

CARCINOMA GÁSTRICO EN LA PROVINCIA DE ÁVILA (2000-2005): EVOLUCIÓN, DISTRIBUCIÓN ZONAL Y FACTORES AMBIENTALES

REVESTIDO GARCÍA, Rafael; MARTÍN LÓPEZ, M.^a del Rocío;

SEGOVIA BLAZQUEZ, Beatriz

Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles
(Complejo Asistencial de Ávila)

RESUMEN

El cáncer gástrico (CG) es el cuarto en incidencia mundial y el segundo en mortalidad, con gran variabilidad geográfica. Se relaciona con la dieta y la infección por *Helicobacter pylori*. Castilla y León es una de las zonas con mayor incidencia.

El objetivo del trabajo es estudiar el CG en las seis comarcas de la provincia de Ávila durante el periodo 2000-2005.

Se contabilizaron 313 casos –exclusivamente adenocarcinomas–, con una media anual de 62,6. El 66,5 % de casos en hombres y 53,7% entre 71 y 85 años, 69,3% de patrón enteroide y diagnóstico en estadio IV (42,8%). Predomina (46%) en la comarca del Valle Amblés y sierra de Ávila. Se observó *H. pylori* en 38,7% de los casos. El tratamiento de elección fue la cirugía, aislada (43,5 %) o asociada a quimioterapia (19,8%). La tasa de mortalidad total fue 71,9 %.

En Castilla y León, además de sus características geológicas, abundan alimentos ricos en nitritos y nitrosaminas, salados, curados y ahumados, con ingesta baja de frutas y verduras.

La utilización de las aguas superficiales, previo tratamiento potabilizador, es preferible a las subterráneas.

Se diagnostica en estadios muy avanzados. Deben realizarse campañas de información y prevención para modificar los hábitos dietéticos, y detectar síntomas iniciales para un tratamiento precoz.

Palabras clave: Cáncer gástrico, Epidemiología, Helicobacter Pylori, Ávila.

ABSTRACT

Gastric Carcinoma (GC) is the fourth one in world incidence and the second one in mortality, with a big geographic variety. It is related with diet and Helicobacter pylori infection. Castilla y León is one of the areas with greater incidence.

The study of GC in the six geographic areas of Avila is the work objective. The 2000-2005 years time were studied.

There were found 313 cases –only adenocarcinoma were selected–, being the annual mean 62,6. There were men in 66,5%, and 53,7% between 71 and 85 years old. 69,3% with enteroid type and diagnostic stage IV (42,85). They predominate in Valle Amblés and sierra de Avila area. H. Pylori was founded in 38,7 % of cases. Only surgery was the elected therapy in most patients (43,5%), or with associated chemotherapy (19,8%). Total mortality rate was 71, 9 %.

Castilla y León has a special geological situation and also has a diet with predominance of nitrites and nitrosamines, in salty, cured and smoked meals, with a low rate of fruits and vegetables.

The use of superficial waters, with previous water treatment is preferred to underground waters.

The cases of GC are diagnosed in a high tumoral stage. Informative campaigns are necessary to change the diet and to detect the disease in the early stages for the curative therapy.

Key Words: Gastric Cancer, Epidemiology, Helicobacter Pylori, Avila.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) ha seguido una tendencia muy diferente a la de otras neoplasias malignas, con una marcada disminución de su incidencia y mortalidad. Sin embargo, todavía mantiene la cuarta posición en incidencia y el

segundo lugar en mortalidad (Parkin, 2002), con 900.000 nuevos casos al año, 66% de ellos en los países menos desarrollados.

La gran variabilidad en la distribución geográfica es una de sus características epidemiológicas más importantes: no sólo entre diferentes países (alta incidencia en Corea, Japón y Europa Central y del Este, y baja incidencia en USA, Dinamarca y otros países nórdicos europeos), sino también dentro de un mismo país. En España la mayor incidencia está situada en Castilla y León, Galicia, País Vasco, Navarra, Extremadura, Castilla La Mancha y Cataluña. La afectación por sexos es similar (doble en varones que en mujeres), con independencia de la distribución geográfica. Este último dato sugiere que la exposición medioambiental es muy importante en la carcinogénesis (Aragonés, 2009).

Histológicamente, los CG son adenocarcinomas (ADC) en el 90% de los casos. Se dividen en tipo intestinal y tipo difuso; ambos tienen un comportamiento clínico, patológico y epidemiológico característico. El ADC de tipo intestinal es más frecuente en varones mayores, se ubica en zonas gástricas no cardiales y afecta a grupos de bajo nivel socioeconómico y a las áreas de alto riesgo. Este es el tipo histológico de CG que más ha disminuido entre las poblaciones de alto riesgo (Lauren y Nevalainen, 1993) (Craanen, 1992). La dieta y la infección por Helicobacter pylori (*H. pylori*) son los factores etiológicos más relevantes.

El ADC de tipo difuso mantiene una distribución 1:1 en sexos, se ubica frecuentemente en la zona del cardias, en gente joven y está asociado a factores constitucionales.

El nivel socioeconómico es uno de los factores más importantes en el desarrollo del CG. En el plano individual, este patrón se identifica con hábitos dietéticos y de consumo de tabaco, infección por *H. pylori* y factores de exposición ocupacional (fundamentalmente en trabajos de baja cualificación profesional) (Nyren y Adami, 2002). En el plano ecológico, se identifica con factores de exposición medioambiental generalmente asociados con contaminación y otras exposiciones de alto riesgo. No obstante, el nivel socioeconómico y la frecuencia de desarrollo de CG no tienen una relación estrecha: países como Japón, de alto nivel socioeconómico, tienen tasas elevadas de la enfermedad.

Los factores genéticos no están tan claros como en otros tumores, como el cáncer de mama o el colorrectal. No obstante, una historia familiar de CG asociada a infección por *H. pylori* se ha visto con mayor frecuencia en CG de antro y cardias (Revestido, 2007).

La supervivencia media del CG es del 25-30% a los 5 años (1), y depende del estadio tumoral en el momento del diagnóstico: en fases precoces puede llegar al 90% (estadio I) (Crew y Neugut, 2006).

El diagnóstico en las fases más tempranas de CG es de gran importancia. En la profilaxis, lo más importante puede ser la prevención primaria mediante la educación, para fomentar modificaciones de la dieta, combatir obesidad y disminuir el consumo de tabaco.

