

# Enfoque terapéutico del cáncer gástrico. Revisión de la literatura

## Approach to Gastric Cancer-Literature Review

Marco Torregroza<sup>1,3</sup>, Cristina Guarnizo<sup>2,4</sup>

1 Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

2 Subdirección de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

3 Universidad del Bosque, Bogotá D.C., Colombia

4 Escuela Juan N. Corpas, Bogotá D.C., Colombia

## Resumen

El cáncer gástrico es un problema de salud en el mundo y en Colombia; la mayoría de los pacientes se diagnostican con una enfermedad local avanzada y de pronóstico cada vez más pobre. La resección quirúrgica es la base del tratamiento, y se debe realizar con la adecuada selección de los pacientes mediante procesos de estadificación clínica, y, en algunos casos, intervencionista. Debido a las altas tasas de recurrencia locoregional y sistémica, la cirugía debe ser complementada con quimioterapia perioperatoria o quimiorradioterapia adyuvantes, según lo amerite el caso; esto mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Los pacientes que por su estado avanzado no puedan ser manejados con cirugía serán derivados a tratamiento paliativo con quimioterapia o quimiorradioterapia. El estudio y el análisis de estos pacientes deben ser multidisciplinarios, por la complejidad de la patología y la diversidad de opciones de tratamiento.

**Palabras clave :** Neoplasias gástricas, diagnóstico, cirugía, quimioterapia, radioterapia.

## Abstract

Gastric cancer is a health problem both worldwide and in Colombia; the majority of patients are diagnosed with locally advanced disease and with increasingly poor prognosis. Surgical resection is the mainstay of treatment, which should be carried out with the proper selection of patients based on clinical staging, and in some cases, interventionist. Due to high rates of locoregional and systemic recurrence, surgery should be complemented with perioperative chemotherapy and adjuvant chemoradiotherapy, as each case warrants; this improves disease-free survival and overall survival. Patients whose advanced state cannot be managed with surgery are to be referred to palliative treatment with chemotherapy or chemoradiotherapy. The study and analysis of these patients should be multidisciplinary due to the complexity of their pathologies and to the diversity of treatment options.

**Key words:** Stomach neoplasm, diagnosis, surgery, drug therapy, brachytherapy.

### Correspondencia:

Cristina Guarnizo, Subdirección de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, Instituto Nacional de Cancerología, Av. 1ª No. 9-85, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 3341111 Ext 4003

Correo electrónico: cristinaguarnizo.md@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de noviembre del 2010. Fecha de aprobación: 15 de febrero del 2011

## Introducción

El cáncer gástrico es considerado un problema de salud pública a escala mundial, pues representa el cuarto cáncer más común en el mundo y la segunda causa de mortalidad por cáncer, según reporte de Globocan 2008, con una incidencia de 989.598 casos nuevos y más de 738.069 muertes (1,2). Presenta, además, una marcada variación geográfica: es más común en Asia oriental, Suramérica y Europa oriental.

En Colombia, según cifras estimadas de Globocan 2008, la incidencia y la mortalidad por cáncer gástrico en hombres son de 3.959 casos, con 3.008 muertes, por lo cual ocupa el segundo lugar en frecuencia, después del cáncer de próstata, y el primero en causa de muerte; en mujeres la incidencia y la mortalidad, por su parte, son de 2.679 casos, con 2.065 muertes, y por ello ocupa el tercer lugar en incidencia y mortalidad, después de los cánceres de mama y de cuello uterino (1). Entre 2002 y 2006 los sitios con mayor número de casos en el país, en orden descendente, son: Bogotá, Antioquia, Valle del Cauca, Cundinamarca y Cauca (3).

Al ser este tipo de cáncer una patología con alta incidencia y mortalidad en el país, el objetivo del presente estudio es presentar una revisión de la literatura mundial disponible al respecto, con énfasis en el diagnóstico oportuno y el tratamiento, con el fin de aportar conocimientos para una mejor práctica clínica.

