmunohistoquímica (IHQ).

Su incidencia es de 10-15/millón/año, la edad promedio de aparición en la 7a. década (10-100 años) y su frecuencia es similar en ambos sexos. Su diagnóstico es incidental en 18%, siendo su localización gástrica en 55.6%, en intestino delgado 31.8%, colorrectal 6%, otros 5.5% y esofágica 0.7%. El 49% es >5 cm y 13% <2 cm. Aplicando criterios NIH, 15% son de muy bajo, 30% bajo, 22% bajo-intermedio y 33% alto riesgo⁹⁷.

Medina-Franco y Cols. En 2009 publicaron en la Gaceta Medica Mexicana el análisis de factores pronósticos de GIST en un grupo de pacientes mexicanos

(Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán), donde se incluyeron 62 pacientes. La localización más frecuente fue el intestino. El tamaño tumoral medio fue 7.5 cm. La tinción para c-kit y p53 fue positiva en 92 y 32.3% de los tumores, respectivamente. La mediana de seguimiento fue 37 meses, la sobrevida global y la libre de enfermedad a cinco años fueron de 76 y 59%, respectivamente. En el análisis univariado, los factores pronósticos favorables fueron sexo femenino, baja cuenta mitótica, tamaño tumoral <10 cm, ausencia de necrosis y negatividad para p53; sin embargo, solo esta última conservó su significancia en el análisis multivariado⁹⁸

En 2010 Vazquéz-Guerrero y Cols publicaron en la revista Cirujano general, “perfil clínico, epidemiológico, histopatológico, e inmunohistoquímico en pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, México”, encontrándose 13 mujeres (54%) y 11 hombres, mediana de edad 57 años (30-85), cuya principal presentación clínica fue hemorragia digestiva baja y masa palpable en 7 (29.2%) para cada una de ellas. Cirugía realizada, resección intestinal 10 (41.7%); localización, estómago 37%; estadio oncológico, diseminación regional 15 (62.5%); principal tipo celular, fusocelular 12 (50%). Inmunohistoquímicamente 21 (87.5%) positivos a CD 117, 14 (58.3%) a CD 117 más CD 34. En 17 (70.8%) hubo alto grado de agresividad⁹⁹

En 2013 Pérez- Campos y Cols en la Revista del Hospital General de México (HGM) publicaron una serie de casos sobre características clínico-patológicas de Tumores del Estroma Gastrointestinal, donde se evidenciaron 16 pacientes con diagnóstico de GIST, el promedio de edad 54 años; nueve de los pacientes fueron hombres (56.25%) y siete (43.75%), mujeres. La localización más frecuente fue estómago, seis casos (37.5%). Según los criterios de Fletcher, 11 (68.75%) fueron de alto riesgo, dos (12.5%) de grado intermedio y tres (18.75%) de bajo grado¹⁰⁰

En 2015 Medrano Guzmán y Cols publicaron en la Gaceta Mexicana de Oncología, “Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. Experiencia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social” donde se identificaron 66 pacientes; la localización más frecuente fue el estómago (66.6%), seguido por el intestino delgado (28.7%) y el colon (1.54%). El 7.57% presentó metástasis en el momento del diagnóstico: 4.54% 3 en hígado y 3.03% (2) en peritoneo. El tamaño promedio de los tumores fue de 10.84 cm (2.2 a 38 cm). La tasa de supervivencia global a 5 años fue del 82%, y la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años del 61%. En el caso de la supervivencia global, la localización de la lesión fue el único factor que mostró significación estadística, con $p = 0.0054$ ¹⁰¹

PATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA

Se originan en las células intersticiales de Cajal del plexo mientérico; por ende, pueden ocurrir en todo el tracto GI. Macroscópicamente son de aspecto submucoso con extensión a la mucosa y serosa proyectándose a la cavidad abdominal comprimiendo órganos adyacentes. Son 3 fenotipos histológicos: de

células fusiformes (70%), epitelioides (20%) y mixtos (10%). El primero muestra células monótonas en fascículos con formación de palizadas, núcleo uniforme, citoplasma escaso eosinófilo con vacuolas perinucleares que comprimen y provocan una hendidura al núcleo, la actividad mitótica es baja, el material extracelular es hialinizado; frecuente en intestino delgado. El segundo se conforma por células redondas, con abundante citoplasma claro y citoplasma perinuclear vacuolado, se disponen en grupos, tienden a un patrón perivascular; frecuentes en estómago y omento (2). Con IHQ expresan en forma casi universal (95%) la proteína proto-oncogene c-kit detectable dirigida vs. la proteína Kit (CD117); 5% de GIST carece de esta expresión. DOG-1, una proteína de función desconocida, es un marcador IHQ más sensible con el beneficio adicional de detectar 36% de los GIST Kit negativos (3). Su caracterización genética y mutacional, especialmente en GIST c-kit/ DOG-1 negativos, debería ser un estándar, excepto en GIST rectales y <2 cm no tributarios de tratamiento; además, aporta al diagnóstico y predice la respuesta a imatinib. Si la IHQ y análisis genético son negativos, proceden las inmunotinciones para actina y S-100 buscando neoplasias de músculo liso o neurales. El informe patológico debe incluir histología, índice mitótico [# de mitosis/ 50 HPF (high power field)], IHQ y mutaciones genéticas [la mayoría en kit afectan el exon 11 (60%) e infrecuentemente exon 9 (15%), 13 o 17 (5%)]; en la pieza quirúrgica debe describirse si existen bordes libres y cápsula intacta o no^{97, 102,103}.

El manejo exitoso de los GIST requiere la guía de un equipo multidisciplinario. Son tumores poco frecuentes, pero todos ellos tienen potencial maligno. Si bien la resección quirúrgica es la piedra angular del tratamiento, el conocimiento de su patogénesis ha permitido el desarrollo de terapias blanco-molecular específicas, siendo el primer tumor sólido para el que se desarrolló una terapia de este tipo. Se requiere desarrollar nuevas alternativas para el tratamiento de tumores resistentes a dichas moléculas, ya sea en forma primaria, o mucho más frecuente, el desarrollo de resistencia a lo largo de la historia natural de la enfermedad¹⁰²

3.8 COLANGIOCARCINOMA

El colangiocarcinoma es un tumor maligno originado del epitelio biliar aunque también puede proceder de una transdiferenciación de hepatocitos¹⁰⁸, se considera poco frecuente al representar sólo 2-3% de las neoplasias del tracto gastrointestinal. Es el proceso maligno más frecuente de las vías biliares y el segundo en frecuencia del sistema hepatobiliar después del hepatocarcinoma, representando un 10-15%. Su incidencia es cada vez mayor, principalmente en Asia del Este, donde existe mayor prevalencia de hepatolitiasis y fasciolosis hepática (2, 3). De acuerdo con su localización, el colangiocarcinoma se clasifica como intrahepático, perihiliar y/o distal¹⁰⁹.

Su prevalencia en general es mayor en varones, sin embargo, en hispanos es más frecuente entre las mujeres (1.5 vs. 0.9 por cada 100,000)⁴. En orden descendente en frecuencia de neoplasias de la vía biliar primarias se encuentran los tumores hiliares (50-67%), distales (27-42%) y finalmente los intrahepáticos (6-8%). Su mayor incidencia está registrada en Tailandia (>80

por cada 100,000 personas) y es mucho menor en países occidentales. La edad media de presentación es a los 50 años, siendo más tardío en países occidentales (65 años)^{109,112}.

La mayoría de los colangiocarcinomas se genera en un contexto esporádico (60%), sólo 20-30% de los casos presentan factores de riesgo asociados (7). Entre las causas predisponentes más importantes se encuentran la colangitis esclerosante primaria (CEP), hepatolitiasis, infección crónica por VHB y VHC y quistes de colédoco, especialmente en enfermedad de Caroli. Otras causas relacionadas, aunque de menor importancia, son la edad avanzada, sexo masculino, enfermedad intestinal inflamatoria, pancreatitis crónica, parasitosis hepática (*Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*), asbestosis, nitrosaminas, isoniacida y contraceptivos orales y tabaquismo en pacientes con CEP¹¹³.

PATOGÉNESIS

La inflamación biliar crónica es un factor importante que contribuye a colangiocarcinogénesis, probablemente a través de alteraciones genéticas y epigenéticas que ocasionan un desbalance de oncogenes y genes supresiones tumorales. En un estudio reciente, Kongpetch et al. demostraron una serie de mutaciones genéticas altamente recurrentes (TP53, KRAS, SMAD4, BRAF, MLL3, ARID1A, PBRM1 y BAP1) conocidas por estar implicadas en el control del ciclo celular, vías de señalización celular y dinámica de la cromatina (10). La IL-6 es una interleucina proinflamatoria que puede ser sintetizada por las células de colangiocarcinoma por un mecanismo de autoestimulación del receptor de IL-6, lo que origina la activación de las vías JAK/STAT3, p38, MAPK, ERK1/2 y PI3K/Akt, todas ellas asociadas con el proceso de carcinogénesis^{114,115,116}.

CLASIFICACIÓN

El colangiocarcinoma perihiliar se tipifica utilizando la clasificación de Bismuth-Corlette que incluye cuatro tipos (tabla 1). Macroscópicamente, se dividen con base en el patrón de crecimiento en formadores de masa (intrahepáticos), periductal infiltrante (extrahepáticos) papilar intraductal¹¹. La estirpe histológica más frecuente es el adenocarcinoma en 90% de las ocasiones, mostrando estructuras tubulares y/o papilares y estroma fibroso como hallazgos microscópicos¹¹⁵.

ESTADIAJE Y PRONÓSTICO

Es importante realizar una estadificación adecuada, ya que de ello dependerá el tratamiento y, por tanto, el pronóstico. De acuerdo con las nuevas guías europeas, los estudios de elección para valorar la resecabilidad y presencia de metástasis intra y/o extrahepáticos, así como de invasión portal y arterial son la TC y la RMN (A1), mediante el sistema TNM^{119,121}.

❖ **Colangiocarcinoma intrahepático**

El número de tumores y su diferenciación, la metástasis a ganglios linfáticos y la invasión vascular son factores pronósticos independientes para el colangiocarcinoma intrahepático. El tamaño del tumor como factor pronóstico ha sido controversial. Sin embargo, en estudios recientes se ha asociado un mayor tamaño con un peor pronóstico (25). Diversos sistemas de estadiaje se han propuesto para colangiocarcinoma intrahepático. En la séptima y más reciente edición del American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer (AJCC/UICC) se revisó el sistema de clasificación del TNM para el colangiocarcinoma intrahepático, en donde excluyeron el tamaño tumoral como factor pronóstico independiente de la supervivencia. Sin embargo, este sistema está limitado en su valor preoperatorio, ya que requiere un diagnóstico histológico del tumor tanto en etapas in situ como en T4¹¹⁹.

❖ **Colangiocarcinoma perihiliar**

Para el colangiocarcinoma perihiliar, las metástasis a ganglios linfáticos, diferenciación tumoral, invasión perineural, márgenes quirúrgicos y niveles de bilirrubina se han identificado como factores pronósticos independientes¹²¹. Algunos estudios sugieren también el estado funcional, las comorbilidades y las concentraciones séricas de albúmina como factores pronósticos¹²².

Actualmente existen dos grandes sistemas de estadiaje para colangiocarcinoma perihiliar, The Memorial Sloan-Kettering Cancer System (MSKCC) y el sistema de estadificación de la séptima edición del AJCC/UICC, aunque este último es el más utilizado^{2, 26}. En un estudio retrospectivo reciente, Ebata et al. Evaluaron el sistema modificado del TNM por el AJCC/UICC, encontraron que la supervivencia de los tumores T3 y T4 no fueron significativamente diferentes con respecto del TNM original y que la supervivencia de los pacientes en estadio III y IV fue similar.

❖ **Colangiocarcinoma distal**

Para el colangiocarcinoma distal, los factores pronósticos independientes son la profundidad de la invasión tumoral, la metástasis en los ganglios linfáticos, la invasión vascular microscópica, la invasión en el páncreas, los márgenes de resección quirúrgica y la invasión perineural. En la actualidad, el único sistema de estadificación disponible para estos tipos de tumor TNM avalado por la séptima edición de la AJCC/UICC.