El objetivo del presente trabajo es estudiar el CG en la provincia de Ávila durante el periodo 2000-2005, analizando su incidencia, distribución por sexos, factores epidemiológicos y medioambientales, así como la mortalidad y presencia de enfermedades asociadas.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron los casos de CG durante el periodo 2000-2005, extraídos de los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Ávila. La búsqueda de pacientes se realizó a través de los programas informáticos del Servicio de Anatomía Patológica y del Registro Hospitalario de Pacientes. Se analizaron las biopsias diagnósticas y piezas quirúrgicas, desestimándose los casos duplicados. En aquellos pacientes no tratados se efectuó su estadificación mediante diversos medios diagnósticos que no implicaron estudio de pieza quirúrgica (ecografía, tomografía axial computarizada, laparotomía exploradora). En total se contabilizaron 313 casos, con una media anual de 62,6. Se analizaron los siguientes parámetros: edad, sexo, tipo histológico, estadio tumoral, tratamiento, evolución vital, influencia medioambiental, patología asociada y distribución comarcal.

En cuanto al tipo histológico se seleccionaron los adenocarcinomas, excluyéndose las otras neoplasias malignas (carcinoma epidermoide, sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST), linfomas, tumores carcinoides, carcinomas de células pequeñas y leiomiosarcomas).

Para su clasificación se utilizó la empleada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), basada en la de Lauren (Lauren, 1965), que los tipifica en tres tipos: intestinal o enteroide, difuso y mixto. Esta clasificación ha demostrado ser útil en la evaluación de la historia natural del CG, especialmente en relación a su asociación con factores medioambientales, tendencias en la incidencia y en sus precursores. Las neoplasias se clasifican en uno de los dos tipos mayores: intestinal o difuso. Aquellas que contienen aproximadamente las mismas cantidades de componentes intestinal y

difuso, se denominan carcinomas mixtos. Los carcinomas demasiado indiferenciados para encuadrarse en las categorías previas, se incluyen como indeterminados.

En los CG de patrón intestinal las células tumorales crecen con tendencia a formar estructuras tubulares semejantes a las glándulas intestinales. Su histología varía de bien diferenciados, a moderadamente diferenciados, con frecuentes áreas de pobre diferenciación en las zonas de avance del tumor. El adenocarcinoma tipo intestinal se asocia a lesiones como la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal. Suele manifestarse como una lesión ulcerativa a nivel del cuerpo y antró gástrico.

Los CG de patrón difuso se caracterizan por un crecimiento infiltrativo, con afectación de la submucosa y tendencia a la diseminación y metastatización precoz. Están constituidos por células escasamente cohesivas, que infiltran la pared gástrica, con escasa o nula diferenciación glandular. Las células son pequeñas y redondeadas, como elementos aislados, o bien agrupadas en formaciones pseudoglandulares o reticulares. Estos tumores se parecen a los clasificados por la OMS como tumores de células en anillo de sello. El índice mitótico es más bajo que en los tumores intestinales. Pueden observarse pequeñas cantidades de mucina intestinal. La desmoplasia asociada es más pronunciada y la inflamación es menos evidente en las neoplasias difusas que en las intestinales.

Pueden considerarse estirpes nosológicas diferentes por sus diferencias epidemiológicas, patogénicas y evolutivas (Lauren, 1965) (Fenoglio-Preiser, 2000).

La patología asociada incluyó todos aquellos datos anatomico-patológicos que se encontraron de manera concomitante con el desarrollo del CG. Se dividieron en: presencia de *H. pylori*, metaplasia enteroide, invasión vascular y otras neoplasias asociadas.

La valoración del *H. pylori* se efectuó mediante técnica de Giemsa. Para ello fue necesario recopilar bloques representativos de la mayoría de los pacientes. Se realizó esta tinción en un corte histológico procedente de uno de estos bloques de parafina representativo del carcinoma en estudio. Estos microorganismos tienen morfología bacilar y se visualizan fácilmente con la tinción de Giemsa. Adquieren una coloración azulada-negruzca que permite objetivarlos en el borde luminar del epitelio gástrico de superficie, entre los restos de material mucoide, o en la luz de las glándulas más superficiales.

Para ver la influencia medioambiental se ha efectuado un estudio epidemiológico que relaciona distribución por comarcas con el desarrollo de CG y las patologías asociadas.

Para la clasificación del estadio tumoral (estadificación) se empleó el sistema de estadificación TNM (Sobin, Gospodarowic y Wittekind, 2009). Es la clasificación con valor pronóstico y terapéutico más aceptada y en ella se tienen en cuenta el tamaño tumoral o profundidad local invasora (T), el número de ganglios linfáticos afectados por la neoplasia (N) y la existencia o no de metástasis a distancia (M). Se distinguen las siguientes categorías:

- Por el grado de afectación transmural (T)
 - Tis Tumor intraepitelial que no invade la lámina propia (carcinoma in situ).
 - T1 El tumor invade la lámina propia o submucosa.
 - T2 El tumor invade la muscularis propia o la subserosa¹.
 - T3 El tumor afecta a la serosa (peritoneo visceral) sin invadir estructuras vecinas².
 - T4 El tumor invade órganos adyacentes (esófago, duodeno).
- Por el grado de afectación de ganglios linfáticos (N)³.
 - Nx No se pueden evaluar los ganglios regionales.
 - N0 No están afectados los ganglios regionales.
 - N1 Afectación de 1 a 6 ganglios regionales.
 - N2 Afectación de 7 a 15 ganglios regionales (territorio de gástrica izquierda, hepático común, esplénicos y plexo celíaco).
 - N3 Afectación de más de 15 ganglios regionales (paraaórticos, duodenales, retropancreáticos y mesentéricos).
- Por la presencia de metástasis a distancia (M)
 - M0 Ausencia de metástasis a distancia.
 - M1 Presencia de metástasis a distancia.

¹ El tumor puede invadir la *muscularis mucosa* y extenderse a los ligamentos gastrocólicos o gástroepiploicos, o extenderse al omento mayor o menor sin tener que perforar el peritoneo visceral que los recubre (T2). Si el tumor invade el peritoneo visceral se clasifica como T3.

² Como estructuras vecinas se incluyen bazo, colon transverso, hígado, páncreas, pared abdominal, glándula adrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo.

³ Para establecer una estadificación ganglionar correcta, se debe incluir en la pieza de resección un mínimo de 16 ganglios regionales.

Los estadios tumorales resultantes se reflejan en la figura 1:

		N0	N1	N2	N3
M0	T1	Ia	Ib	II	IV
	T2	Ib	II	IIIa	IV
	T3	II	IIIa	IIIb	IV
	T4	IIIa	IV	IV	IV
M1		IV	IV	IV	IV

Figura 1. Estadios tumorales según la clasificación TNM.

Para el estudio optamos por simplificarla, quedando de la siguiente manera:

ESTADIO 0: Tis N0 M0

ESTADIO I: T1 N0 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0.

ESTADIO II: T1 N2 M0; T2 N1 M0; T3 N0 M0.

ESTADIO III: T2 N2 M0; T3 N1 M0; T4 N0 M0; T3 N2 M0.