Como estrategia de búsqueda para cumplir con el objetivo de este trabajo se hizo un estudio bibliográfico. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, MedLine, The Cochrane Library, Embase (Excerpta Medica Database), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), MSAC (Medical Services Advisory Committee), CRD (Centre for Reviews and Dissemination), Health Technology Assessment Database, ACP Journal Club (American Colleague of Physicians Journal Club), DARE (Database of Reviews of Effectiveness). Se limitó por tipo de estudio (guías de manejo clínicas, metaanálisis, artículos de revisión y ensayos clínicos) utilizando términos MeSH y DeCS, desde el año 1982 hasta el año 2010

### Diagnóstico

El cáncer gástrico suele manifestarse con síntomas inespecíficos, lo cual hace que el diagnóstico tem-

prano sea bastante raro. Dentro de dichos síntomas están la epigastralgia, la plenitud abdominal, la dispepsia, la llenura fácil, y, menos a menudo, las náuseas y los vómitos, todos los cuales, en su mayoría, y por largo tiempo, son interpretados y manejados como enfermedad ácido-péptica; posteriormente se puede presentar pérdida del apetito, síntomas constitucionales, sangrados y pérdida de peso.

Al examen físico es importante tener en cuenta las masas abdominales como el tumor primario, las metástasis hepáticas, las metástasis peritoneales y las metástasis ováricas, etc. La presencia de ascitis, las adenopatías a distancia como el ganglio de la hermana María José (periumbilical), el ganglio de Irish (axilar izquierdo) y el ganglio de Virchow (supraclavicular) (4).

La esofagogastroduodenoscopia es actualmente el procedimiento diagnóstico de preferencia; permite la visualización directa del tumor, describe macroscópicamente su localización y facilita la toma de biopsias para el diagnóstico histológico; además, tiene un rendimiento diagnóstico del 95%; principalmente, en lesiones exofíticas. En lesiones ulceradas y linitis la toma de múltiples biopsias permite un mayor rendimiento diagnóstico, por lo cual se recomienda tomar, como mínimo, 6 muestras (5,6). El tipo histológico hallado en un 90% de los casos es el adenocarcinoma, el cual se subdivide, a su vez, en tipos intestinal y difuso.

Otra modalidad de estudio que bien podría ser complementaria para el diagnóstico es la serie gastrointestinal superior con doble contraste, la cual, además de poder evidenciar lesiones en la mucosa, puede sugerir un estómago infiltrado difusamente por un carcinoma, si no hay distensibilidad gástrica, con una sensibilidad entre el 85% y el 90% para diagnóstico de cáncer gástrico (7).

### Factores pronósticos

La importancia de determinar factores pronósticos en el cáncer gástrico se relaciona con el proceso de planteamiento del manejo, la elección de modalidades de tratamiento y el análisis de los resultados, los cuales dependen directamente de la etapa de la enfermedad, debido a que marcan pautas para la toma de decisiones, y, de forma global, permiten hacer predicciones de pronóstico del paciente. Sin embargo, los más importantes en la enfermedad no avanzada con intención de manejo curativo son la

extensión tumoral, el compromiso ganglionar y el tipo de resección (8) (tabla 1).

**Tabla 1.** Factores pronósticos y significado

Factor pronóstico	Mejor	Peor
1. Extensión de invasión (T)	T1-T2	T3-T4
2. Compromiso nodal-número (N)	Negativo	Positivo
3. Número de ganglios resecaados	Más de 15	Menos de 15
4. Metástasis a distancia (M)	No	Sí ( según la cantidad)
5. Carcinomatosis peritoneal	No	Sí ( ascitis)
6. Ubicación gástrica	2/3 Distal	1/3 Proximal
7. Invasión linfovascuoneural	Negativa	Positiva
8. Tipo de resección	R0	R1-R2
9. Tipo histológico X (OMS)	Adenocarcinoma	Célula pequeña
10. Clasificación de Lauren	Intestinal	Difuso
11. Grado histológico	Grado 1	Grado 3
12. Clasificación de Bormann	HI	IIHV
13. Género	Mujer	Hombre
14. ACE prequirúrgico sérico-ascitis	Normal	Elevado