❖ **Carcinoma de vesícula biliar**

El carcinoma de la vesícula biliar es el segundo tumor maligno biliar primario más común y el quinto tumor maligno más frecuente del tubo digestivo. Al igual que otros tumores biliares malignos, el carcinoma de la vesícula biliar se diagnostica en un estadio avanzado en la mayoría de los casos. Solo en la tercera parte de los casos se trata de un diagnóstico de carcinoma de la vesícula biliar realizado antes de la exploración quirúrgica. Las cinéticas de crecimiento de un carcinoma de la vesícula biliar son más rápidas que las de

un colangiocarcinoma y, en general, el carcinoma de la vesícula biliar se diagnostica en un estadio posterior que el carcinoma de la ampolla de Vater. El carcinoma de la vesícula biliar no es accesible para tratamiento médico o radioterapia, y la resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo. Por desgracia, solo una minoría de los pacientes son candidatos a cirugía en el momento del diagnóstico. El pronóstico de carcinoma de la vesícula biliar es infausto, con tasas de supervivencia a 5 años del 0 al 10% y una media de supervivencia de menos de 6 meses. Se han planteado abordajes quirúrgicos más agresivos¹²³

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución del carcinoma de la vesícula biliar es geográficamente heterogénea, con las mayores tasas de incidencia (de hasta 21,5 por 100.000 habitantes) observadas en la India. Las tasas de incidencia son también elevadas en Sudamérica, Asia y algunos países del este de Europa, como Polonia. El carcinoma de la vesícula biliar es raro en los países de Europa occidental y en EE.UU., donde el National Cancer Institute comunicó una tasa de incidencia ajustada por edades de 1,2 por 100.000 en 2007. Las tasas de incidencia globales del carcinoma de la vesícula biliar discurren en paralelo con las de colestitis. Con la excepción de Japón, donde la incidencia ha aumentado, estas tasas ajustadas por edades para el carcinoma de la vesícula biliar se han mantenido relativamente estables en la mayoría de los países desde los años setenta. En EE.UU. se han descrito diferencias étnicas en la incidencia de un carcinoma de la vesícula biliar, con índices más elevados en la población blanca que en los afroamericanos. Las tasas de mortalidad también varían a escala global. La tasa de mortalidad ajustada por edades en EE.UU. entre 2000 y 2005 se situó en 0,7 por 100.000, con una disminución global observada desde 1990. Los valores de mortalidad más elevados (35 por 100.000) se comunicaron en el sur de Chile¹²⁷. La media de edad en el diagnóstico es de 65 años, y la incidencia máxima se observa entre la séptima y la octava décadas de vida. Globalmente, existe una mayor predisposición al carcinoma de la vesícula biliar entre las mujeres¹²⁴

FACTORES DE RIESGO

- Adenomiomatosis segmentaria en pacientes ≥ 60 años de edad
- Anomalías de la unión del sistema ductal pancreatobiliar
- Carcinógenos
- Colangiocarcinoma
- Colangitis esclerosante primaria
- Colelitiasis (cálculo tamaño > 1 cm)
- Displasia biliar intrahepática
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Estado de portador crónico de *Salmonella typhi* o *paratyphi*
- Familiar de primer grado con cáncer de la vesícula biliar
- Síndrome de Lynch
- Vesícula biliar de porcelana

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Del 80 al 95% de los carcinomas de la vesícula biliar son adenocarcinomas, en su mayoría bien o moderadamente diferenciados. Los adenocarcinomas se subdividen en las variantes papilar, tubular y nodular, y los papilares son los menos agresivos. Otros tipos menos frecuentes, en orden de frecuencia, son el carcinoma indiferenciado o anaplásico, el carcinoma epidermoide y el carcinoma adenoescamoso. Los tipos infrecuentes comprenden los carcinoides, los carcinomas microcíticos, los melanomas malignos, los linfomas y los sarcomas. El 60% de estos carcinomas de la vesícula están localizados en el fondo de la vesícula biliar; el 30%, en el cuerpo, y el 10%, en el cuello de la vesícula. De forma similar al colangiocarcinoma, la variante papilar de carcinoma de la vesícula biliar presenta un menor potencial de invasión y difusión metastásica a los ganglios linfáticos. El carcinoma de la vesícula se difunde por invasión directa, metástasis linfática o hematógena, invasión perineural e invasión intraperitoneal o intraductal. La difusión de las células tumorales linfáticas está determinada por el plexo linfático fisiológico de la vesícula biliar, lo que incluye los ganglios linfáticos de primer nivel a lo largo de las vías biliares (conductos cístico, biliar y hepático), seguido por los ganglios linfáticos pancreaticoduodenales, así como los ganglios linfáticos que discurren por la arteria hepática común y el eje celíaco^{128,129}

Se describen metástasis en los ganglios linfáticos en el 54 al 64% de los pacientes, de forma relacionada con la profundidad de la invasión. El carcinoma de la vesícula biliar tiene predisposición a afectar al lecho del hígado debido al drenaje venoso, predominantemente en los segmentos hepáticos IVb y V, y a la aproximación anatómica que facilita una invasión hepática directa. Se observa difusión perineural en el 24% de los casos, e intraductal en el 19%.

PATOGENIA

El carcinoma de la vesícula biliar puede desarrollarse a partir de focos de displasia mucosa o carcinoma in situ que evolucionan a adenocarcinoma o desde una secuencia de adenoma-carcinoma similar a la observada en el cáncer de colon. Los focos de una displasia y un carcinoma in situ aparecen frecuentemente contiguos a un carcinoma de la vesícula biliar en las muestras de vesícula reseca en la intervención quirúrgica y, según se piensa, son precursores de un adenocarcinoma invasivo. El tiempo de evolución de displasia a carcinoma se estima entre 10 y 15 años. Al igual que el colangiocarcinoma, el principal factor patógeno es la inflamación^{130,131}

En las muestras de carcinoma de la vesícula biliar y en la mucosa vesicular hiperplásica de los pacientes con AUDPB se ha encontrado un aumento en la expresión de iNOS y COX-2, que también se ha asociado con mutaciones en el gen supresor tumoral TP53 en pacientes con carcinoma de la vesícula. Las tasas de expresión y mutación del gen TP53 se han situado entre el 35 y el 92% de los carcinomas de la vesícula biliar, en el 86% de los carcinomas in situ

y en el 28% de los focos displásicos, lo que sustenta la intervención precoz de la mutación de TP53 en la secuencia de progresión displasia-carcinoma. La sobreexpresión del homólogo murino doble minuto 2 (MDM2), que puede derivar en la inactivación funcional de p53, se ha descrito hasta en el 80% de los carcinomas de la vesícula biliar^{132,133}

Los estudios inmunohistoquímicos han encontrado también otras proteínas reguladoras del ciclo celular que se expresan de forma aberrante en los carcinomas de la vesícula biliar y en sus lesiones precursoras. La expresión reducida del inhibidor del ciclo celular p27Kip1 se encontró en el 43 al 83% de los carcinomas de vesícula, y el descenso en su expresión era un factor pronóstico independiente de un estadio TNM superior, metástasis en los ganglios linfáticos y menor supervivencia. Se observó una expresión reducida de p21WAF1/Cip1 en el 49 al 68% de los carcinomas de vesícula, el 43% de los adenomas y el 100% de las displasias vesiculares; en los pacientes con carcinoma de la vesícula biliar se ha determinado una correlación entre un descenso en la expresión de p21WAF1/Cip1 y una supervivencia sin enfermedad y global más corta. En hasta el 60% de los pacientes con carcinoma de la vesícula biliar se han detectado mutaciones del oncogén K-ras; la frecuencia es máxima en los pacientes con AUDPB. Algunos estudios han comunicado una regulación por aumento de EGFR, HER2/ErbB2 y la proteína supresora de metástasis nm23. En un estudio comparativo, la regulación por aumento de EGFR y HER2 se observó, respectivamente, en el 39 y el 10% de los carcinomas de la vesícula biliar, el 100 y el 10% de colangiocarcinomas intrahepáticos, y el 53 y el 26% de los colangiocarcinomas extrahepáticos, lo que ilustra las diferencias entre los tipos de carcinomas de las vías biliares. En varios estudios se han encontrado mutaciones y aumento en la expresión del oncogén nuclear que codifica p16INK4. Otras investigaciones han puesto de relieve la pérdida de heterocigosidad o las inestabilidades de los microsatélites en las regiones cromosómicas que contienen genes supresores tumorales posibles o conocidos^{135,136}

ESTADIFICACIÓN

Entre los sistemas de estadificación de un carcinoma de la vesícula biliar destacan la clasificación de Nevin-Moran y el sistema de la Japanese Biliary Surgical Society. El más utilizado es el sistema TNM descrito por el AJCC/UICC. El sistema de estadificación basado en TNM está relacionado con la supervivencia. Las tasas de supervivencia a 5 años para pacientes en estadios 0, I, II, III A, III B, IV A y IV B de un carcinoma de la vesícula biliar se han cifrado en el 80, el 50, el 28, el 8, el 7, el 4 y el 2%, respectivamente. En la versión de 2009 del sistema del AJCC/UICC, el estadio T1b de la versión anterior se redefinió como T2.47 Al comparar distintos estudios pronósticos y terapéuticos, es importante tener en cuenta las diferencias en la versión del sistema de estadificación aplicado¹³⁶

3.9 CARCINOMA DE LA ÁMPULA DE VÁTER

Los carcinomas de la ampolla de Vater pertenecen a la familia de los carcinomas periampulares. En esta familia se incluyen los carcinomas del

duodeno, la ampolla de Vater, el conducto biliar distal y el páncreas. Los carcinomas de la ampolla de Vater constituyen la segunda forma más habitual de carcinoma periampular (después del cáncer de la cabeza del páncreas). Es importante distinguir entre las diferentes formas, dado que los carcinomas de la ampolla de Vater se diagnostican a menudo antes que los otros y, por tanto, en un estadio resecable, por lo cual se asocian a mejor pronóstico¹³⁷

Los carcinomas de la ampolla de Vater son poco frecuentes y suponen menos del 1% de los cánceres del aparato digestivo y del 4 al 8% de los carcinomas periampulares. La incidencia anual se ha estimado en el 0,6 por 100.000 habitantes. La máxima incidencia se encuentra en la séptima década de vida. Existe un ligero predominio en hombres, con una proporción con respecto a las mujeres de 1,48:1. Se ha observado heterogeneidad racial; la inmensa mayoría de los pacientes son de raza blanca, seguidos por los de ascendencia hispana y asiática. Los afroamericanos presentan las tasas de aparición más bajas en EE.UU. Desde los años setenta, en EE.UU., la incidencia del carcinoma de la ampolla de Vater se ha incrementado en un 0,9% al año¹³⁸

Aunque, en la mayoría de los casos, la etiología de los carcinomas de la ampolla de Vater se desconoce, se han asociado varias afecciones con este tumor maligno, sobre todo en informes de casos o series pequeñas. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinomas de la ampolla de Vater, con un riesgo relativo de 124. El carcinoma periampular es la segunda causa de muerte más común (después del cáncer de colon) en los pacientes con PAF. Por lo general, en este grupo de pacientes el carcinoma periampular aparece más tarde que el colorrectal, pero antes que los carcinomas esporádicos de la ampolla de Vater. Por tanto, en pacientes con PAF se recomienda un cribado de neoplasias del aparato digestivo superior (pólipos o carcinoma) en intervalos regulares de 6 meses a 4 años, según el grado de poliposis duodenal. De forma similar, se han descrito tasas incrementadas de carcinoma de la ampolla de Vater en los pacientes con síndrome de Gardner, una variante de PAF. El síndrome de Lynch (cáncer colorrectal no poliposo hereditario) no parece un factor de predisposición al carcinoma de la ampolla de Vater. Otras enfermedades genéticas apuntadas como predisponentes al desarrollo de esta forma de carcinoma son la neurofibromatosis de tipo 1 y el síndrome de Muir-Torre. Al igual que en un colangiocarcinoma, se ha señalado que la infección crónica por duelas hepáticas es un factor de riesgo de carcinoma de la ampolla de Vater. ^{138,139,140, 141,142,143}

La ampolla de Vater es una zona anatómicamente compleja que está formada por la papila, el canal pancreatobiliar común, el conducto biliar distal y el conducto pancreático principal distal. A escala macroscópica, los carcinomas de la ampolla de Vater se clasifican en los tres tipos siguientes: 1) protrusión intramural (intraampular); 2) protrusión extramural (periampular), y 3) ampular ulcerante.¹³³ El tipo ulcerante suele diagnosticarse en un estadio avanzado y tiene la tasa más elevada de metástasis en los ganglios linfáticos. De forma compatible con su heterogeneidad anatómica, la ampolla incluye varios tipos celulares histológicos diferentes, como los epitelios del conducto pancreatobiliar común, el conducto biliar, el conducto pancreático o la mucosa

duodenal, las glándulas de Brunner y los ácinos pancreáticos aberrantes en la pared del conducto biliar. El lugar más habitual de atipia celular se encuentra en la zona del conducto pancreatobiliar común, seguido por el conducto pancreático, el epitelio duodenal y las glándulas de Brunner.¹⁴⁰ El 75% de las neoplasias de la ampolla de Váter son adenocarcinomas; el 20%, adenomas benignos, y el 5%, tumores neuroendocrinos¹⁴⁶