ESTADIO IV: T4 N1 M0; T4 N2 M0; T4 N3 M0; T1 N3 M0; T2 N3 M0; T3 N3 M0; aT aN M1.

Los tratamientos que se realizaron fueron la cirugía (asociada o no a quimioterapia), quimioterapia paliativa, ningún tipo de tratamiento y tratamiento desconocido.

La evolución vital y la edad siguieron los patrones convencionales (vivos/fallecidos; cuadros de edad).

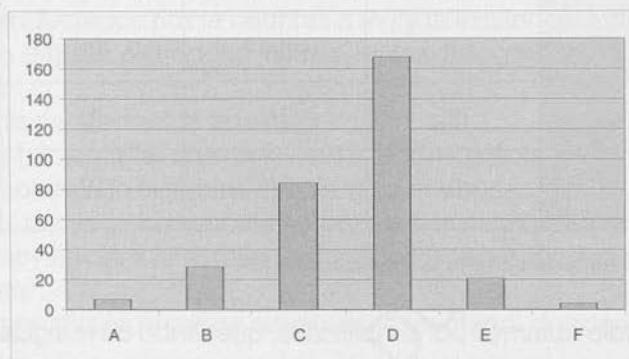
Para la distribución por comarcas se utilizó la existente en la Diputación Provincial de Ávila, que contempla 6 divisiones geográficas:

- Valle Amblés y sierra de Ávila.
- La Moraña.
- Valle del Corneja.
- Valle del Alberche y Tierra de Pinares.
- Valle del Tiétar.
- Valle del Tormes.

3. RESULTADOS

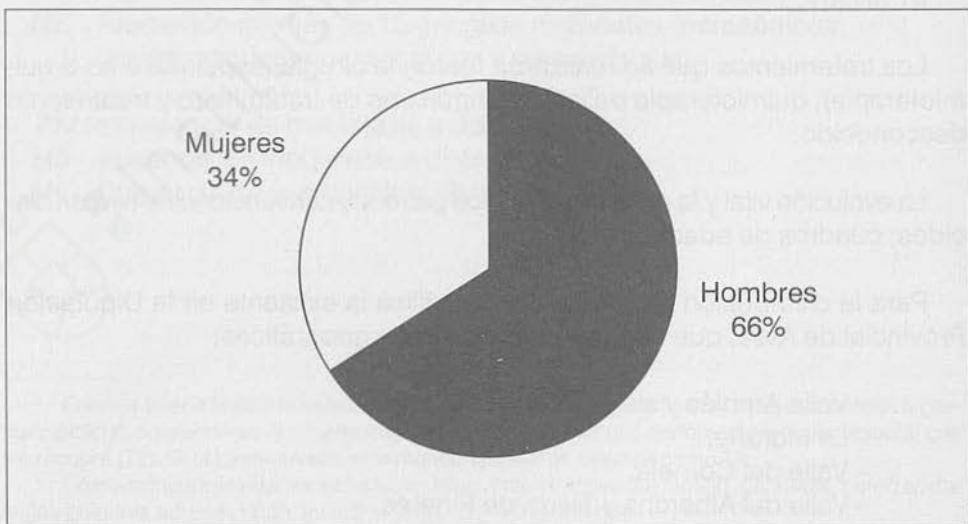
3.1. Edad y sexo

Se observaron 36 casos entre los 26 y 55 años (11,5 %), 56 casos entre los 56 y 70 años (17,9 %), 168 casos entre 71 y 85 años (53,7 %), 21 casos entre 86 y 101 años (6,7%) y la edad era desconocida en 4 casos (1,3%).



Cuadro 1. Relación entre la edad (eje X) y el n.º de casos (eje Y). La letra A representa grupo etario de 26-40 años, letra B de 41-55 años, letra C de 56-70 años, letra D de 71-85 años, letra E de 86-101 años y letra F de edad desconocida.

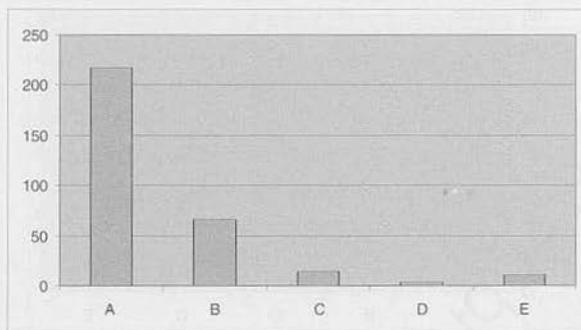
La distribución por sexos fue de 208 varones (66,5 %) y 105 mujeres (33,5%).



Cuadro 2. Relación porcentual de la afectación por sexos del cáncer gástrico.

3.2. Histología

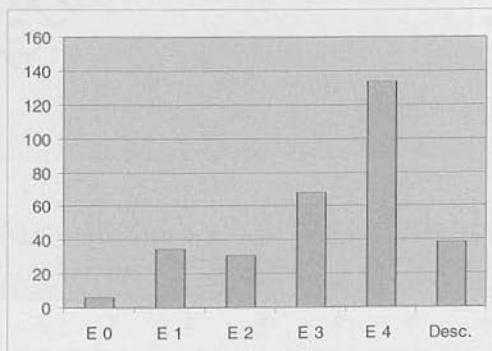
Se han utilizado los criterios de gradación histológica de la OMS, modificados. Así, se hallaron 217 casos de patrón enteroide o intestinal (69,3%), 67 casos de patrón en anillo de sello (21,3 %), 14 casos de patrón combinado de ambos (4,4 %), 4 de carcinoma in situ (1,3%) y 12 casos de otros patrones histológicos no concretados (3,7 %).



Cuadro 3. Frecuencia de los distintos tipos histológicos de carcinoma gástrico. La letra A corresponde al tipo enteroide, letra B al tipo anillo de sello, letra C de patrón mixto, letra D tipo carcinoma in situ y letra E otros tipos no clasificados.

3.3. Estadificación tumoral

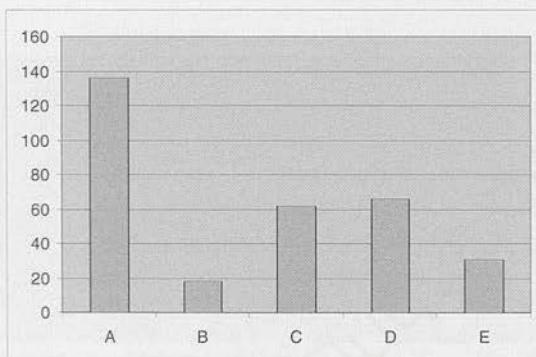
En estadio 0 (E0) se encontraron 6 casos (1,9 %); en estadio I (E1) 35 casos (11,2 %); en estadio II (E2) 31 casos (9,9%); en estadio III (E3) 68 casos (21,7%); en estadio IV (E4) 134 casos (42,8%) y en estadio no recogido o desconocido 39 casos (12,5 %).