### Valoración y manejo

Una vez se ha realizado el diagnóstico de cáncer gástrico en un paciente se deben tener en cuenta varios factores antes de decidir un tratamiento y emitir un pronóstico, considerando que en oncología es mayor la ansiedad de los pacientes y los familiares, por los temores que se generan al momento del diagnóstico. De aquí la importancia de realizar una estadificación precisa y una valoración correcta del estado general del paciente, que permitan un plan de trabajo adecuado, sin generar falsas expectativas ni juicios de malos pronósticos o errores en el manejo.

En estos pacientes, ya bastante diezmados por su rigurosidad y efectos adversos, es determinante la salud mental, para la buena adherencia a los tratamientos. En ese orden de ideas, lo primero es realizar una buena historia clínica con anamnesis, que permita descubrir comorbilidades y antecedentes de relevancia para el manejo, el examen físico completo del paciente, la toma de exámenes paraclínicos (como el hemograma y las pruebas de función hepática y renal, entre otros), para consolidar así un concepto del estado general del paciente como base y punto de partida para definir el manejo y las conductas médicas.

En el proceso de abordaje oncológico específico es importante conocer los factores que marcan el pronóstico y las pautas de manejo, ya que estos brindan información para elegir los tratamientos y la intención de estos. Así pues, lo primero es conocer el estadio clínico de la enfermedad, con el fin de orientar el plan de trabajo, definir los tratamientos,

las intenciones del manejo y el pronóstico de la enfermedad. El sistema de estadificación más usado es el TNM/AJCC-UICC en su versión 7 de 2010 (9) (tabla 2).

**Tabla 2.** Estadios según TNM/AJCC-UICC

American Joint Committee on Cancer (AJCC)	TNM (7 <sup>th</sup> ed., 2010)
<b>Tumor primario (T):</b>	<b>Estadios</b>
<b>TX:</b> Tumor primario; no puede ser evaluado	<b>0:</b> TisN0M0
<b>T0:</b> No hay evidencia de tumor primario, ni invasión de la lámina propia (intraepitelial)	<b>A:</b> T1N0M0
<b>Tis:</b> Carcinoma in situ.	<b>B:</b> T2N0M0 -T1N1M0
<b>T1:</b> Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o la submucosa	<b>IA:</b> T3N0M0 -T2N1M0 -T1N2M0
<b>T2:</b> Tumor que invade la muscular propia	<b>IB:</b> T4aN0M0 -T3N1M0 -T2N2M0 -T1N3M0
<b>T3:</b> Tumor que penetra tejido conectivo subseroso	<b>IIA:</b> T4aN1M0 -T3N2M0 -T2N3M0
<b>T4:</b> Tumor que invade la serosa (A) o estructuras adyacentes (B)	<b>IBB:</b> T4bN0M0 -T4bN1M0 -T4aN2M0 -T3N3M0
	<b>IIIC:</b> T4bN2M0 -T4bN3M0 -T4aN3M0
	<b>IV:</b> Cualquier T; cualquier N M1
<b>Nodos linfáticos regionales (N):</b>	<b>Grado histológico:</b>
<b>NX:</b> Nodos linfáticos que no pueden ser evaluados	<b>GX:</b> Grado que no puede ser evaluado
<b>N0:</b> Nodos linfáticos sin metástasis	<b>G1:</b> Bien diferenciado
<b>N1:</b> Metástasis en 1-2 nodos linfáticos regionales	<b>G2:</b> Moderadamente diferenciado
<b>N2:</b> Metástasis en 3-6 nodos linfáticos regionales	<b>G3:</b> Pobremente diferenciado
<b>N3:</b> Metástasis en 7-15 (A) o más de 15 (B) nodos linfáticos regionales	<b>G4:</b> Indiferenciado
<b>Metástasis distantes (M):</b>	<b>Tipos de resección:</b>
<b>MX:</b> Metástasis que no pueden ser evaluadas	<b>R0:</b> No hay tumor macro ni microscópico
<b>M0:</b> No hay metástasis a distancia	<b>R1:</b> Evidencia de tumor microscópico
<b>M1:</b> Metástasis a distancia	<b>R2:</b> Evidencia de tumor macroscópico