Los adenocarcinomas suponen el 90% de los tumores malignos de la ampolla de Váter; el resto comprende tipos poco habituales, como los carcinomas mucinosos, de células en anillo de sello e indiferenciados. En términos histopatológicos, el 90% de los adenocarcinomas de la ampolla de Váter pueden clasificarse en los tipos pancreatobiliar o intestinal. Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, los dos tipos pueden diferenciarse por la alta expresión de citoqueratina 7 y la ausencia de apomucina intestinal (MUC2) en el tipo pancreatobiliar y citoqueratina 20, así como expresión de MUC2, en el intestinal. Las frecuencias de los dos tipos histológicos, así como sus correlaciones con la invasión, las metástasis en los ganglios linfáticos y el pronóstico, difieren según los estudios, de manera que algunos indican que la frecuencia es mayor y el pronóstico peor en el tipo pancreatobiliar, mientras que otros señalan lo contrario¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

La mayoría de los carcinomas de la ampolla de Vater siguen una secuencia de adenoma-carcinoma. En el 30 al 91% de estos carcinomas se encuentra tejido adenomatoso residual. Aunque pueden desarrollarse lesiones precursoras tanto en tejido de tipo intestinal como en el pancreatobiliar, los carcinomas del tipo intestinal suelen originarse a partir de adenomas, mientras que los carcinomas pancreatobiliares y ulcerantes a menudo carecen de una lesión precursora.¹³³ En el plano molecular se han observado mutaciones K-ras en el 24 al 47% de los tumores, de forma más habitual en el tipo intestinal que en el pancreaticobiliar. ¹⁴⁵ Por otra parte, en el 46% de los tumores se ha encontrado una sobreexpresión de p53; según se cree, ello está asociado a carcinomas de la ampolla de Vater de tipo ulcerante. En un estudio inmunohistoquímico se observó una expresión aberrante de los reguladores del ciclo celular (p. ej., p21WAF1/CIP1, p27Kip1, p16INK4, ciclina D1, ciclina E y la proteína del retinoblastoma [pRb]).¹⁴⁶ Estos cambios son similares a los observados en los carcinomas colorrectales y pancreáticos, aunque resultan diferenciadores. Se necesitan más investigaciones para comprender el desarrollo de estos tumores en un plano molecular^{145,146}

4 CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario más frecuente del hígado. Es el quinto cáncer más común en los hombres y el octavo en las mujeres, y ocupa el cuarto lugar en las tasas anuales de mortalidad por cáncer. La información sobre la incidencia se obtiene de un número creciente, pero todavía limitado, de registros de cáncer, y es posible clasificar a los países solo en categorías amplias de riesgo. Además, en los países de bajos ingresos (en desarrollo), sobre todo en el África subsahariana, el CHC se diagnostica por debajo de lo habitual y no se notifica de forma adecuada, en algunos casos hasta en un 50%. A pesar de estas fuentes de inexactitud, el CHC muestra

claramente una distribución geográfica inusual. Por otra parte, el tumor no es necesariamente común de una manera uniforme en los países con alta incidencia, como China y Mozambique^{149,150}

La incidencia del CHC ha aumentado considerablemente en Japón desde los años ochenta, y se han registrado menores aumentos en los países occidentales desarrollados, incluyendo América del Norte y Europa occidental. Curiosamente, un estudio japonés ha demostrado que la tasa de CHC empezó a disminuir en el año 2000, presumiblemente debido al envejecimiento de la cohorte de personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC). Una tendencia descendente similar se ha observado en algunos países europeos, como Francia e Italia. Por el contrario, en EE.UU. el CHC es el cáncer que ha aumentado de incidencia más rápidamente desde el año 2000, en un momento en el que otros tumores importantes, como el cáncer de pulmón, de mama, de próstata y de colon, están disminuyendo.⁸ En EE.UU. existe una considerable variación racial y étnica en la incidencia del CHC. La incidencia entre los asiáticos es más alta, casi el doble que la de los hispanos blancos y más de cuatro veces superior a la de los blancos.

Los emigrantes de países con baja incidencia a áreas con una incidencia alta de CHC retienen habitualmente el bajo riesgo de su país de origen, incluso después de varias generaciones en el nuevo entorno. Las consecuencias para los emigrantes de países con una incidencia alta a los de una incidencia baja difieren, dependiendo de los principales factores de riesgo para el tumor en su país de origen y si la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), si este es el principal factor de riesgo, se adquiere de forma predominante por vía perinatal o por transmisión horizontal^{150,151}

Por lo general, los hombres son más susceptibles que las mujeres al CHC. Sin embargo, el predominio masculino es más patente en las poblaciones con alto riesgo para desarrollar el tumor (proporción media hombre:mujer, 3,7:1) que en las que tienen un riesgo bajo o intermedio (2,4:1). En los países industrializados, el número de hombres y el número de mujeres con CHC, en ausencia de cirrosis, es casi igual. La incidencia de CHC aumenta progresivamente según avanza la edad en todas las poblaciones, aunque tiende a estabilizarse en los grupos de edad más avanzada. Sin embargo, en las poblaciones china y, sobre todo, negra africana, la edad media de los pacientes con el tumor es sensiblemente menor que en otras poblaciones. Este hallazgo contrasta claramente con la distribución de edad en Japón, donde la incidencia del CHC es más alta en la cohorte de hombres de 70 a 79 años.⁶ El CHC es infrecuente en niños¹⁴⁹

En México ha sido posible observar un incremento en la incidencia de esta patología desde hace varias décadas. Cortés-Espinosa et al. (152) demostraron que esta incidencia se duplicó en el lapso de 25 años (1965-1990), dato obtenido mediante un análisis de necropsias (n = 12,556) en un hospital de concentración en la ciudad de México (0.35% para los años 1965-69 vs .69% en 1985-89). Más recientemente, Méndez-Sánchez et al. (153) analizaron certificados de defunción oficiales en México desde el año 2000 hasta el 2006, e informaron un incremento nacional del 14% en la mortalidad

por CHC (4.16 defunciones por 100,000 habitantes en el año 2000 vs. 4.74 en el 2005). El sexo femenino experimentó el mayor cambio, con un incremento del 15%, respecto al 12.5% en el sexo masculino. Finalmente, el Sistema Nacional de Información en Salud (disponible analiza causas de defunción desde 1979 hasta 2008 en población mexicana y corrobora un incremento en la mortalidad por esta enfermedad, del 0.4% en la década de los ochenta al 1.3% para 2008. La información disponible refiere que los grupos de edad más afectados son los mayores de 55 años, mientras que la tasa de mortalidad es igual en hombres que en mujeres.

TABLA: Resumen de estudios mexicanos sobre epidemiología de Carcinoma Hepatoceleular

Autor	N	Fechas	Asociación con hepatopatía	Factores de riesgo	Edad media	Relación. de sexo (masc:fem)
Cortés-Espinoza et al. ⁵	73	1965-90	55/73 (75%)	ND	65	2:1
Mondragón-Sánchez et al. ⁷	63	1985-1994	35/63 (55.5%)	OH 51%, resto ND	56	1:1
Ladrón de Guevara et al. ⁸	47	2004-2007	34/47 (72.3%)	VHC 44.7%, DM 14.9%, OH 12.8%, resto ND	60.4	1:2
Romero-Sierra et al. ⁹	71	2005-2010	78.8%	VHC 41%, OH 32.14%, VHB 7.14%, HGNA 3.5%, ND 16%	65	1:1.1
Chevreuil Benítez et al. ¹⁰	30	2009-2011	27/30 (90%)	VHC 53.3%, OH 13.3%, criptogénica 13.3%, mixta OH+VHC 3.3%, HAI 3.3, s. hierro 3.3%, CBP 3.3%, resto ND	63.8	1:1.2
Ramos-Martínez et al. ¹²	88	1963-78	81/88 (92%)	OH 50%, VHB 14%, OH+VHB 8.6%, hemocromatosis 1.2%, ND 24.6%	64.1	3:1

Fuente: Consenso Mexicano de Diagnóstico y Manejo del Carcinoma Hepatoceleular. Revista de Gastroenterología de México. 2014;79

FACTORES DE RIESGO

Principales:

- Cirrosis
- Exposición alimentaria a la aflatoxina B1
- Infección crónica por el VHB
- Infección crónica por el VHC

Otros procesos hepáticos

- Deficiencia de α 1-antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Glucogenosis de tipo 1 y de tipo 2
- Hemocromatosis
- Hepatopatía grasa no alcohólica
- Obstrucción membranosa de la vena cava inferior
- Tirosinemia hereditaria de tipo 1
- Trastornos hereditarios no asociados con hepatopatía
- Ataxia-telangiectasia
- Hipercitrulinemia

Otros factores

- Diabetes mellitus
- Tabaquismo
- Uso de esteroides anticonceptivos orales

A diferencia de la mayoría de otros tumores, el CHC se desarrolla en un contexto de inflamación y daño orgánico; coexiste con cirrosis en más del 80% de los casos. Existen múltiples etiologías, entre las que destacan las causas infecciosas y tóxicas. Desafortunadamente menos de 40% de los pacientes son elegibles para tratamiento curativo al momento del diagnóstico, y las opciones sistémicas de manejo como la quimioterapia estándar no han demostrado eficacia.²⁰ Lo anterior resalta la importancia de clarificar la genómica y las vías de señalización implicadas en el desarrollo de esta neoplasia con el objetivo de crear nuevos blancos terapéuticos¹⁴⁹

La acumulación de alteraciones genéticas que conducen al desarrollo de CHC en un hígado cirrótico parece ser un proceso que requiere múltiples pasos. La transformación incluye lesiones histológicas que van desde el hígado con cirrosis hasta nódulos displásicos (bajo y alto grado); sin embargo, las vías implicadas no se encuentran totalmente dilucidadas. Durante el periodo preneoplásico existe una regulación al alta de vías mitogénicas que conduce a la selección de clonas celulares displásicas, las cuales adquieren un fenotipo maligno cuando se exponen a diferentes alteraciones genéticas incluyendo aberraciones cromosómicas estructurales, inestabilidad microsatelital, etc. El paso final para la transformación maligna en la hepatocarcinogénesis incluye vías relacionadas con angiogénesis y la capacidad de migración e invasión.

Las alteraciones genéticas varían desde mutaciones puntuales, hasta pérdida o ganancia de brazos cromosómicos. Mediante estudios de hibridación genómica comparativa se ha observado que el cromosoma más frecuentemente afectado es el 1q, con rangos de amplificación entre 58% y 78% en CHC. Otros cromosomas con amplificación son 6p, 8q, 17q y 20q, y con delaciones 4q, 8p, 13q y 17p.²¹ No obstante, el potencial predictivo de las alteraciones genéticas respecto a parámetros clínicos como pronóstico, recurrencia posterior a resección quirúrgica y estadio del tumor no se ha establecido aún. (154). El gen supresor p53 involucrado en el control del ciclo celular, reparación de ADN, apoptosis y diferenciación, con un rol documentado en carcinogénesis ha sido analizado en más de 30 estudios encontrándose mutado en 0% a 67% de los pacientes con CHC, con una marcada variabilidad de acuerdo a la región geográfica, siendo mayor la frecuencia en África y Asia.

Otras alteraciones demostradas en CHC son la inestabilidad cromosómica dada por la alta actividad de telomerasas y la participación de múltiples vías de señalización intra e intercelular incluyendo vías como Wnt- β -catenina y vías relacionadas a factores de crecimiento entre otras, las cuales son centro de atención en la actualidad como posible blanco terapéutico.

PAPEL DE LOS MICRO-RNA Y CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO

Las moléculas pequeñas de ARN como los microRNA, consideradas una especie de material genómico superfluo, fueron identificadas en 1993 como nucleótidos de 22 elementos. Una porción de ARN de microRNA puede reunirse y regular un ARN mensajero blanco y viceversa; asimismo se ha demostrado que los ARN juegan un papel regulatorio importante en funciones complejas como la apoptosis, la proliferación celular, la diferenciación celular los complejos de angiogénesis y, por lo tanto, en la carcinogénesis.