Cuadro 4. Relación entre número de casos (eje y) y los estadios tumorales del carcinoma gástrico (eje x). Los diversos estadios tumorales (E0, E1, E2, E3, E4) y aquellos casos desconocidos se explican en texto adjunto.

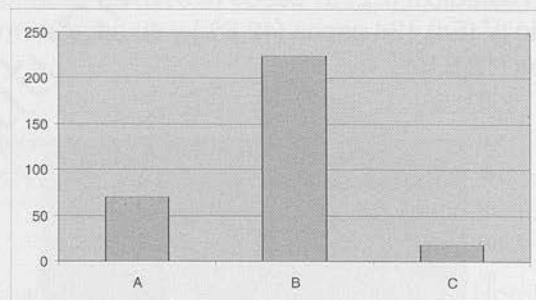
3.4. Tratamiento y evolución vital

El tratamiento de elección y más frecuente, fue la cirugía, bien aislada (Cir.: 136 casos, 43,5 %) o asociada a quimioterapia (C+Q: 62 casos, 19,8%). Se aplicó quimioterapia paliativa en 18 casos (Qtp: 5,7%), no se trató en 66 casos (21,1%) y el tratamiento era desconocido en 31 casos (9,9%).



Cuadro 5. Relación entre el numero de casos (eje y) y los diversos tipos de tratamiento (eje x). La letra A corresponde a cirugía, letra B a quimioterapia, letra C a la combinación de cirugía y quimioterapia, letra D a los no tratados y letra E a aquellos casos desconocidos.

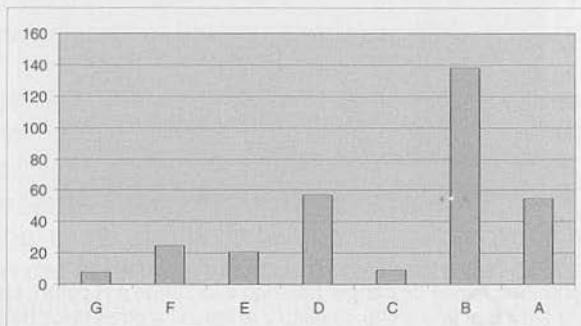
En cuanto a la evolución vital, en 225 casos (71,9%) los pacientes habían fallecido, en 70 casos (22,4%) permanecían vivos y era desconocida en 18 casos (5,7%).



Cuadro 6. Relación entre estado vital (eje x) y numero de casos(eje y). La letra A es el n.º de casos vivos, letra B el n.º de exitus y letra C n.º de casos desconocidos.

3.5. Distribución comarcal

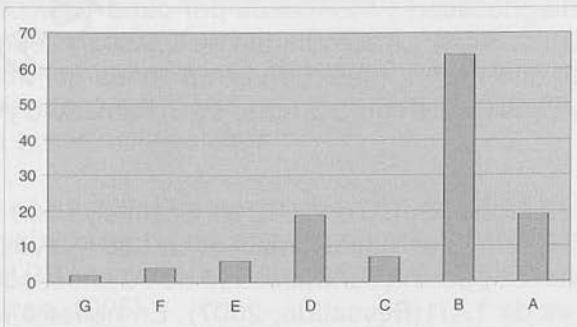
La distribución de los pacientes con CG en las comarcas de Ávila fue de 144 casos (46%) en Valle Amblés y sierra de Ávila, 50 casos (16%) en el valle del Alberche y Tierra de Pinares, 58 casos (18,7%) en La Moraña, 25 casos (8%) en el valle del Tiétar, 16 casos (5,1%) en el valle del Tormes, 12 casos (3,9%) en el valle del Corneja y en 8 casos (2,7%) no se pudo determinar su origen.



Cuadro 7. Relación entre las comarcas de Ávila (eje x) y los casos de cáncer gástrico. La letra A es La Moraña, letra B Valle Amblés y sierra de Ávila, letra C valle del Corneja, letra D valle del Alberche y Tierra de Pinares, letra E valle del Tormes, letra F valle del Tiétar y letra G desconocidos.

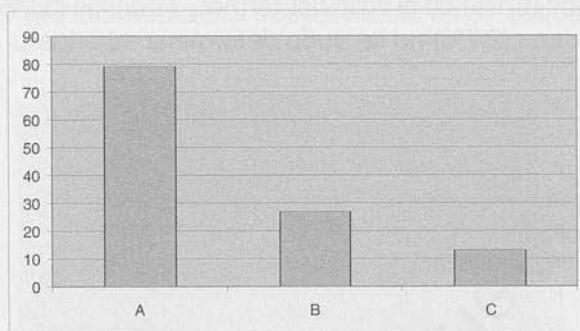
3.6. Patología asociada

La presencia de bacilos tipo H. pylori fue hallada en 121 casos (38,7%). Su distribución por comarcas fue: 19 casos en La Moraña (15,7%), 64 casos en Valle Amblés y sierra de Ávila (52,9%), 7 casos en Valle del Corneja (5,8%), 19 casos en valle del Alberche y Tierra de Pinares (15,7%), 6 casos en valle del Tormes (5%), 4 casos en el valle del Tiétar (3,3%) y en 2 casos la comarca era desconocida (1,6%).



Cuadro 8. Relación entre las comarcas de Ávila (eje x) y los casos de H. pylori (eje Y). La letra A corresponde a La Moraña, la letra B valle Amblés y sierra de Ávila, la letra C valle del Corneja, la letra D valle del Alberche y Tierra de Pinares, la letra E valle del Tormes, la letra F valle del Tiétar y la letra G a los casos desconocidos.

También se ha estudiado la presencia de *H. pylori* en relación al tipo histológico de CG. Así, se demostró su presencia en 79 casos de patrón histológico enteroide (36,6 % de todos los CG con este patrón), 27 casos de patrón en anillo de sello (41,5% de todos los CG con este patrón) y 13 casos a otros patrones (40,6% de los patrones de CG no bien definidos).



Cuadro 9. Relación entre los casos de cáncer gástrico asociados a *H pylori*. La letra A corresponde al tipo enteroide, la letra B al tipo anillo de sello y la letra C a otros tipos no clasificados.

Otras patologías asociadas incluyeron casos aislados de neoplasias asociadas (próstata) (en 7 casos), invasión vascular (8 casos) y metaplasia enteroide en 38 casos.

4. DISCUSIÓN

El CG es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo (12%), tras el carcinoma de pulmón. Aproximadamente, la mitad de los casos suceden en países subdesarrollados, del área asiática. También hay gran prevalencia en Japón, EEUU y Chile (Parkin, 2002). España ocupa una posición intermedia: se diagnostican 17-27 casos por cada 100.000 habitantes y año (Crew y Neugut, 2006). La comunidad de Castilla y León es una de las consideradas de alto riesgo, junto con otras zonas del noreste del País Vasco, Navarra y La Rioja, así como el norte de Extremadura y el este de Portugal.