En esta etapa de valoración clínica inicial el objetivo principal es poder clasificar a los pacientes en dos grandes grupos, según la extensión de la enfermedad, así: enfermedad locorregional y enfermedad metastásica, para lo cual se deben realizar exámenes imaginológicos, entre los cuales se encuentran los de imagen estructural (TAC y ecografías), los de imágenes funcionales (PET) y la combinación de ambas técnicas (PET-CT) (10,11). Se recomienda realizar imágenes del tórax (RX de tórax o TAC de tórax), TAC de abdomen y pelvis contrastado; la TAC tiene una exactitud diagnóstica para valorar la extensión tumoral (T), en general, del 45% al 85%; por ello representa lesiones tempranas en el 23% al 56% de los casos, y para lesiones T4, del 90% al 95%.

En la valoración del compromiso ganglionar la TAC tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 64%; el rendimiento de la TAC para el diagnóstico de enfermedad metastásica depende de la carga de la enfermedad, con probabilidades de fallar en la detección de metástasis hepáticas subcentimétricas, y de carcinoma-

tosis peritoneal de pequeño volumen y sin ascitis (12-14).

Otros métodos diagnósticos opcionales son la PET-CT, con baja sensibilidad en la valoración de la T, y que bien podría ser un falso negativo en los subtipos miscinoso y difuso; en la valoración del estado nodal tiene una sensibilidad del 55%, con una especificidad del 90% y una exactitud diagnóstica del 67% (15-17). La ultrasonografía endoscópica tiene su mejor rol en la valoración de la profundidad de extensión del tumor, con una exactitud diagnóstica del 65% al 92% (18).

Posteriormente a la revisión de estos exámenes en forma multidisciplinaria, el equipo de manejo oncológico definirá su respectiva conducta; si el paciente tiene una enfermedad metastásica se decidirá manejo con intención paliativa, y si hay compromiso con enfermedad locoregional se considerará un potencial manejo quirúrgico, y se procederá a valorar su operabilidad, que es determinada por las condiciones generales del paciente, teniendo en cuenta la clase funcional y las comorbilidades, que permitirán clasificarlo como apto o no para una intervención quirúrgica.

En caso de ser apto el paciente se procede a determinar, con la mayor claridad posible, la resecabilidad, teniendo en cuenta que las primeras vías de diseminación del cáncer gástrico son por extensión directa a los órganos vecinos, los canales linfáticos en la pared gástrica, los ganglios regionales, la diseminación peritoneal y las hemáticas (principalmente, al hígado).

Es importante valorar el compromiso locoregional de la enfermedad, por lo cual se recomienda realizar laparoscopia estadificatoria con citología de liquido peritoneal, e idealmente, con ultrasonografía

laparoscópica, ya que los estudios imaginológicos no tienen una muy buena sensibilidad ni especificidad en la valoración de la extensión tumoral y el compromiso ganglionar: la laparoscopia es superior, y, de hecho, está reportado el hallazgo de metástasis peritoneales en el momento de la laparotomía en el 25% al 35% de los casos, por lo cual se ha tenido que cambiar el plan y la intención del tratamiento, con las respectivas implicaciones emocionales sobre el paciente y familiares (19-21).