El cáncer primario de hígado como el CHC, los carcinomas colangiocelulares y los mixtos han mostrado un aumento en su incidencia y alta mortalidad por falta de tratamientos con blancos terapéuticos específicos salvo con los últimos enfoques como por ejemplo, el sorafenif. Así, los microRNA representan una clase abundante de genes regulatorios en mamíferos que pueden influenciar hasta un tercio de los genes del código y aunque no secuencian proteínas pueden afectar mensajeros específicos de ARN o inhibir la función translacional y modificar el resultado de síntesis proteicas. Los microRNA probablemente sólo constituyen entre el 1% y el 3% del genoma humano y ya es claro que conforme se descubran sus funciones inhibitorias y estimuladoras cobrarán mayor importancia en la patogenia del cáncer^{149, 157}

4.1 CARCINOMA DE PÁNCREAS

Para el año 2019, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para este cáncer en los Estados Unidos son: Aproximadamente 56,770 personas (29,940 hombres y 26,830 mujeres) serán diagnosticadas con cáncer de páncreas Aproximadamente 45,750 personas (23,800 hombres y 21,950 mujeres) morirán a causa de cáncer de páncreas El cáncer de páncreas representa alrededor de 3% de todos los cánceres en los Estados Unidos, y es responsable de aproximadamente el 7% de las muertes por cáncer^{159, 160,161}

Según datos del GLOBOCAN 2012, el CP causa más de 331,000 muertes por año, lo que lo coloca entre las primeras 10 causas de muerte por cáncer (4). En países en vías de desarrollo puede ser incluso la cuarta causa de muerte por cáncer y en países desarrollados como Estados Unidos se anticipa que será la segunda causa de muerte por cáncer para el 2030^{162,163}

El riesgo promedio de padecer cáncer pancreático durante la vida para los hombres es de aproximadamente 1 en 63. Para las mujeres, este riesgo es aproximadamente 1 en 65. Sin embargo, las posibilidades de cada persona de padecer cáncer de páncreas pueden ser afectadas por algunos factores de riesgo¹⁶⁴

Los factores de riesgo con clara asociación con el cáncer de páncreas son: la edad avanzada y el fumar tabaco, sin embargo estudios han mostrado asociación menos clara con pancreatitis crónica, la diabetes mellitus tipo 2 y exposición ocupacional a sustancias como el cadmio, radón o cromo. También existe un componente hereditario en alrededor de 10% de los casos de CP asociado a pancreatitis hereditaria, síndrome de Peutz-Jeghers, mutaciones del

BRCA-1 y BRCA-2, cáncer colorrectal no polipósico y melanoma múltiple atípico familiar entre otros. Algunos estudios epidemiológicos sugieren cierta protección con la ingesta de dieta abundante en frutas y verduras, al parecer por su efecto antioxidante¹⁶⁵

Como en otros tumores gastrointestinales, hay evidencia que en las células ductales del páncreas existe una serie de mutaciones que se presentan en sucesión para dar lugar al adenocarcinoma ductal. El modelo más aceptado y ampliamente difundido en los últimos años sugiere una secuencia gradual de mutaciones que provocan lesiones premalignas denominadas neoplasias pancreáticas intra-epiteliales (PanIN, por sus siglas en inglés) las cuales progresan desde células mínimamente displásicas (PanIN 1a y 1b), a lesiones con mayor displasia (PanIN 2 y 3) hasta convertirse en lesiones invasoras definitivas de cáncer.³ Algunos autores cuestionan el orden lineal de esta secuencia; sin embargo, no hay duda que varias de las mutaciones que se encuentran en el CP también se encuentran en lesiones PanIN.

Existen cuatro mutaciones relevantes en el desarrollo de esta neoplasia. Noventa por ciento de los pacientes presenta una mutación que ocasiona la sobre-activación del oncogén K-ras, el cual favorece la proliferación y la supervivencia celular. Esta mutación sucede de forma temprana. Noventa y cinco por ciento de los casos, presenta una pérdida de la función de la proteína p16, que regula la transición entre G1-S en el ciclo celular y por consiguiente favorece la proliferación celular al perderse su función. El segundo gen supresor de tumores que presenta pérdida de función de su proteína efectora en 75% de los casos es el TP53 ubicado en el cromosoma 17 hasta en 75% de los casos. La pérdida de la función de la proteína p53 debilita tanto la vigilancia del daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) como una vía importante de apoptosis. La cuarta mutación más común que se presenta en alrededor de 55% de los casos involucra al gen supresor DPC4 (deleted in pancreatic cancer⁴, por sus siglas en inglés) y provoca señalización aberrante del receptor de superficie celular TGF-B.2, 4-6 A pesar de que estas son las mutaciones más frecuentes, cada tumor tiene alrededor de 60 mutaciones potencialmente relevantes, lo cual hace muy difícil su estudio pero también es un campo fértil para posibles terapias moleculares en el futuro. 2 Estudios recientes también sugieren que la relación entre las células epiteliales y las células estelares (miofibroblastos) juega un papel fundamental en la formación, progresión, invasión y propagación del CP^{160,161}

4.2 CARCINOMA DE APÉNDICE

Los tumores apendiculares constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias; representan sólo una parte de las enfermedades apendiculares, en donde predominan los procesos de origen inflamatorio.^{1,2} La OMS divide a los tumores del apéndice cecal en dos grupos: epiteliales y no epiteliales; en el primer grupo se incluye al adenoma, carcinoma, tumor carcinoide (tumor neuroendocrino bien diferenciado), carcinoide tubular, carcinoide mucinoso y mixto (carcinoide-adenocarcinoma); dentro de los tumores no epiteliales se incluyen el neuroma, lipoma, leiomioma, tumores del estroma gastrointestinal, leiomioma y sarcoma de Kaposi, entre otros^{166,167}

Los tumores carcinoides en el apéndice fueron descritos por Beger en 1882; en 1907 se acuñó el término “carcinoide” para describir tumores similares al adenocarcinoma, pero de comportamiento menos agresivo, con comportamiento neuroendocrino. Suelen encontrarse en el tracto gastrointestinal (74%), pero pueden aparecer en otras localizaciones como páncreas u ovario. El síndrome carcinoide vinculado a esta neoplasia se asocia a pacientes con metástasis hepáticas y representa menos del 2% de los casos.¹⁶⁸

Del carcinoma apendicular se distinguen cinco tipos: adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado.⁴ Con base en su extensión, se pueden dividir en invasivos o no invasivos, dependiendo de si se extienden más allá de la mucosa¹⁶⁹

Si bien existen series de Latinoamérica que estiman la prevalencia de los tumores apendiculares en 0.8%² y series mexicanas con una prevalencia del 0.58%, aún no se tienen cifras detalladas de esta enfermedad¹⁶⁶

En 2009 Castañeda-Martínez y Cols, publicaron la incidencia de tumores de apéndice en el Centro Médico ABC, donde mostraron durante el periodo del estudio que se internaron 131,738 pacientes en el Centro Médico ABC, de los cuales 59% (77,432) fueron casos quirúrgicos. Se realizaron 3,144 (4%) apendicectomías en 1,738 mujeres y 1,406 hombres. En el estudio anatomopatológico se encontraron 26 (0.95%) pacientes con tumores del apéndice. El grupo lo conformaron 16 (61.5%) mujeres y 10 (38.5%) hombres. El rango de edad fue 10 a 78 años. El tumor maligno más frecuente fue el carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, el cual se detectó en 11 (42.3%) pacientes y el tumor benigno más común fue el mucocèle observado en cuatro (15.3%) casos. Dentro de los 26 pacientes con tumores de apéndice se encontraron: tres (11.54%) adenomas, tres (11.54%) cistoadenomas mucinosos, cuatro (15.38%) mucocèles, cinco (19.23%) adenocarcinomas, y 11(42.31%) carcinoides¹⁶⁷

En 2016, el estudio de Sinuhé Álvarez-Álvarez y Cols, mostró De 6,242 reportes de apéndice cecal, 1.68% correspondieron a neoplasias, 90.47% fueron benignas (neuroma y adenoma) y 9.53% malignas (adenocarcinoma y carcinoide). De las neoplasias malignas, el carcinoide correspondió al 60%, con predominio en mujeres (5:1) y edad promedio de 25 años (DE ± 8.78). El adenocarcinoma correspondió al 20%, siendo todas mujeres con edad promedio de 36 años (DE ± 2.12). El adenocarcinoma mucinoso representó el 20%, sin preferencia por sexo, con edad promedio de 47 años (DE ± 13.43). La edad de presentación para neoplasias benignas fue de 47.9 años en promedio, y para malignas, de 32.1 años (p = 0.001). De las neoplasias benignas, el 72% se presentó en mujeres, y de las neoplasias malignas, 80% (p = 0.900)¹⁶⁸

5. JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias malignas gastrointestinales, incluyendo cánceres de colon y recto (cánceres colorrectales), esófago y estómago (cánceres gastroesofágicos), hígado, vesícula, páncreas, intestino delgado, apéndice y ano, colectivamente representan uno de los mayores problemas de salud pública en Estados Unidos y a nivel mundial, representando cerca de 4.5 millones de muertes globales hasta el año 2013. Actualmente los cánceres gastrointestinales, basados en reportes estadísticos de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) representan en la actualidad la mayor tasa de incidencia de los últimos años, siendo la segunda causa de muerte por cáncer (después de cáncer de pulmón) en los Estados Unidos.

México no ha sido la excepción, el comportamiento histórico de su morbi-mortalidad se encuentra vinculado a las características geográficas de la población, sus diferentes estilos de vida, marginación, nivel sociocultural, pobreza y escasos recursos económicos destinados a la atención de la salud, lo cual condiciona un grave problema de salud pública.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Todos los datos mencionados anteriormente, están cambiando paulatinamente en nuestro país; con el aumento de reportes más confiables, generalmente apoyados por comprobación histopatológica y gracias a los informes cada vez mejores de GLOBOCAN y del INEGI; sin embargo el perfil epidemiológico de las neoplasias malignas gastrointestinales en nuestro medio (Hospital Juárez de México), no cuenta con estadísticas enfocadas enteramente a los cánceres del aparato digestivo y ninguno en periodos de 1 década, lo cual nos permitiría comprender mejor los cambios epidemiológicos actuales de las principales neoplasias malignas gastrointestinales y contrastar estos datos con los referidos en otros hospitales de la secretaria de la salud, así como del seguro social y de los trabajadores.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el comportamiento epidemiológico de las neoplasias malignas gastrointestinales del Hospital Juárez de México en el periodo de Enero 2006-Diciembre 2015?

8. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de las neoplasias malignas gastrointestinales en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de 2006-2015.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Analizar las variables sociodemográficas de los pacientes con neoplasias malignas gastrointestinales incluidos en el periodo de estudio.

Describir el comportamiento epidemiológico de las neoplasias malignas gastrointestinales en el Hospital Juárez de México en un periodo de 10 años.

9. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

9.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO

Investigador: Dr. Mauricio Alejandro Oviedo Maglione

Unidad de Investigación: Archivos del Servicio de Anatomoclínica del Hospital Juárez de México.

Diseño cualitativo basado en las diferentes neoplasias malignas gastrointestinales, tipo de muestra enviada, con su diagnóstico clínico e histológico definitivo, características del tumor, así como la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica en los casos seleccionados; sin correlación numérica de resultados.

Tipo de estudio:

- ✓ Observacional Transversal, Descriptivo, Retrospectivo.

9.1.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisaron todos los reportes histopatológicos de las neoplasias malignas del aparato digestivo diagnosticadas en el servicio de Patología del Hospital Juárez de México del 01-01-2006 al 31-12-2015.

9.1.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

9.1.2.1. Criterios de inclusión

- Todos los reportes histopatológicos de las neoplasias malignas del aparato digestivo diagnosticadas en el servicio de Patología del Hospital Juárez de México entre el período comprendido de Enero 2006-Diciembre 2015

9.1.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a:

- Reportes histopatológicos que se encontraron fuera del período de estudio.
- Estudios histopatológicos de neoplasias que se originaron fuera del aparato digestivo.
- Reportes histopatológicos que presentaron información preliminar o con diagnóstico no definitivo, así como datos generales incompletos.

9.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de todos los libros del servicio de anatomoclínica, donde se encontraban los reportes histopatológicos de las piezas anatomopatológicas dentro del período de 10 años estudiado.

Mediante ficha de recolección de datos se procedió a obtener la información relacionada a los datos generales del paciente, descripción de los hallazgos anatomatológicos, así como la conclusión o diagnóstico definitivo, incluyendo aquellas neoplasias del aparato digestivo con reporte de inmunohistoquímica durante su estudio en patología.