La tasa de mortalidad por CG en 2002 en Castilla y León fue de 24,55% (la más alta de España), con una estimación de 600 nuevos casos al año. La edad media de los pacientes tratados fue de 70 años, con una relación hombres/mujeres de 1,4/1 (Revestido, 2007). En nuestro trabajo hemos encontrado una tasa de mortalidad total en los 6 años de 71,9 %, lo que supone 225 fallecidos en los 313 casos recogidos entre los años 2000-2005. Nuestro estudio muestra también que el grupo etario mas frecuente se situó entre los 71 y 85 años (53,7%), lo que concuerda con los datos

autonómicos de CG. La distribución por sexos fue doble en hombres que en mujeres, lo que supone una frecuencia mayor que la autonómica en el sexo masculino. La mortalidad del CG sigue un patrón de riesgo singular, con gran similitud de afectación por sexos a lo largo del tiempo: su frecuencia se mantiene constante, siendo doble en hombres que en mujeres. Esta similitud en los patrones de afectación por sexos sugiere que el CG debería ser puesto en relación con exposiciones medioambientales durante largo tiempo: la interacción durante décadas entre inflamación crónica y la exposición a agentes carcinogénicos puede ser el origen del CG (Aragonés, 2009).

El tipo histológico enteroide fue el más frecuente (cerca del 70% de los casos). Este tipo histológico se ha visto asociado a varios factores: nivel socioeconómico bajo, dieta, áreas de alto riesgo, varones de edad avanzada, localización no cardial e infección por *H. pylori*. La fisiopatología asocia el CG tipo intestinal a una atrofia de la mucosa que provoca una disminución en la secreción del ácido clorhídrico. El aumento del pH gástrico favorece el sobrecrecimiento bacteriano, dando una lesión mucosa. Los derivados nitrosos y los nitritos del metabolismo bacteriano favorecen la carcinogénesis (Fenoglio-Preiser, 2000). El CG de tipo difuso es más frecuente en mujeres, suele presentarse a nivel del cardias y en la unión gastroesofágica. Se ha relacionado con una mayor asociación familiar.

La gran diferencia estadística entre estos dos tipos histológicos se podría explicar de forma parcial por la distinta prevalencia geográfica de la infección por *H. pylori*. Esta bacteria se ha clasificado como agente carcinogénico (Grupo 1) en 1994 por la IARC por su estrecha relación con el CG, fundamentalmente en el cáncer de localización no cardial. Su mecanismo patogénico presenta, de forma inicial, un favorecimiento del desarrollo de gastritis superficial que puede evolucionar, a través de un prolongado proceso multifactorial hacia una atrofia gástrica con zonas de metaplasia enteroide. Esta condición tiene un riesgo asociado de aparición de CG, especialmente de tipo intestinal, habiéndose calculado un riesgo relativo (RR) de 9,1 si se compara con sujetos sanos no infectados.

Asimismo, se ha descrito que la situación inicial de gastritis superficial supondría, en sí misma, un mayor riesgo para el desarrollo de carcinoma. No obstante, el RR es menor que el de la gastritis atrófica, calculándose que es de 2,5 (Correa, 1995).

De forma esquemática, la relación entre infección por *H. pylori*, gastritis y tipos de CG quedaría así representada:

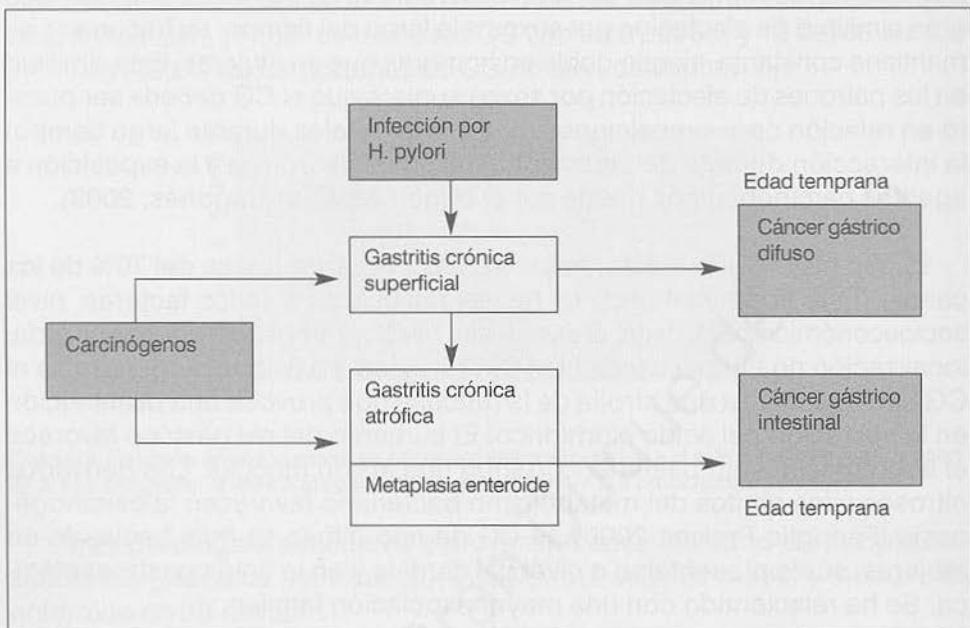


Figura 2. Relación entre infección por *H. pylori*, gastritis y tipos de carcinoma gástrico.

Sin embargo, el mecanismo biológico por el que la infección por *H. pylori* conduce al CG todavía no se conoce bien. De forma que, sin mencionar que la mitad de la población mundial está infectada, sólo un pequeño porcentaje de los sujetos infectados desarrolla CG. Además, la prevalencia de *H. pylori* es la misma en hombres que en mujeres, y los hombres tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer CG. La prevalencia de infección por *H. pylori* tiene importantes diferencias geográficas en todo el mundo, observándose en aproximadamente el 40% de la población de los países menos desarrollados y en el 70% de la población los países más desarrollados (Brown, 2000). España ocupa una situación intermedia, con una prevalencia de *H. pylori* que oscila entre el 43% y el 69%; sin embargo, estos datos no son completos por la falta de información en extensas áreas de España.