Si, por el contrario, al paciente se lo considera operable y resecable, el tratamiento con mayor posibilidad de cura es la resección quirúrgica, asociado a tratamientos complementarios adyuvantes para mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad; la intención de este tratamiento es la curación de la enfermedad. Si es considerado irresecable se considerará manejo primario con quimioterapia o quimiorradioterapia sin intención curativa; y dependiendo del criterio que definió irresecabilidad y la respuesta al tratamiento primario, se valorará el manejo quirúrgico posterior, con base en una intención que desde el principio es paliativa (figura 1).

Es importante hacer énfasis en que la valoración y el manejo de estos pacientes deben ser en un equipo multidisciplinario que incluya a oncólogo clínico, cirujano oncológico, radioterapeuta, patólogo, radiólogo y soporte nutricional.

### 1. Enfermedad resecable

El cáncer gástrico que es considerado resecable y en el cual las condiciones del paciente permiten una cirugía debe ser manejado con intención curativa, mediante resección quirúrgica y manejo complementario con quimioterapia perioperatoria o quimiorradioterapia adyuvante, según el estadio patológico posterior al informe de patología (Tabla 4).

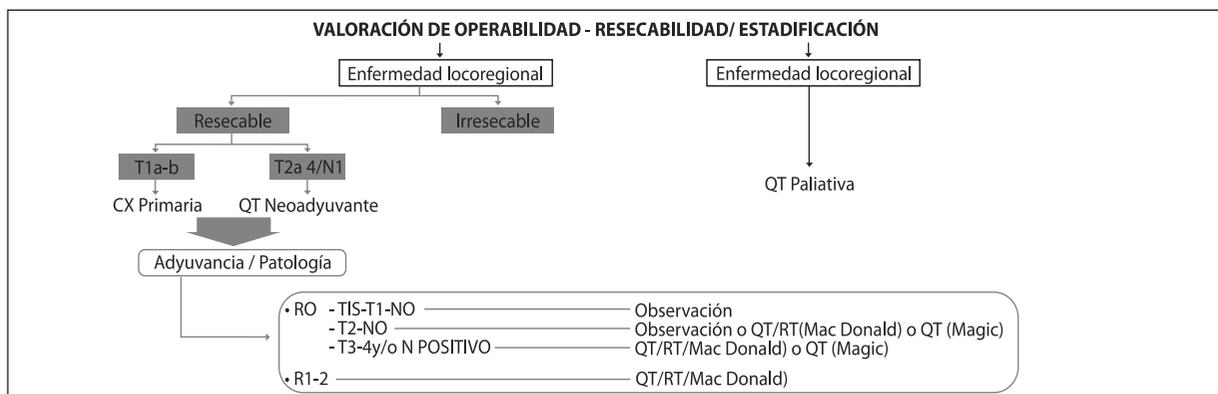


Figura 1. Algoritmo de manejo en Cáncer Gástrico

## Cirugía

El manejo de elección del cáncer gástrico es la resección quirúrgica del tumor primario con márgenes microscópicos negativos adecuados, considerando, como mínimo, 4 cm desde el tumor grosero y la linfadenectomía de ganglios linfáticos regionales, con un mínimo de 15 ganglios resecados, para una adecuada estadificación del compromiso nodal.

Los siguientes hallazgos se consideran criterios de irreseccabilidad:

1. Sospecha imagiológica o la confirmación por citología de compromiso de los ganglios linfáticos regionales de los niveles 3, o 3 y 4.
2. Invasión o atrapamiento de estructuras vasculares mayores.
3. Citología de líquido peritoneal positiva para malignidad.
4. Carcinomatosis peritoneal.
5. Enfermedad metastásica a distancia.