Una base de datos en Excel fue creada, donde se incluyó la información recolectada mediante las fichas, trasladándose posteriormente al programa SPSS versión 24.0 para al análisis de datos correspondiente.

Se requirieron además de los recursos informáticos Windows Vista, Microsoft office, Excel, Adobe Reader.

10. DEFINICIÓN DE VARIABLES: VARIABLES ESTADÍSTICAS

Variable	Concepto	Indicador	Indice
Edad	Tiempo vivido desde el nacimiento hasta la fecha.	Reporte histopatológico.	Número en años

Género	Una concepción de un individuo como masculino o femenino, de acuerdo a su sexo biológico	Características biológicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino
Región anatómica	Zona o parte del cuerpo de donde se extrae el tejido o biopsia obtenida	Reporte histopatológico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tercio superior de esófago 2. Tercio medio de esófago 3. Tercio distal de esófago 4. Cardias 5. Fondo y cuerpo gástrico 6. Intestino delgado 7. Colon 8. Recto 9. Hígado 10. Vesícula biliar 11. Apéndice 12. Ámpula de Váter 13. Páncreas
Cáncer Gastrointestinal	Tumor o neoplasia maligna que se presenta a nivel del aparato digestivo.	Reporte histopatológico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cáncer de esófago 2. Cáncer de estómago 3. Cáncer de Intestino delgado 4. Cáncer de colon 5. Cáncer de recto 6. Cáncer de Páncreas 7. Cáncer de Vesícula biliar/Vías biliares 8. Cáncer de Hígado 9. Cáncer de apéndice

<p>Tipo histológico</p>	<p>Patrones morfológicos que permiten caracterizar los distintos tipos de cánceres así como el pronóstico y recidiva del tipo de neoplasia estudiada.</p>	<p>Reporte histopatológico</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adenocarcinoma 2. Células escamosas 3. Carcinoma difuso 4. Cistoadenoma seroso 5. Carcinoma epidermoide 6. Pseudopapilar 7. Linfoma no Hodgkin T centrofacial 8. Linfoma no Hodgkin B 9. Teratoma quístico maduro 10. Linfoma no Hodgkin T periférico 11. Carcinoma Adenoideo Quístico 12. Tumor mucinoso de recto 13. Angiofibroma 14. Linfoma del manto Blastoide 15. Linfoma no Hodgkin difuso 16. GIST 17. Rabdomiosarcoma Embrionario 18. Tumor carcinoide 19. Hepatocarcinoma trabecular 20. Carcinoma adenoescamoso 21. Tumor miofibroblástico inflamatorio 22. Carcinoma escamoso 23. Leiomioma 24. Tumor Neuroendocrino 25. Liposarcoma mixoide 26. Carcinoma Hepatocelular 27. Linfoma MALT 28. Hepatoblastoma 29. Leucemia Bifenotípica (Linfoblástica/Mieloblástica) pre-B 30. Linfoma Anaplásico 31. Leiomiosarcoma 32. Carcinoma indiferenciado
--------------------------------	---	--------------------------------	---

<p>Diagnóstico histológico</p>	<p>Hallazgos definitivos que se concluyen en el reporte histopatológico luego de evaluada la muestra.</p>	<p>Reporte histopatológico</p>	
<p>Características del tumor</p>	<p>Elementos o particularidades del tejido evaluado, que permiten distinguir los diferentes tipos de cánceres gastrointestinales</p>	<p>Reporte histopatológico</p>	

Inmunohistoquímica	Prueba de laboratorio para la que se usan anticuerpos a fin de identificar ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido.	Reporte histopatológico	<ol style="list-style-type: none"> 1. CO45(Antígeno común leucocitario) 2. CD3 3. BCL2 4. CD10 5. Ciclidina D1 6. CD20 7. CD3 8. CD45 9. KI67 10. CKAE1/3 11. Miogenina 12. Vimentina
Servicio que envía la muestra	Departamento clínico o quirúrgico que envía la biopsia o tejido obtenido	Reporte histopatológico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Oncología 2. Cirugía general 3. Pediatría 4. Gastroenterología 5. Endoscopia

11. RECURSOS

11.1. RECURSOS HUMANOS

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Otoniel López Riverol (Oncólogo Médico)

ASESOR DE TESIS:

Dra. Scherezada María Isabel Mejía Loza (Gastroenteróloga)

COLABORADOR:

Dr. Carlos Ugarte Briones (Patólogo/Jefe del Servicio de Anatomoclínica).

INVESTIGADOR:

Dr. Mauricio Alejandro Oviedo Maglione

11.2. RECURSOS INSTITUCIONALES

- ✓ Universidad Nacional Autónoma de México
- ✓ Hospital Juárez de México, de la ciudad de México

11.3. RECURSOS MATERIALES

- Papel A-4
- Esferográficos
- Cuadernos
- Carpetas
- Copias
- Internet
- Calculadora
- Cámara Fotográfica
- Textos
- Transporte
- Computador
- Impresora
- Trabajo en computadora
- Impresiones
- Engargolados
- CD -ROM
- Memoria Flash

12. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio no cuenta con conflictos de interés, se mantendrá en anónimo la identidad de los pacientes involucrados. Se realizó bajo las estrictas normas de ética y apego al código de Helsinki.

Este protocolo fue aprobado por el comité de Investigación del Hospital Juárez de México con el número de registro HJM: 0584/19-R.

13. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

En este estudio no existen procedimientos que se consideren peligrosos, por lo que no requirió implicaciones de bioseguridad para su realización.

14. RESULTADOS

Durante el período comprendido desde el 01 de Enero del 2006 hasta el 31 de diciembre del 2015 se revisaron 1849 fichas histopatológicas de neoplasias malignas gastrointestinales que cumplieron los criterios de inclusión.

CUADRO N° 1

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS GASTROINTESTINALES EN EL PERIODO 2006-2015 HOSPITAL “JUÁREZ DE MEXICO”

<i>Características</i>	<i>n</i>
Genero	
Hombre	932 (56%)
Mujer	732 (44%)
Edad	56,8 (valor minimo:7 años y valor máximo: 98 años), DE:+-16.1
Servicio	

1. Oncología	952 (51.5%)
2. Cirugía general	109 (5.89%)
3. Pediatría	26 (1.40%)
4. Gastroenterología	164 (8.86%)
5. Endoscopia	598 (32.34%)
Casos por año	
2006	174 (9.41%)
2007	185 (10%)
2008	188 (10.16%)
2009	192 (21.38%)
2010	161 (8.70%)
2011	186 (10.05%)
2012	190 (10.27%)
2013	155 (8.38%)
2014	198 (10.7%)
2015	220 (11.89%)
Localización	
1. Esófago	148 (8%)
2. Estomago	633 (34.23%%)
3. Intestino delgado	74 (4%)
4. Colón	478 (25.85%)
5. Recto	196 (10.6%)
6. Apéndice	10 (0.54%)
7. Ano	45 (2.43%)
8. Vesícula biliar y vías biliares	106 (5.73%)
	66 (3.56%)
9. Hígado	93 (5.02%)
10. Páncreas	
Total	1849

Al revisar todos los reportes histopatológicos del archivo de anatomoclínica durante 10 años (> 8,000 reportes), se seleccionaron 1849 reportes histopatológicos que cumplieron con los criterios de inclusión; evidenciándose que el 56% de los estudios correspondió a pacientes del sexo masculino, siendo el rango de edad promedio de 56,8 años, identificando que el 51.5% de los estudios fueron enviados por el servicio de Oncología. En relación al comportamiento del número de reportes histopatológicos se muestra una tendencia similar, sin embargo, en los últimos años se denota un crecimiento exponencial de neoplasias del tubo digestivo. El cáncer colorrectal representó el 36.45% de las neoplasias malignas gastrointestinales, en 2do lugar el cáncer gástrico con el 34.23% y en último lugar el cáncer de apéndice con el 0.54% de los casos.

CUADRO N° 2

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE ESÓFAGO EN EL PERIODO 2005-2016, HOSPITAL “JUÁREZ DE MEXICO”

<i>Características</i>	<i>n</i>
Género	
Hombre	106 (71.62%)
Mujer	42 (28.37%)
Edad	56.2 (MIN:23 Y VMAX:88) DE:±-15.5
Servicio	
1. Oncología	37 (25%)
2. Cirugía general	1 (0.67%)
3. Endoscopia	60 (40.54%)
5. Gastroenterología	50 (33.78%)

<i>Localización</i>	<i>Histología</i>	<i>Inmunohistoquímica</i>
Tercio Superior	CÁNCER EPIDERMOIDE (22) CARCINOMA ADENOESCAMOSO (6)	NINGUNA NINGUNA
Tercio Medio	CANCER EPIDERMOIDE (35) LEIOMIOSARCOMA(2)	NINGUNA AML(+), CKAE1/3 (-)
Tercio Inferior	ADENOCARCINOMA (79) SARCOMA DE KAPOSI (1) NEUROENDOCRINO (3)	EMA(+),CKAE1/3(-),CD45(-), CD20(-), AFP(-), CD117(-), HGC(-) CD31(+), CD34(+) CROMOGRANINA(+), KI67(+) débil 1%,, SINAPTOFISINA(-)
Total		148

En relación al cáncer de esófago, se encontraron 148 casos en 10 años; el 71.62% de los casos correspondió al sexo masculino, con un promedio de edad de 56.2 años; siendo el servicio de Endoscopia con el mayor envío de muestras en un 40.54% de los reportes y en segundo lugar el servicio de Gastroenterología con el 33.78% de los casos. La localización más frecuente del cáncer de esófago fue en el tercio inferior, siendo el tipo histológico más frecuente el adenocarcinoma en 79 casos (con inmunohistoquímica para EMA +, no requerido para su diagnóstico) y en segundo lugar el carcinoma epidermoide con mayor predominio en tercio medio y con un total de 57 casos. Se evidenciaron 3 casos de tumores neuroendocrinos que ameritaron estudios de inmunohistoquímica para su confirmación (Cromogranina positiva y KI 67 positivo) y un caso de sarcoma de Kaposi que no amerito inmunohistoquímica.

CUADRO N° 3

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO EN EL PERIODO 2005-2016, HOSPITAL “JUÁREZ DE MEXICO”

<i>Características</i>		<i>n</i>
Género		
Hombre		320 (50.55%)
Mujer		313 (49.44%)
Edad		
		59.2 (MIN:12 Y VMAX:86) DE:±15.5
Servicio		
1.Oncología		177 (27.96%)
2.Cirugía general		70 (11%)
3.Endoscopia		253 (39.96%)
4.Gastroenterología		128 (20.22%)
5.Pediatría		5 (0.78%)
Histología		
ADENOCARCINOMA (545) DIFUSO (335) INTESTINAL (210)	NINGUNA	
LINFOMAS (47) LNH B (34) LNH T PERIFÉRICO (4) LNH DIFUSO (3) LINFOMA MALT (4) LINFOMA ANAPLASICO (2)	CD45(+), BCL2(+), CD20(+), CD23(-), CD10(-), CICLINA D1(-) CD20(+), CD30(+), CD15(+), CD3(-), LMP1(-), EMA(-) CD20(+), CD30(+), CD15(+), CD3(-), LMP1(-), EMA(-) CD20(+), CD23(-), CD5(-), CD3(-), BCL6(-), CICLINA D1(-) CD30(+), KI1(+), CD45RO(+)	
GIST (24)	CD117(+), CD34(+), AML(+), VIMENTINA(+), PS100(-), CKA1/3(-)	
TUMOR CARCINOIDE (10)	CROMOGRANINA(+), KI67(+) débil 1%,, SINAPTOFISINA(-)	
CARCINOMA DIFUSO (3)	NINGUNA	
TERATOMA QUÍSTICO MADURO (2)	SINAPTOFISINA(+), DESMINA(+), PS100(+), AFP(-), CROMOGRANINA(-)	
SARCOMA DE KAPOSÍ (2)	CD31(+), CD34(+)	
Total		633

Se encontraron 633 casos de cáncer gástrico durante el periodo de estudio. El 50.5% de los casos correspondió al sexo masculino; con un promedio de edad de 59.2 años. El servicio que aportó el mayor número de muestras fue el servicio de Endoscopia con el 39.96% de los casos y en segundo lugar el servicio de Oncología con el 27.9%. El tipo histológico que predominó fue el adenocarcinoma; siendo el tipo Difuso el más frecuente con el 61.4%. El segundo tipo histológico que predominó fue el Linfoma Gástrico en 47 casos, todos con realización de inmunohistoquímica para su correcta determinación de la estirpe histológica, seguido de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) con 24 casos (todos con inmunohistoquímica).