La infección por *H. pylori* es la principal causa de gastritis crónica y como la evolución histológica de la gastritis lleva a la atrofia y la metaplasia intestinal en un alto porcentaje de casos, podría considerarse a *H. pylori* como uno de los principales factores en el desarrollo del cáncer

gástrico. No obstante, la progresión hacia la atrofia depende también de otros factores (medioambientales, genéticos). La secuencia fisiopatológica se refleja en la Figura 3 (Echarri y Borda, 1998):

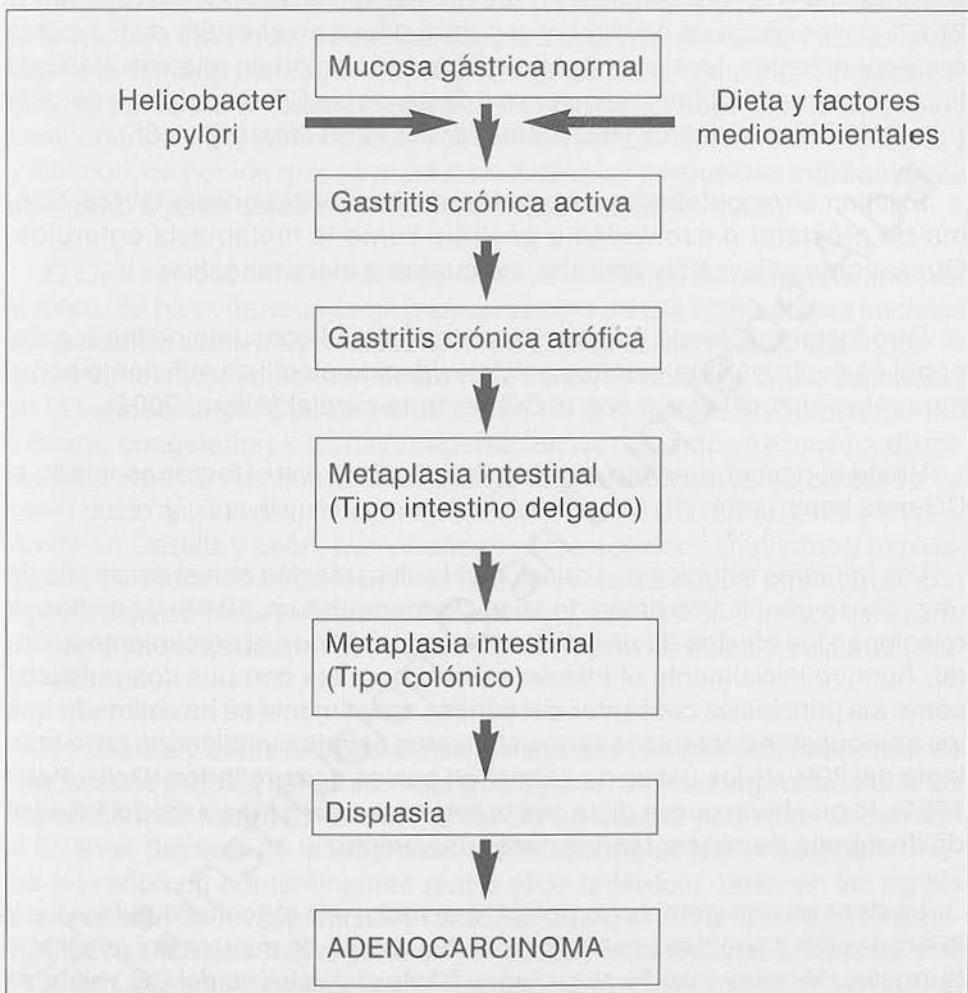


Figura 3. Secuencia fisiopatológica de infección por *H. pylori*, actuación de la dieta y factores medioambientales hasta el cáncer gástrico.

En nuestra serie se encontró *H. pylori* en 121 de los 313 casos (38,7%), siendo su porcentaje inferior al detectado en las series previas, si bien falta información más amplia sobre su frecuencia real en toda la población, haya desarrollado o no cáncer gástrico. Se asoció al CG de tipo enteroide en el 36,6% de los casos de ese tipo, y al patrón difuso en el 41,5% de los casos correspondientes. La mayor frecuencia de asociación en relación al CG de tipo difuso puede deberse a que el n.º de casos de CG de patrón enteroide ($n = 216$) fue más de tres veces superior al patrón difuso ($n = 65$).

Existían otras patologías asociadas, de incidencia ocasional (carcinoma de próstata) o asociadas a gastritis como la metaplasia enteroide. Otras, como la invasión vascular, asociadas a mal pronóstico.

Otro factor que juega un papel importante es el consumo de tabaco. Su papel es controvertido, aunque existe evidencia científica suficiente como para relacionar el tabaco con el CG de zona cardial (Allum, 2002).

Hasta el descubrimiento del *H. pylori*, la dieta era el factor asociado al CG más importante.

Los primeros estudios que relacionan la alimentación con el desarrollo de un proceso neoplásico datan de 1940 (Tannenebaum, 1942), y en ellos se relacionan los efectos de una dieta rica en grasas con el crecimiento tumoral. Aunque inicialmente el interés se centró en los compuestos químicos como los principales causantes del cáncer, actualmente se ha estimado que los compuestos contenidos en los alimentos estarían implicados en la etiología del 30% de los casos de cáncer en países desarrollados (Doll y Peto, 1981), lo que hace que la dieta sea la segunda causa (después del tabaco) de desarrollo de cáncer teóricamente prevenible.

La dieta es una variable compleja, que incluye la ingesta de nutrientes y la exposición a agentes contaminantes. Se acepta de manera universal que la ingesta de frutas y verduras protegen frente al desarrollo del CG, mientras que la sal, los alimentos con altos niveles de compuestos N-nitroso son considerados factores de riesgo (Aragonés, 2009). La sal destruye la barrera mucosa del estómago y provoca inflamación. Como hemos señalado, todos estos cambios, favorecerían la colonización por *H. pylori*, el cual induce una gastritis crónica y un posible incremento del carcinoma gástrico. La sal y salazones favorecen la producción de carcinógenos por reacción con nitratos o nitritos en el proceso de digestión de los alimentos.

Teniendo en cuenta todo esto, se puede llegar a la conclusión de que, en determinadas circunstancias y en ciertos individuos, la dieta puede llegar a ser un factor de riesgo importante. Así, una intervención en la dieta, basada en el conocimiento de los requerimientos nutricionales y del genoma de un determinado individuo, puede ser útil para prevenir, atenuar e incluso curar una determinada patología. Gracias a la genómica nutricional o nutrigenómica es posible el análisis de los mecanismos moleculares por los cuales los componentes de la alimentación pueden ejercer sus efectos antineoplásicos y los motivos por los que se producen diferentes respuestas individuales a un mismo agente carcinogénico (Almendro y Gascón, 2005).