Desde el punto de vista de la extensión de la resección gástrica se recomienda la gastrectomía total en un cáncer gástrico localizado en el tercio medio y proximal, y en los de tipo difuso de Lauren. Si la ubicación es en el tercio distal se puede hacer gastrectomía subtotal, pues los estudios que compararon la gastrectomía total contra la gastrectomía subtotal no mostraron diferencias en la supervivencia global, con tasas a 5 años del 65% y el 63%, respectivamente (22,23). La extensión de la linfadenectomía debe incluir por lo menos el nivel 1, mediante vaciamiento D1, ya que la controversia está servida con respecto a una más extensa con D2.

Se sabe que hasta el 50% de los pacientes en quienes se ha realizado el vaciamiento D2 tienen ganglios del nivel 2 positivos; entonces, con un vaciamiento D1 no se logra una resección radical, y, al contrario, aumenta el riesgo de recurrencia; sin embargo, los dos estudios más grandes que compararon las dos intervenciones no evidencian beneficio en la supervivencia con disección D2, pero sí mayor morbilidad y mortalidad, comparadas con la disección D1 en su primer reporte; no obstante, en el estudio DUTCH (por su nombre en inglés: Dutch Gastric Cancer Group), con un seguimiento mayor, se evidenciaron beneficios en la supervivencia global con el vaciamiento D2, además de que con una mejor experiencia quirúrgica y la no pancreateoesplenectomía rutinaria,

el vaciamiento D2, como inicialmente fue definida, disminuye la mortalidad de esta intervención (24,25) (tabla 3). Se debe realizar esplenectomía sólo en los casos de compromiso tumoral del bazo o del hilio esplénico (26).

**Tabla 3.** Estudios comparando disección D1 vs. D2

Estudio	PCTE	SVG/5 A (%)		Muerte (%)		Valor de p
		D1	D2	D1	D2	
MRC (24)	400	35	33	6,5	13	-0,05
DUTCH (25)	711	45	47	4	10	-0,05

(D1)= Disección 1

(D2)= Disección 2

Al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico presentan una enfermedad localmente avanzada (T3-4/N0-2/M0). En estos pacientes las cirugías curativas R0 se alcanza en aproximadamente el 50% de los pacientes, y son considerados de alto riesgo de recurrencia, pues hasta el 60% de ellos recurren durante los primeros 2 o 3 años de la cirugía; es así como se hace necesario emplear terapias complementarias a la cirugía, que disminuyan, y ojalá eliminen, el riesgo de recaída.

## Quimioterapia perioperatoria

- MAGIC es un estudio fase III de pacientes con adenocarcinomas resecables de estómago (75%), esófago distal (15%) y unión gastroesofágica (10%), donde la quimioterapia perioperatoria con esquema ECF, comparada con la cirugía sola, mejora la supervivencia global a 5 años (36% vs. 23%) (HR 0,75; 95% CI, 0,6-0,93; p = 0,009), la supervivencia libre de progresión (30% vs. 18%) (HR 0,66; 95% CI, 0,53-0,81; p = 0,001) y la subestadificación (51% vs. 36%) (p = 0,002) (27).
- FFCO 9703 es un estudio fase III de pacientes con adenocarcinomas gástrico y de esófago distal resecables; compara Cisplatino/5-fluoracilo neoadyuvante x 2-3 ciclos frente a cirugía sola; aumenta la tasa de resección curativa: 87% vs. 74% (p = 0,04), la SVLE a 5 años (34% vs. 21%) (HR 0,65 95% CI, 0,48-0,89 p = 0,003), la SVG a 5 años (38% vs. 24%) (HR 0,69 95% CI, 0,5-0,9 p = 0,02); por el contrario, no aumenta la mortalidad ni la morbilidad POP (28).

Con base en esta evidencia, las guías de manejo NCCN y ESMO recomiendan, con un nivel de evi-

dencia I-A, el esquema MAGIC y FFCD perioperatorio en pacientes con cáncer gástrico resecable (29,30).