CUADRO N° 4

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR Y VÍAS BILIARES EN EL PERIODO 2005-2016, HOSPITAL “JUÁREZ DE MEXICO”

<i>Características</i>	<i>n</i>
Género	
Hombre	39 (36.79%)
Mujer	67 (63.20%)
Edad	59.2 (MIN:12 Y VMAX:86) DE:+-15.5
Servicio	
1. Oncología	50 (47.16%)
2. Cirugía general	30 (28.30%)
3. Endoscopia	26 (24.52%)

Localización	Histología
Vesícula biliar (67)	Carcinoma Escamoso (32) Adenocarcinoma (25) Moderadamente Diferenciado (22) Pseudopapilar(3) Carcinoma Difuso (6) Mucoepidermoide (2) Leiomioma (2)
Ámpula de Váter (34)	Adenocarcinoma (34) Poco Diferenciado (7) Moderadamente Diferenciado (24) Bien Diferenciado (3)
Colédoco (5)	Adenocarcinoma Moderadamente Diferenciado
Total	106

En cuanto al cáncer de vesícula biliar y vías biliares se encontraron 106 casos; siendo el 63.2% de los casos en el sexo femenino, con un promedio de edad de 59.2 años. En 67 casos correspondió a cáncer de vesícula biliar y en segundo lugar de origen en ámpula de vater con 34 casos. El tipo histológico que predominó en el total de casos fue el adenocarcinoma (59 casos), siendo de origen en colédoco sólo 5 casos.

CUADRO N° 5

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE COLON Y RECTO EN EL PERIODO 2005-2016, HOSPITAL “JUÁREZ DE MEXICO”

<i>Características</i>		<i>n</i>
Género		
Hombre		371 (55%)
Mujer		303 (45%)
Edad		58.2 (MIN:18 Y VMAX:86) DE:±15.5
Servicio		
1 Oncología		
2 Cirugía general		304 (45.10%)
3 Endoscopia		95 (14.09%)
4. Gastroenterología		160 (23.73%) 115 (17.06%)
Localización	Histología	Inmunohistoquímica
COLON ASCENDENTE (88) (13.05%)	<u>COLÓN (478)</u>	
	ADENOCARCINOMA (438) <i>POCO DIFERENCIADO (96)</i> <i>MODERADAMENTE DIFERENCIADO (275)</i> <i>BIEN DIFERENCIADO (67)</i>	NINGUNA
	LNH DE CÉLULAS B (14) CÁNCER EPIDERMÓIDE(4) GIST (12) LINFOMA DEL MANTO BLASTÓIDE (2)	CD45(+), BCL2(+), CD20(+), CD23(-), CICLINA D1- NINGUNA
	LNH T PERIFÉRICO (3) TUMOR MUCINOSO (2) SARCOMA DE KAPOSÍ (3)	CD117(+), CD34(+), AML(+), VIMENTINA(+), PS100(-), CKA1/3(-) CICLINA D1(+), CD34(+),CD5(-), CD10(-), BCL6(-) CD20(+), CD30(+), CD15(+), LMP1(-), EMA(-) NINGUNA CD31(+), CD34(+)
COLON TRANSVERSO (46) (6.82%)	<u>RECTO (196)</u>	
	ADENOCARCINOMA	NINGUNA

COLON DESCENDENTE (27) (4%)	(166) <i>POCO DIFERENCIADO (50)</i> <i>MODERADAMENTE DIFERENCIADO (95)</i> <i>BIEN DIFERENCIADO (21)</i> CÁNCER EPIDERMOIDE (12)	NINGUNA IGUAL ANTERIOR DESMINA (+), ACTINA(+), MYOD1(+), S100(-), MIOGENINA(-) NINGUNA IGUAL ANTERIOR NINGUNA IGUAL ANTERIOR	
SIGMOIDES (243) (36.05%)	GIST (4) RABDOMIOSARCOMA (3) CÁNCER ESCAMOSO (2) LNH T PERIFÉRICO (4) TUMOR MUCINOSO (2)		
RECTO (270) (40.05%)	SARCOMA DE KAPOSI (3)		
Total			674

En relación al Cáncer Colorrectal, se encontraron 674 casos reportados a través de los estudios histopatológicos. En el 55% de los casos correspondió al sexo masculino, con un promedio de edad 58.2 años. El servicio que más aportó fue Oncología con un 45% de las muestras, seguido del servicio de Endoscopia con el 23.7% de las muestras. En relación a la localización más frecuente a nivel colorrectal fue en recto (40% de los casos), seguido del sigmoides en el 36%. El tipo histológico más frecuente tanto de Colon como recto fue el adenocarcinoma en el 87.9% y 84.9% respectivamente. En segundo lugar de tipo histológico fue el linfoma con 14 casos en colon y 4 casos en recto de tipo LN H T periférico. La inmunohistoquímica fue utilizada sobre todo en casos de GIST y en los Linfomas.

CUADRO N° 6

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE HIGADO EN EL PERIODO 2005-2016, HOSPITAL "JUÁREZ DE MEXICO"

<i>Características</i>	<i>n</i>
Género	
Hombre	30 (45.4%)
Mujer	36 (54.5%)
Edad	63.5 (MIN:15 Y VMAX:85) DE:+-11.5
Servicio	
1. Oncología	34 (51.5%)
2. Gastroenterología	30 (45.4%)
3. Cirugía general	2 (3.03%)

Histología	Inmunohistoquímica
CARCINOMA HEPATOCELULAR (59)	NINGUNA
HEPATOCAARCINOMA TRABECULAR (6)	NINGUNA
HEPATOBLASTOMA (1)	NINGUNA
Total	66

En relación al cáncer de Hígado, se encontraron 66 casos en total durante el periodo de estudio. En el 54% de los casos predominó el sexo femenino, con un promedio de edad de 63.5 años. El servicio que más envió fue Oncología en el 51.5% de los casos, seguido de Gastroenterología con el 45%. Predominó el carcinoma hepatocelular con 59 casos y en segundo lugar el hepatocarcinoma trabecular.

CUADRO N° 7

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE APÉNDICE EN EL PERIODO 2005-2016, HOSPITAL “JUÁREZ DE MEXICO”

<i>Características</i>		<i>n</i>
Género		
Hombre		2 (20%)
Mujer		8 (80%)
Edad		
		50.2 (MIN:27 Y VMAX:70)
Servicio		
1. Cirugía general		10 (100%)
Histología	Inmunohistoquímica	
TUMOR CARCINOIDE (4)	CROMOGRANINA(+), KI67(+) débil 1%, SINAPTOFISINA(-)	
ADENOCARCINOMA (4) MODERADAMENTE DIFERENCIADO (4)	NINGUNA	
LNH DE CÉLULAS B (2)	CD45(+), BCL2(+), CD20(+), CD23(-), CD10(-), CICLINA D1(-)	
Total		10

Se encontraron 10 casos de cáncer de apéndice durante el periodo de estudio. El 80% de los casos correspondió al sexo femenino, con un promedio de edad de 50.2 años. Todas las muestras fueron enviadas por el servicio de Cirugía

General, siendo el adenocarcinoma y el tumor carcinoide los más frecuentes, con 4 casos cada uno respectivamente.

CUADRO N° 8

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS EN EL PERIODO 2005-2016, HOSPITAL “JUÁREZ DE MEXICO”

<i>Características</i>		<i>n</i>								
Género										
Hombre		58 (62.33%)								
Mujer		35 (37.63%)								
Edad										
		58.4 (min:40 y max: 75), DE:+-10.2								
Servicio										
1. Oncología		69 (74.19%)								
2. Cirugía General		20 (21.50%)								
3. Gastroenterología		4 (4.30%)								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 35%;">Localización</th> <th style="width: 65%;">Histología</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">CABEZA (64)</td> <td>ADENOCARCINOMA DUCTAL POLIPOIDE (21) ULCERATIVO (24) MIXTO (48)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">CUERPO(15)</td> <td>ADENOCARCINOMA ULCERATIVO (7) MIXTO (8)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">COLA(14)</td> <td>ADENOCARCINOMA POLIPOIDE (6) MIXTO (8)</td> </tr> </tbody> </table>			Localización	Histología	CABEZA (64)	ADENOCARCINOMA DUCTAL POLIPOIDE (21) ULCERATIVO (24) MIXTO (48)	CUERPO(15)	ADENOCARCINOMA ULCERATIVO (7) MIXTO (8)	COLA(14)	ADENOCARCINOMA POLIPOIDE (6) MIXTO (8)
Localización	Histología									
CABEZA (64)	ADENOCARCINOMA DUCTAL POLIPOIDE (21) ULCERATIVO (24) MIXTO (48)									
CUERPO(15)	ADENOCARCINOMA ULCERATIVO (7) MIXTO (8)									
COLA(14)	ADENOCARCINOMA POLIPOIDE (6) MIXTO (8)									
Total		93								

En relación al cáncer de páncreas se encontraron 93 casos durante el periodo de estudio. El 62.3% de los casos correspondió al sexo masculino y el promedio de edad de 58.4 años. El 74% de las muestras fue aportado por el servicio de Oncología, seguido de Cirugía General en el 21%. La localización más frecuente fue en cabeza de páncreas en el 68.8% de los casos, seguido del cuerpo en el 16%.

16. DISCUSIÓN

El comportamiento que se observó anualmente en cuanto al número total de reportes histopatológicos ha tenido picos y descensos, presentándose en los últimos 2 años del periodo estudiado, un incremento importante en el número de neoplasias malignas gastrointestinales; esto puede ser debido al aumento en las técnicas de detección de las lesiones en estadio temprano, que han condicionado un diagnóstico precoz; así como el uso de inmunohistoquímica en todas las neoplasias que la ameritaron.

En lo que se refiere al género, se observó que el mayor número de casos se presentó en los pacientes de género masculino equivalente al 56%. Sin embargo cuando se evalúa por cada neoplasia gastrointestinal, hay cánceres en los que hay un claro predominio del sexo femenino tales como: el cáncer de vesícula y vías biliares, que corresponde con los estudios epidemiológicos a nivel mundial, demostrado en el de Randy y Cols en 2006 publicado en el Journal of Cancer, donde muestra una prevalencia mayor en mujeres con una relación 3:1 en países europeos y hasta 5:1 en Ecuador y Colombia. En relación a la neoplasia maligna de apéndice, se muestra en nuestro estudio un predominio del sexo femenino en el 80% de los casos, coincidiendo con la literatura reportada en México como en el estudio de Castañeda-Martinez y Cols donde publicaron la incidencia de tumores de apéndice en el Centro Medico ABC, demostrando que él 61.5% de los casos fue en mujeres, con un rango de edad de 10-78 años. En 2016 se publicó el estudio de Sinuhé Álvarez-Álvarez en relación a la prevalencia de tumores apendiculares en el Hospital General de Mexico, siendo una revisión a 10 años y demostrando un claro predominio en mujeres con una relación 5:1 y una edad promedio de 25 años. En relación al cáncer de hígado se encontró en nuestro estudio un ligero predominio del sexo femenino, coincidiendo con estudios mexicanos como el de Romero-Sierra y Cols publicado en el 2011 donde muestra que un periodo de 5 años (2005-2010) en población del estado de Veracruz, se presentó una relación hombre-mujer de 1:1.1, así como el de Chevreuil-Benitez y Cols con un epidemiológico a 3 años (2009-2011) en el Hospital ISSEMYM, demostrando también un ligero predominio en mujeres con una relación hombre-mujer de 1:1.2.

En relación a la edad de los pacientes, en nuestro estudio el promedio de edad fue de 58,8 años y una desviación estándar de +- 16,1 años, lo que coincide con los datos publicados tanto de manera internacional con el estudio GLOBOCAN 2012 y los reportes mexicanos dados por el INEGI, siendo la prevalencia e incidencia de las neoplasias malignas gastrointestinales de manera más acentuada entre la 5 y 6ta década de la vida.

En nuestros resultados se muestra que el servicio que aportó el mayor número de muestras fue el servicio de oncología, siendo lo esperado ya que es el servicio de referencia de las principales neoplasias malignas gastrointestinales en los servicios de salud; siendo en algunas neoplasias como los tumores de apéndice, que el servicio de cirugía general haya aportado el número total de las muestras; esto dado por ser el servicio quirúrgico que realiza todas las apendicectomías electivas y de urgencia.