El nivel socioeconómico es otro factor añadido, en estrecha relación con la dieta. Se ha comprobado un mayor número de CG en las clases sociales bajas debido a una mayor exposición a posibles carcinógenos dietéticos. Al aumentar el nivel socioeconómico de un país se observa una disminución en la incidencia del CG. La introducción de la conservación mediante frío (nevera, congelador) y la mayor aportación de alimentos frescos ha disminuido la ingesta de nitritos, utilizados antes para conservar la carne: se ha conseguido así una disminución de la incidencia del CG. En España, y en particular en Castilla y León, aún abundan alimentos ricos en nitritos y nitrosaminas, que provienen de los alimentos salados, curados y ahumados, con ingesta baja de frutas y verduras. Sin embargo, este patrón dietético está cambiando y ya se aprecia un aumento en el consumo de frutas y verduras (Aragónés, 2009).

En Castilla y León la exposición a los agentes medioambientales parece ligada a sus propias características geológicas. Se ha comprobado que las áreas con más riesgo de desarrollo del CG en Castilla y León coinciden con la Cuenca Terciaria de la Ribera del Duero, donde se han encontrado niveles elevados de contaminantes (entre ellos arsénico), tanto en las aguas subterráneas como superficiales (Morales, Méndez y Aranda, 2005) (García-Villanueva, 2005). La mayor parte de las ciudades afectadas por este problema emplean agua subterránea para el riego de cultivos agrarios. Aunque el empleo de pesticidas como causa de esta contaminación no se puede descartar, existen estudios que muestran la estrecha relación entre altos niveles de arsénico en los sustratos rocosos y la presencia de filtraciones de agua subterránea a través de mecanismos geológicos y químicos naturales (Morales, Méndez y Aranda, 2005) (Sahún, 2008). Esto sugiere una exposición entre los residentes en estas zonas a este tóxico durante años.

La presencia de arsénico en las aguas subterráneas en concentraciones más elevadas que las recomendadas por la OMS para el agua potable es

un gran problema en muchas áreas del mundo. Así, en países con altas tasas de CG (China, Japón) se observan altas concentraciones de arsénico.

Hoy día no hay suficiente evidencia científica y epidemiológica que asocie arsénico y CG. No obstante, se ha observado una disminución de la incidencia y mortalidad del CG en la segunda mitad del siglo XX, atribuible a mejoras en la preparación y preservación de los alimentos pero también ha coincidido con un mayor consumo de aguas superficiales y una disminución del consumo de aguas subterráneas.

En las cuencas del Ebro y Duero se han apreciado altos niveles de contaminantes industriales. Castilla y León (en especial Burgos) ocupa el segundo lugar de España en emisiones directas al agua de cromo (Ministry of the Environment and Rural and Marine Environ, <http://www.en.prtr-es.es/>). El cromo hexavalente es un reconocido carcinógeno que en estudios experimentales eleva el riesgo de CG (Aragonés, 2009). Su presencia en algunos componentes de la dieta estimula sus efectos genotóxicos y mutagénicos *in vitro* (Reynolds y Zhitkovich, 2007). Sin embargo, se necesitan nuevos estudios para aclarar la relación estrecha entre CG y exposición al cromo que, en la población general, está esencialmente incluido en la dieta y el agua potable.

En la cuenca del Duero también existen nitratos (Ministry of the Environment and Rural and Marine Environ: <http://www.chduero.es/>). Aunque se pueden observar en algunas aguas de suelo, en la mayoría de los casos sus altos niveles son el resultado de la actividad humana. La mortalidad del CG tiene estrecha relación con su presencia en las aguas potables, tanto en las zonas de alto riesgo como en las de bajo riesgo (Sanz, 1989) (González, 1994). No obstante, la presencia de nitritos es frecuente en muchos acuíferos de España, y no se ha apreciado un incremento específico de riesgo del CG en todas ellas.

Los pacientes diagnosticados de CG tienen una supervivencia media de 13 meses. Sólo un 21% se diagnostican con enfermedad localizada (E0) y la supervivencia global a los 5 años es menor del 20%. Según la clasificación del TNM los tumores en estadios 3 y 4 tienen una supervivencia global a los 5 años menor del 50%. En caso de afectación ganglionar la supervivencia global a los 5 años es menor del 20% (Morales, Méndez y Aranda, 2005).

En nuestra serie, cerca del 70% de los casos se encontraban en estadios avanzados (E3 y E4), y sólo algo más del 13% en estadios sin afectación ganglionar (E0, E1). Asimismo, la frecuencia de afectación por sexos fue del doble en hombres que en mujeres, tal y como también indica la literatura (Aragonés, 2009).

La única posibilidad curativa para el CG es la cirugía. Sin embargo, la cirugía no es una opción en casos de enfermedad grave que contraindique la propia cirugía, enfermedad pélvica o rectal, hepatomegalia palpable, adenopatías periféricas, afectación ósea y ascitis maligna. Sin embargo, en el momento del diagnóstico más del 50% de los pacientes tienen metástasis a distancia o son irresecables: aquellos pacientes con CG irresecable, pero sin metástasis a distancia, tienen una expectativa de vida de 5-6 meses. En aquellos pacientes con CG avanzado (E3, E4 y algunos casos de E2), y con la intención de ofrecerles la posibilidad de una cirugía curativa, se han realizado estudios de radioquimioterapia preoperatoria que han mostrado un índice de respuestas objetivas del 63% con una toxicidad aceptable (Revestido, 2007) (Morales, Méndez y Aranda, 2005).

Se están realizando ensayos de quimioterapia que incluyen determinación de receptores de HER2 en tejido tumoral para posterior tratamiento individualizado (Hofmann, 2008), si bien no hay suficiente evidencia científica al respecto.

En nuestra serie, la cirugía (sola o con quimioterapia adyuvante) fue el tratamiento de elección en el 63,3%. De forma paliativa se ofertó quimioterapia en el 5,7% de los pacientes y no se trató el 21,1% de los casos. Sin embargo, la alta mortalidad observada (cerca del 72%) nos indica que estas pautas terapéuticas fueron realizadas sobre CG de avanzada estadificación (E3 y E4).

Todo esto hace que sean necesarias actuaciones en el campo de la prevención y en el diagnóstico precoz del CG (Revestido, 2007):

- a) Cambios en los métodos de conservación de los alimentos.
- b) Cambios dietéticos como comer diariamente legumbres frescas y verduras.
- c) Disminución en la ingesta de sal y salazones.
- d) No fumar y combatir la obesidad ayudaría a disminuir la incidencia del CG, fundamentalmente el de localización en cardias y unión gastroesofágica.

Las tres comarcas donde el CG fue más frecuente eran: Valle Amblés y sierra de Ávila (144 casos; 46%), valle del Alberche y Tierra de Pinares (50 casos; 16%) y La Moraña (58 casos; 18,7%). Estos datos coinciden con las tres comarcas que tienen mayor población, cuyos censos aproximados de población son: Valle Amblés y sierra de Ávila (71.542 hab.), valle del Alberche y Tierra de Pinares (28.380 hab.) y La Moraña (22.121 hab.). Estos resultados se pueden ver modificados por otros parámetros, tales como derivación

de pacientes a otros hospitales fuera de nuestra provincia o migración poblacional, lo que podría explicar que la comarca del valle del Tiétar (35.378 hab.) tuviera menos incidencia de CG en nuestros archivos (8%).