#### *Quimiorradioterapia adyuvante*

- INT 116 es un estudio de pacientes con cáncer gástrico estadio patológico IB a IV manejados con resección curativa, comparada con la quimiorradioterapia con fluoracilo/leucovorin adyuvante; evidenció que mejoró la SVG a 5 años (40% *vs.* 28,4%) ( $p < 0,001$ ), la SVLE (25% *vs.* 31%) ( $p < 0,001$ ); todo ello, con toxicidad grado 3 y 4 hematológica en el 41%, y gastrointestinal, en el 32% de los pacientes, y muertes tóxicas en el 1% (31).

Este esquema es considerado estándar en Estados Unidos, pero su aceptación mundial es menor, pues se realizó vaciamiento D2 en el 10%, D1 en el 36% y menos del 54% en D1 a los pacientes, por lo cual quedó a consideración que la quimiorradioterapia tuvo un efecto compensador sobre la linfadenectomía insuficiente, considerando que los menos beneficiados de la intervención fueron los pacientes con D2, y que en estudios con cirugía sola y vaciamiento D2 se reportan tasas de supervivencia similares, sin manejo adyuvante.

Posteriormente un estudio observacional sugiere beneficio de la quimiorradioterapia adyuvante comparada con el control en pacientes con vaciamiento D2, con SVG media de 95 meses *vs.* 62 meses;  $p = 0,02$  y SVLP media de 75 meses *vs.* 52 meses;  $p = 0,01$  (32).

Según esta evidencia, las guías de manejo NCCN y ESMO recomiendan, con un nivel de evidencia I-A, el esquema Mac Donald en pacientes con cáncer gástrico resecado con cirugía R0 en T2 de alto riesgo (GH 3, invasión linfovascular, menores de 50 años), en T3-4 o ganglios positivos, aunque en cirugías R1 y R2 también está recomendado. Si las condiciones de estos pacientes y la técnica quirúrgica lo permiten, lo ideal sería la ampliación de márgenes, pues el protocolo de Mac Donald incluyó sólo a pacientes con márgenes de resección negativos (29,30).

#### *Quimioterapia adyuvante*

Hasta 2002 se publicaron 5 metaanálisis evaluando el beneficio de la quimioterapia adyuvante, y a raíz de los cuales se evidenció un beneficio en la

supervivencia con HR de muerte entre 0,56 a 0,84 en todos los casos, con intervalos y  $p$  significativos; los análisis de subgrupos sugieren mayor beneficio en los pacientes con ganglio positivo, pero existe el problema de que se compararon diferentes regímenes de quimioterapia, principalmente basados en 5-fluoracilo, lo cual dificulta realizar una recomendación sobre un régimen en particular, por falta de datos de pacientes individuales, pues la mayoría de información disponible corresponde a revisión de la literatura (33-37).

El metaanálisis de datos actualizados de quimioterapia adyuvante en cáncer gástrico resecado (con un total de 23 RCT, que incluye los últimos estudios posteriores a 2001, con 4.919 pacientes) evidenció beneficios estadísticamente significativos en la supervivencia global (RR 0,85 95% CI, 0,8-0,9 con  $p = 0,00001$ ), con un NNT 14; en la supervivencia libre de enfermedad (RR 0,88 95% CI, 0,77-0,99 con  $p = 0,04$ ) con NNT 13; en la disminución de las recaídas (42% *vs.* 32%) (RR 0,78; 95% CI, 0,71-0,86), con NNT 11. Los beneficios obtenidos fueron independientes del estado nodal, de la invasión tumoral, de los regímenes de dupletas o tripletas, y de que tuvieran o no antracíclico (38).

Un estudio fase III con 1.059 pacientes con cáncer gástrico resecado con disección D2, en estadios II y III, donde se comparó adyuvancia con 12 meses de S1 *vs.* observación, evidenció mejoría en la supervivencia global a 3 años, con S1 81% *vs.* 70% (HR 0,68, 95% CI 0,52-0,87, con  $p = 0,003$ ); el 27% no completaron los 12 meses, por efectos adversos (39).