En nuestro estudio las principales neoplasias malignas gastrointestinales fueron: el cáncer colorrectal en primer lugar con el 36.4% del total de casos y el cáncer gástrico en 2do lugar con 34.2%. Si bien coincide con la literatura internacional por GLOBOCAN 2012 y a nivel nacional con las cifras del INEGI, cabe destacar que desde hace 10 años en nuestro país se había presentado una transición epidemiológica de estar en primer lugar el cáncer de estómago y luego el cáncer colorrectal, a luego invertirse en una relación 2:1 a favor de la neoplasia maligna de Colon y recto. Si bien en el estudio de Reynoso-Noverón y Torres-Domínguez del Instituto Nacional de Cancerología en México (INCAN) publicado en 2017 en la Revista Latinoamericana de Medicina Conductual denominado; Epidemiología del cáncer en México: Carga global y proyecciones 2000-2020, se prevé que el cáncer gástrico disminuya en los próximos años y que el colorrectal vaya a presentar un aumento relevante para finales de esta década; en nuestro estudio demostramos que en nuestra población el cáncer gástrico sigue siendo casi equiparable al cáncer colorrectal (con una diferencia del 2% aproximadamente), en comparación a otros hospitales del Instituto del Seguro Social (INSS) o del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) donde el cáncer colorrectal es más común.

En relación al uso de inmunohistoquímica como herramienta diagnóstica para determinar de manera más adecuada la estirpe histológica; en nuestro estudio predominó su uso para los linfomas no Hodgkin en primer lugar y luego los tumores del estroma gastrointestinal, así como aquellos tumores carcinoides que ameritaron su aplicación para determinar su origen. Si bien es un recurso no tan nuevo, que inicio hace unos 20 años en nuestro país, no en todos los hospitales se contaba con ella y no se le había dado la importancia adecuada como herramienta complementaria en el cáncer; sin embargo en la actualidad ha tomado auge y con las nuevas técnicas empleadas permite determinar con mayor precisión el origen de las neoplasias malignas.

17. CONCLUSIONES

Se encontró en los archivos del Servicio de Anatomoclínica en un periodo de 10 años, un total de 1,849 reportes histopatológicos de neoplasias malignas gastrointestinales, de los cuales 932 reportes correspondieron a pacientes del sexo masculino. El cáncer gastrointestinal más frecuente fue el Colorrectal, seguido del cáncer gástrico.

La mayoría de las muestras fueron enviadas por el servicio de Oncología, siendo en primer lugar las laminillas y bloque y en segundo lugar la pieza quirúrgica.

La región anatómica de donde se tomaron el mayor número de muestras fue en primer lugar de Colon y Recto, siendo en segundo lugar Cuerpo y fondo gástrico.

El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma moderadamente diferenciado y la inmunohistoquímica que se utilizó con mayor frecuencia fue CD 40, CD45, BCL2, BCL6 CD20; para determinar la estirpe histológica de los linfomas y en segundo lugar CD117, CD34, AML y Vimentina, para la evaluación de los GIST.

En conclusión, con base a los resultados obtenidos sugiero que se realice una investigación multicéntrica de manera prospectiva, con el resto de hospitales de la secretaria de la salud, que nos permita conocer la prevalencia e incidencia de las neoplasias malignas gastrointestinales y hacer énfasis en medidas de salud pública que promuevan estrategias de detección temprana de las principales neoplasias malignas encontradas (Colorrectal y Estómago).

No se cuenta con un registro formal de todos los casos de neoplasias malignas gastrointestinales en nuestro hospital, por lo que se sugiere la implementación de este registro por el servicio de epidemiología en conjunto con el servicio de oncología en donde se contemplen a los servicios involucrados como son: Gastroenterología, Cirugía General, Endoscopia Gastrointestinal, Pediatría, que nos permitan conocer la real casuística de nuestro hospital y dictaminar de esta forma protocolos de estudios y un tratamiento temprano, para disminuir la mortalidad.

Este trabajo abre espacios para otros temas de investigación, como es el conocer los factores de riesgo en nuestra población que acude al Hospital Juárez de México, que estén condicionando que el cáncer gástrico tenga una prevalencia equiparable al cáncer colorrectal, ya que si bien en el resto del país desde hace años se muestra una transición epidemiológica hacia el incremento del cáncer colorrectal, en una relación 2:1, en este estudio se demuestra que la neoplasia maligna gástrica sigue teniendo una presencia importante en nuestro medio.

18. ANEXOS

ANEXO N° 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

*“COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS GASTROINTESTINALES:
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO A 10 AÑOS. 2006-2015”*

Libro (Folio):

Número de Reporte histopatológico:

Nombre:

Edad:

Sexo:

Número de expediente:

Diagnóstico de envío:

BIOPSIA:

Servicio que envía la muestra	Región anatómica de toma de la biopsia	Tipo histológico	Diagnóstico histológico	Características del tumor	Inmunohistoquímica

19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
2. GLOBOSCAN 2012. Estimated cáncer incidence, mortality and prevalence. Worldwide. International Agency for Research Cancer. World Health Organization. [http:// globoscan,iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx](http://globoscan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx).
3. Villalobos Pérez JJ, Bourlon MT, Loaeza del Castillo A. Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la Ciudad de México de distinto nivel socioeconómico. *Gaceta médica de México* 2014; 150: 49-57.
4. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK et al. Esophageal cancer: results of a American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 562-72. 3. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-52.
5. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, y cols. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1344–1353.
6. Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F y cols. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut* 2011; 60: 1029– 1037.
7. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1706–1718.
8. Garcia JM, Splenser AE, Kramer J y cols. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with Barrett's esophagus: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 229–238.
9. Drahos J, Ricker W, Parsons R y cols. Metabolic syndrome increases risk of Barrett esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: an analysis of SEER-Medicare data. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 282–288.
10. Gómez-Urrutia, Juan Manuel y cols. Epidemiología del cáncer de esófago en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia* 2017; 29 (1): 11-15

11. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 1238-1249.
12. Evans JA, Early DS, Fukami N y cols. ASGE Guideline: The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2012; 76: 1087-94.
13. Grajales-Figueroa G, Téllez-Ávila FI y Barreto-Zúñiga R, Escrutinio y seguimiento de lesiones premalignas del tubo digestivo superior. *Endoscopia* 2013; 3: 123-132.
14. Ellis A, Field JK, Field AE y cols. Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family: a review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994; 30B: 102–12.
15. World Development Indicators Inform. The World Bank.
<http://bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN/countries//> 2014
16. Perry AF, Dallon ES, Lund J et al. Burden of Gastrointestinal disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology.* 2012; 143:1179-87.
17. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Causas de mortalidad, 2015.
<http://www.inegi.org.mx/sistemas/Defalut.aprox't-moderno107&estatic-23587>
18. Sánchez-Barriga JJ. Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer gástrico en México, 2000-2012. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016; 81: 65-73.
19. Hunt R.H, Xiao S.D, Megraud F, Leon B.R., Bazzoli F, van der Merwe WS, Vaz C.L., Fock M, Fedal S et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis.*, 2010; 20: 299-304.
20. Vargas AJ, Thompson PA. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutr Clin Pract.* 2012; 27(5):613-23.
21. Takachi R, Tsubono Y, Baba K et al. Red meat intake may increase the risk of colon cancer. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010
22. Tajacquin et cols. Red met in Japanese, a population with relatively low red meat consumption. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011; 20:603-12.
23. Miller PE, Lazarus P, Lesko SM et al. Meat-related compounds and colorectal cancer risk by anatomical subsite. *Nutr Cancer.* 2013; 65(2):202-26.
24. Herrera-Torres, Analy y cols. Frecuencia de cáncer en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Implicaciones para el desarrollo de métodos de detección oportuna. *Cir Cir* 2014;82:28-37. Volumen 82, No. 1.

25. Martínez-Galindo, M.G y cols. Características histopatológicas del adenocarcinoma gástrico en pacientes mexicanos. Experiencia de 10 años en el Hospital Juárez de México. Editorial Elsevier. Revista de Gastroenterología de México. 2015;80(1):21---26
26. González-Contreras QH, Aldana Martínez OH. Cancer colorrectal en Gastroenterología Clínica de Roesch D.F. y Remes T.J.M. 3a. ed. 2013, México Alfil, pp: 357-370.
27. Compare D, Rocco A, Nardone G. Screening for and surveillance of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014; 20:13681-91.
28. Meza-Juncoa J, Montano-Lozab A.J. El cáncer gástrico en México: Mejoría; pero aún con mucho por hacerse. Rev Gastroenterol Mex. 2016; 81(2):63-64.
29. Sampiaeri C.L., Mora M. Gastric cancer research in Mexico; A public health priority. World J Gastroenterol. 2014;14:4491-52.
30. Khanderia E, Markar SR, Acharya A, Kim, Y. The influence of gastric cancer screening on the stage at diagnosis and survival: A meta-analysis of comparative studies in the Far East. J Clin Gastroenterol. 2016; 50:190-7.
31. World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. wcrf.org/stomach-cancer-2016.
32. Hamad SH. Environmental Factors Controlling Gastric Cancer. En: Management of Gastric Cancer. Delaware: SMGroup; 2015: 1-15. (ISBN:979-1-944685-75-1).
33. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S et al. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014; 23:700-713.
34. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006; 12: 354-362.
35. CENETEC. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Adenocarcinoma Gástrico en pacientes Adultos. México: Secretaría de Salud 2010.
36. Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. Helicobacter pylori associated global gastric cancer burden. Front Biosci 2010; 14: 1490-1504.
37. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. World J Gastroenterol 2014; 20: 12781-12808.

38. De la Torre BA, Kettenhoffen EW, Roesch DF et al. Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Epidemiología, factores de riesgo, variedades histológicas e historia natural. Rev Gastroenterol Mex. 2010; 75: 237-239.
39. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. Clin Microbiol Rev. 2010; 23: 713-739.
40. Peleteiro B, Lunet N. Role of Genetic and Environmental Risk Factors in Gastric Carcinogenesis Pathway. En: Tonino P editor. Gastritis and Gastric Cancer. New Insights in Gastroprotection, Diagnosis and Treatments. InTech; 2011: DOI 10.5772/23662. (ISBN:978-953-307-375-0).
41. Lee YY, Derakhshan MH. Environmental and Lifestyle Risk Factors of Gastric Cancer. Archives of Iranian Medicine 2013; 16: 358-365.
42. Lee YC, Chiang TH, Chou CK et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2016; 150: 1113-1124.
43. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric cancer 2007; 10: 75-83.
44. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. Annals of Surgery 2009; 249: 63-71.
45. T. Aparicio et al. Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. Digestive and Liver Disease 46 (2014) 97- 104
46. [www.dgepi.salud.gob.mx/2010/pdfs/publicaciones/monografias/tumores malignos mex 2010.pdf](http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/pdfs/publicaciones/monografias/tumores_malignos_mex_2010.pdf)
47. Sánchez-Ramón, V. Cerino-Palomino y H. Medina-Franco. Tumores de intestino delgado: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Revista de Gastroenterología de México. 2012; 77(4): 181-185
48. López Zamudio y Cols. Trece años de experiencia en manejo de tumores del intestino delgado. Rev Latinoam Cir 2014; 4(1): 32-37
49. Altobelli E, D'Aloisio F, Angeletti PM. Colorectal cancer screening in countries of European Council outside of the EU-28. World Gastroenterol May 28, 2016; 22(20): 4946-4957.
50. Gores GJ, Lieberman D. Good news-bad news: Current Status of GI Cancers. Gastroenterology (article in press) 2016; YGAST 60472 AGA.
51. Algunos aspectos epidemiológicos del cáncer en México. Sistema Epidemiológico y Estadística de Defunciones 2003.

52. Cáncer de Colon: Guías diagnósticas 2013; Oncología HGM 2013, 111: 1-4.
53. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Zacatecas 2015, INEGI 30 enero 2015: 1-12.
54. Base de egresos hospitalarios y CONAPO, S.S.A. Proyecciones de población 2010- 2050, INEGI 2015.
55. Casos de Cáncer Panorama Internacional, informe OMS, estimación de la OMS 2000.
56. Quirke P et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Pathology. Endoscopy 2012; 44(Suppl 3):SE116-SE130.
57. González T et al. Variaciones en un periodo de 24 años del cáncer colorrectal y gástrico en México. Rev Gastroenterol Mex 2003; 68:120-125.
58. Nogueira de Rojas JR et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de colon y recto. Rev Gastroenterol Mex 2008; 73(2):114-117.
59. Winawer S et al. Tamizaje del Carcinoma Colorectal. Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) guías prácticas de la alianza internacional para cáncer digestivo. World Gastroenterology Organization 2007.
60. Rex DK et al. American College of Gastroenterology Guidelines for colorectal cancer screening 2008. Am J Gastroenterol 2009; 104:739-750.
61. Levin B et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guidelines from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American College of Radiology. Gastroenterology 2008; 134:1570-1595.
62. Halloran SP et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition: Fecal occult blood testing. Endoscopy 2012; 44(Suppl 3):SE65-SE87.
63. Gellad ZF et al. Longitudinal adherence to fecal occult blood testing impacts colorectal cancer screening quality. Am J Gastroenterol 2011; 106:1125-1134.
64. Tinmouth J et al. Faecalimmunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening program organizers need to know. Gut 2015; 64:1327-1337.
65. Lee JK et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014; 160:171-180.