5. CONCLUSIONES

1. La tendencia del CG en la provincia de Ávila sigue el perfil decreciente que se detecta a nivel mundial. No obstante, Ávila pertenece a una zona geográfica de alto riesgo y sigue teniendo cifras muy elevadas de CG en comparación con otras zonas de España consideradas de bajo riesgo.
2. La presencia de *H. pylori* sigue la misma tendencia decreciente en los casos de CG. El estudio de su distribución por comarcas tiene deficiencias que no permiten conocer su exacta dimensión epidemiológica, dado que la infección por este microorganismo no siempre está asociada al carcinoma gástrico.
3. Los casos de CG detectados llegan al Complejo Asistencial de Ávila en estadios muy avanzados, lo que hace muy difícil su abordaje terapéutico curativo.
4. Deben realizarse campañas de información y prevención para modificar los hábitos dietéticos, así como detectar síntomas iniciales que conduzcan a un abordaje precoz de la enfermedad.
5. El empleo y utilización de las aguas superficiales para consumo humano, previo tratamiento potabilizador, es siempre preferible al de las aguas subterráneas.
6. Es imprescindible la creación e implementación de los Registros Hospitalarios de Tumores y los Registros Poblacionales. Estas estructuras administrativas permiten el estudio epidemiológico (tratamientos, diagnósticos y evolución) de todos los datos relacionados con los distintos tipos de neoplasias malignas de una forma dinámica, ágil y eficaz.

6. BIBLIOGRAFÍA

Allum, W. H., Griffin, S. M., Watson, A, Colin-Jones, D. *On behalf of the Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology, and the British Association of Surgical Oncology*. «Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer». *Gut* 2002;50 (SupplV):v1-v23.

Almendro, V., Gascón, P. «Nutrigenómica y Cáncer». *Humanitas: Humanidades médicas*, 2005, 9: 139-152.

Aragonés, N., Pérez-Gómez, B., Pollán, M., Ramis, R., Vidal, E., Lope, Virginia, García-Pérez, J., Boldo E., López-Abente, G. «The striking geographical pattern of gastric cancer mortality in Spain: environmental hypotheses revisited». *BMC Cancer*, 2009, 9:316 (www.biomedcentral.com/1471-2407/9/316).

Brown, L. M. «*Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission». *Epidemiol Rev*, 2000, 22:283-297.

Correa, P. «*Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis». *Am J Surg Pathol* 1995; 19(1 Suppl): 37S-43S.

Craanen, M. E., Dekker, W., Blok P., Ferwerda J., Tytgat G. N. «Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location». *Am J Gastroenterol*, 1992, 87:572-579.

Crew, K. D., Neugut, A. «Epidemiology of gastric cancer». *World J Gastroenterol*, 2006, 12:354-362.

Doll, R., Peto R. «The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today». *J Natl Cancer Inst.*, 1981; 66: 1191-308.

Echarri, A., Borda, F. «Infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico». *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 1998, 21:(2).

Fenoglio-Preiser, Carneiro, F., Correa, P., Guilford, P., Lambert, R., Megraud, F. et al. *Gastric carcinoma. Tumours of Digestive System (Pathology and Genetics), Classification of Tumours WHO*. Lyon: IARC Press, 2000: 39-52.

García-Villanueva, R. J., Rodríguez, P., Toruño, I., González, A. M., Gómez JA, Cordón C. «Arsenic in ground drinking water. The regional monitoring plan of Castilla y León (Spain)». *Eur J Water Quality*, 2005, 36:107-117

González, C. A; Riboli, E; Badosa, J; Batiste, E; Cardona T; Pita, S; Sanz, J. M., Torrent, M., Agudo, A: «Nutritional factors and gastric cancer in Spain». *Am J Epidemiol*, 1994, 139:466-473.

- Hofmann M., Stoss, O., Shi, D., Büttner, R., van de Vijver, M., Kim, W., Ochiai, A., Rüschoff, J., Henkel, T. «Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study». *Histopathology*, 2008, 52: 797-805.
- Lauren, P. A. «The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and socalled intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification». *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64:31-49.
- Lauren, P. A., Nevalainen, T. J. «Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas». *Cancer*, 1993, 71:2926-2933.
- Sabin, L. H., Gospodarowic, M. K., Wittekind, C. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2009.
- Ministry of the Environment and Rural and Marine Environs. Spanish Register of Emission and Pollutant Sources [<http://www.en.prtr-es.es/>].
- Ministry of the Environment and Rural and Marine Environs. Confederación Hidrográfica del Duero (<http://www.chduero.es/>).
- Morales, R., Méndez, M. J., Aranda, E. «Cáncer de estómago». *Medicine*, 2005: 1613-1620.
- Nyren, O., Adami, H. O. *Stomach Cancer*. New York: Oxford University Press, 2002.
- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P. «Global cancer statistics». *Cancer J Clin*, 2005, 55:74-108.
- Revestido García, R. (Coordinador de la Oncoguía, C. A. Ávila); Rodríguez Pérez, A. (C. A. Salamanca), Moral Moral, G. (C. A. Burgos); Manzanares Sacristán, J. (C. A. Segovia); Seco Gil J. L. (C. A. Burgos); Pedraza Lorenzo, M. (C. A. León); Higuera Díaz, S. (Dirección Técnica Farmacia); Regueiro Celada, S. (Atención Primaria León); Bernal Caballero, T. (C. A. Zamora). Cáncer Gástrico: Guías para la Gestión integrada de procesos asistenciales relacionados con el Cáncer: «Proyecto Oncoguías». Documento de Trabajo de la Junta de Castilla y León, 2007.
- Reynolds, M., Zhitkovich, A. «Cellular vitamin C increases chromate toxicity via a death program requiring mismatch repair but not p53». *Carcinogenesis*, 2007, 28:1613-1620.

Sahún, B., Gómez, J. J., Lillo J., Olmo P. del. «Arsénico en aguas subterráneas e interacción agua-roca: un ejemplo en la cuenca terciaria del Duero (Castilla y León, España)». *Rev Soc Geol España*, 2008, 17:137-155.

Sanz Anquela, J. M., Muñoz Gonzalez, M. L., Ruiz Liso, J. M., Rodríguez, M. L., Alfaro, T. J. «Correlation of the risk of gastric cancer in the province of Soria and the nitrate content of drinking water». *Rev Esp Enferm Apar Dig*, 1989, 75:561-565.

Tannebaum, A. «The genesis and growth of tumors: III. Effect of high-fat diet». *Cancer Res*, 1942, 2: 468-474.