66. Atkin WS et al. Guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012; 44 (suppl 3):SE151-SE153.
67. Lieberman DA et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143:844-857.
68. Schreuders EH et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programs. *Gut* 2015; 64:1637-49.
69. Rubenstein JH et al. Clinical guidelines: American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015; 149:777-782.
70. Carethers JM. DNA Testing a Molecular Screening for Colon Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:377-381.
71. Stoffel EM & Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015; 149:1191-1203.
72. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340:858
73. Yao JC, Phan AT, Chang DZ et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(34):56660
74. Merg A, Wirtzfeld D, Wang J et al. Variability of endoscopic and excisional treatment of early rectal carcinoids. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11:893-897
75. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K et al. Gastropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging base on WHO and European Neuroendocrine Tumor Society clasificación: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010. Oct 5; 17:909-18.
76. Pape UF, Perren A, Niederle B et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95:135.
77. Ganeshan D, Bhosale P, Yang T et al. Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:773.
78. Dromain C, de Baere T, Baudin E et al. MR imaging of hepatic metastases from neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:121.

79. Strosberg JR, Shibata D, Kvolvs LK. Intermittent bowel obstruction due to a retained wireless capsule endoscope in a patient with a small bowel carcinoid tumor. *Can J Gastroenterol* 2007; 21:113.
80. Sjöblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumors. *Scand J Gastroenterol*. 1988; 23:779.
81. O'Toole D, Grossman A, Gross D. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90:194.
82. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual (7th ed)*. New York, NY: Springer; 2010.
83. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103:119-124.
84. Pape U, Niederle B, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology* 2016; 103:144-152.
85. Landerholm K, Zar N, Andersson RE et al. Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg* 2011; 117:3332.
86. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis de 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97:934-959.
87. Tsai BM, Finne CO, Nordestam JF et al. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53:16-23.
88. Caplin M, Sundin A, Nilson O et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95:88.
89. Jordan PH Jr, Barroso A, Sweeney J. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. *J Am Coll Surg* 2004; 199:552.
90. Arnold R, Chen YJ, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009; 90:227.
91. Warrick J, Lou J, Robirds D et al. Gastrointestinal lymphomas in a North American population: clinicopathologic features from one major central-midwestern United States tertiary medical center. *Diagnostic Pathology* 2012; 7:76.

92. Koriaris LG, Drugas G, Katzman PJ, et al. Management of gastrointestinal lymphomas. *J Am Coll, Surg* 2003; 197:127-141.
93. Saddoughi SA, Taswell J, Harmsen WS et al. Surgical Resection of Rare Esophageal Cancers. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101:311-5.
94. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:696.
95. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240:28.
96. Shannon EM, MacQueen IT, Miller JM et al. Management of Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin Lymphomas: a Population-Based Survival Analysis. *J Gastrointest Surg*, 2016; 20:1141-1149.
97. Søreide K, Sandvik MO, Søreide AJ et al. Global epidemiology of GIST: A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiology* 2016; 40: 39-46.
98. Medina-Franco H, Aguilar-Jiménez JR, Medina-Cuairán JZ. Prognostic factors in gastrointestinal stromal tumors among a group of Mexican patients. *Gac Med Mex* 2009;145:91-6.
99. Vázquez-Guerrero, Ana y cols. Tumores del estroma gastrointestinal. Perfil clínico, epidemiológico, histopatológico, e inmunohistoquímico en un hospital de tercer nivel. *Cirujano General Vol. 32 Núm. 2 – 2010*
100. Pérez-Campos, Emma y cols. Características clínico-patológicas de tumores del estroma gastrointestinal. Serie de 16 casos. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2013; 76(2):65-70.
101. Medrano-Guzmán, Rafael y cols. Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. Experiencia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Editorial Elsevier. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2015;14(5):259---267
102. Iorio, R. A. Sawaya, F. K. Friedenberg. Review article: the biology, diagnosis and management of GIST. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:1376–1386.
103. ESMO. GIST: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ann of Oncology* 2014; 25(S3):21–26.
104. Jones RL. Practical Aspects of Risk Assessment in GIST. *J Gastrointest Canc* 2014; 45:262-267.

105. Joo KM, Park JJ, Kim H. Endoscopic versus surgical resection of GI stromal tumors in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2016; 83:318-26.
106. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 15:102-112.
107. Reichardt P, Kang KY, Rutkowski P. Clinical Outcomes of Patients with Advanced GIST: Safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*, 2015; 121:1405-1413.
108. Fan B, Malato Y, Calvisi DF, Naqvi S, Razumilava N, Ribback S et al. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J Clin Invest* 2012; 122:2911–2915.
109. Bergquist A, Von Seth E. Epidemiology of Cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Apr; 29(2):221-32.
110. Ghouri YA, Mian I, Blehacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog*. 2015; 14:1. doi:10.4103/1477-3163.151940.
111. Burgos San Juan L. Colangiocarcinoma: Actualización, diagnóstico y terapia. *Rev Med Chil*. 2008; 136(2):240-248. doi:10.4067/S0034-98872008000200015.
112. Bragazzi MC, Carpino G, Venere R, Semeraro R, Gentile R et al. Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors. *Translational Gastrointestinal Cancer* 2012; 1:21–32.
113. Plentz RR, Malek NP. Clinical Presentation, Risk Factors and staging systems of Cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Apr; 29(2):245-52. doi: 10.1016/j. bpg.2015.02.001.
114. Lee CH, Chang CJ, Lin YJ, Yeh CN, Chen MF, Hsieh SY. Viral hepatitis associated intrahepatic cholangiocarcinoma shares common disease processes with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 100:1765–1770.
115. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology*. 2004; 66(3):167-179. doi:10.1159/000077991.
116. Kongpetch S, Jusakul A, Ong CK et al. Pathogenesis of cholangiocarcinoma: From genetics to signalling pathways. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015; 29(2):233-244. doi:10.1016/j.bpg.2015.02.002.
117. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007; 245(5):755-762. doi:10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3.

118. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S et al. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes. *Hepatogastroenterology*; 49(44):326-329.
119. Valls C, Guma A, Puig I, Sanchez A, Andia E, Serrano T et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 2000; 25: 490–496.
120. Lee HY, Kim SH, Lee JM, Kim S-W, Jang J-Y, Han JK et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology*. 2006; 239(1):113–21.
121. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical Diagnosis and Staging of Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 8(9):512–22.
122. Blechacz BR, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis*. 2008; 12:131–50.
123. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: Recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402-10.
124. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-602.
125. Lazcano-Ponce E, Miquel J, Munoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001;51:349-64.
126. Maringhini A, Moreau J, Melton LJ, et al. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987;107:30-5.
127. Nervi F, Duarte I, Gomez G, et al. Frequency of gallbladder cancer in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer* 1988;41:657-60.
128. Csendes A, Becerra M, Rojas J, et al. Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: A prospective study of 592 cases. *J Gastrointest Surg* 2000;4:481-5.
129. Miyazaki M, Takada T, Miyakawa S, et al. Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:15-24.
130. Stephen A, Berger D. Carcinoma in the porcelain gallbladder: A relationship revisited. *Surgery* 2001;129: 699-703.
131. Myers R, Shaffer E, Beck P. Gallbladder polyps: Epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol* 2002;16:187-94.

132. Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, et al. Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy.
133. Langenbecks. Gallblader Neoplasia. Arch Surg 2009;394:159-69.
134. Buckles D, Lindor K, Larusso N, et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. Am J Gastroenterol 2002;97:1138-42.
135. Lewis J, Talwalkar J, Rosen C, et al. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: Evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. Am J Surg Pathol 2007;31:907-13.
136. O'Connell J, Maggard M, Manunga J, et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: A national population-based study. Ann Surg Oncol 2008;15:1820-7.
137. Fischer H, Zhou H. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004;11:301-9.
138. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, et al. Cancers of the ampulla of Vater: Demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. J Surg Oncol 2009;100:598-605.
139. Offerhaus G, Giardiello F, Krush A, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1992;102:1980-2.
140. Mao C, Huang Y, Howard J. Carcinoma of the ampulla of Vater and mesenteric fibromatosis (desmoid tumor) associated with Gardner's syndrome: Problems in management. Pancreas 1995;10:239-45.
141. Jarvinen H, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2000;118:829-34.
142. Costi R, Caruana P, Sarli L, et al. Ampullary adenocarcinoma in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. Mod Pathol 2001;14:1169-74.
143. Matthews J, Roberts R, O'Reilly D, et al. Muir-Torre syndrome: A case for surveillance of the ampulla of Vater. Dig Surg 2002;19:65-6.
144. Kimura W, Ohtsubo K. Incidence, sites of origin, and immunohistochemical and histochemical characteristics of atypical epithelium and minute carcinoma of the papilla of Vater. Cancer 1988;61:1394-402.
145. Schirmacher P, Buchler M. Ampullary adenocarcinoma— Differentiation matters. BMC Cancer 2008;8:251.

146. Carter J, Grenert J, Rubenstein L, et al. Tumors of the ampulla of Vater: Histopathologic classification and predictors of survival. *J Am Coll Surg* 2008;207:210-8.
147. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:161-6.
148. Nordenstedt H, White D, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2010;42 Suppl 3:s206---14.
149. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, surveillance and diagnosis. *Semin Liv Dis*. 2010;30:3---16.
150. El-Serag HB, Lau M, Eschbach K, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Hispanics in the United States. *Arch Intern Med*. 2007;167:1983--9.
151. Alterkruse SF, McGlynn KA, Reichman M. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;27:1485---91.
152. Cortés-Espinosa T, Mondragón-Sánchez R, Hurtado-Andrade H, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis in Mexico: 25 year necropsy review. *HepatoGastroenterology*. 1997;44:1401---3.
153. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, et al. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol*. 2008;7:226---9.
154. Mondragón-Sánchez R, Ochoa Carrillo FJ, Ruiz Molina JM, et al. Carcinoma hepatocelular. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Gastroenterol Mex*. 1997;62:34---40.
155. Ladrón de Guevara L, Rojas-Macuil P, Sánchez-Chávez X, et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiological profile from a cohort of federal employees in Mexico. *Ann Hepatol*. 2009;8:212---9.
156. Romero Sierra G, Roesch Dietlen F, Remes Troche JM, et al. Comportamiento epidemiológico y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular en Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76 Suppl 2:70.
157. Chevreuril Benítez A, Pineda Rodríguez P, Zepeda MC, et al. Caracterización, estadificación y tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma, experiencia de 22 meses en el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM). *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76 Suppl 2:111
158. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez J, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004;3:3033.

159. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Ann Surg*. 2013 Jan;257(1):17–26.
160. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;6(3):275–282.
161. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:157–188.
162. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dickshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
163. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014 Jun 1;74(11):2913–2921.
164. I N E G I. Principales Causas de Muerte en México. [Internet]. 2016 Available from:<http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo125&s=e>
165. Lucas AL, Malvezzi M, Carioli G, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P, et al. Global trends in pancreatic cancer mortality from 1980 through 2013 and predictions for 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;14(10):1452–1462.e4.
166. Esmer-Sánchez DD, Martínez-Ordaz JL, Román- Zepeda P, Sánchez-Fernández P, Medina-González E. Tumores apendiculares. Revisión clínico-patológica de 5,307 apendicectomías. *Cir Cir*. 2004; 72: 375-378.
167. Castañeda MLE y cols. Incidencia de tumores del apéndice. *An Med (Mex)* 2009; 54 (4): 201-205
168. Álvarez-Álvarez, Sinuhé y cols. Prevalencia de tumores apendiculares en pacientes operados de apendicectomía en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, revisión a 10 años. *Cirujano General* 2016; Vol. 38, núm. 1 / p. 7-11
169. Reynoso-Noverón y Torres-Domínguez. Epidemiología del Cáncer en México: Carga global y proyecciones 2000-2020. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual*. 2017. Vol 8, Núm. 1.