En su más reciente versión, las guías internacionales NCCN y ESMO recomiendan la quimioterapia adyuvante en el contexto del manejo perioperatorio, según el esquema MAGIC con ECF (29,30).

#### *Quimioterapia neoadyuvante*

La quimioterapia neoadyuvante en cáncer gástrico resecable no ha mostrado beneficios en tasas de resecabilidad, ni en cuanto a la supervivencia.

- Una revisión sistemática de Cochrane (2007) con 4 estudios concluyó que no hay evidencia de beneficio con QT neoadyuvante en SG, con muertes del 42,4% *vs.* 37,9% (OR 1,05 95% CI, 0,73-1,50), ni tasas de cirugía R0 (OR 0,96 95% IC, 0,51-1,83) (40).

- En un metaanálisis por Ai Zeheng (2008) en Cochrane, con 5 estudios y 838 pacientes, la quimioterapia neoadyuvante en cáncer gástrico no mostró beneficios en la tasa de resección (OR 1,09; 0,67-1,77), ni en la tasa de curación (OR 1,25; 0,85-1,84) ni en SG a 5 años (OR1, 13; 0,83-1,53) (41).

### Quimiorradioterapia neoadyuvante

La quimiorradioterapia neoadyuvante en cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica local avanzado es considerada aún experimental, pese a sus beneficios teóricos de mayor tolerabilidad y su mayor posibilidad de resección quirúrgica: presenta un solo estudio en fase III, comparado con quimioterapia neoadyuvante sin beneficios (42). En las guías NCCN es recomendación categoría 2B, y en las de ESMO es IIIC (29,30).

Los pacientes que son resecables, pero no son operables por su condición son manejados con quimiorradioterapia concomitante basada en fluoropirimidinas, o con quimioterapia.

### 2. Enfermedad irresecable

Los pacientes con enfermedad locoregional considerados mediante los estudios de estadificación clínicos y quirúrgicos como irresecables son manejados con intención paliativa, según su condición general, con quimioterapia sola o quimiorradioterapia primaria, considerando que, según el criterio que dio la irresecabilidad y la respuesta al manejo primario, se pueda ofrecer, según los estudios de revaloración, la resección quirúrgica, con base en un estudio de fase II con régimen PELF que evidenció conversión a resecabilidad en el 14% de los casos (43), y otro estudio con régi-

**Tabla 4.** Tratamientos complementarios a la cirugía (pre-, peri- y postoperatorio)

Evidencia	TTO	SVG	SVLR
MAGIC (27) (503 pacientes)	ECF NEO X 3 - CX ADY X 3	A 5a 36% - HR 0,75 (0,60 - 0,93) - p = 0,009	A 5a 30% - HR 0,66 (0,53 - 0,1)- p = 0,001
FFCD 9703 (28) (222 pacientes)	CF NEO X 2- 3 - CX ADY X 1 - 4	A 5a 38% - HR 0,69 (0,50 - 0,95) - p = 0,02	A 5a 34% - HR 0,65 (0,48 - 0,89) - p = 0,003
Mac Donald (31) (556 pacientes)	QT/RT (5FU - LCV) adyuvante	A 3a 50% - HR 1,35 (1,09 - 1,66) - p = 0,003	A 3a 48% - HR 1,52 (1,23 - 1,86) - p = 0,001
<b>QT adyuvante</b>			
Metaanálisis (33) Earle - EJC 1999	QT adyuvante (13 RCT-1.990 pacientes)	HR 0,8 (0,66 - 0,97)	NR
Metaanálisis (34) Mari - AO 2000	QT adyuvante (20 RCT - 3.658 pacientes)	HR 0,82 (0,75 - 0,98) p = 0,001	NR
Metaanálisis (35) Panzini - Tumori (2002)	QT adyuvante (17 RCT - 3.118 pacientes)	HR 0,72 (0,62 - 0,84)	NR
Metaanálisis (36) Hu JK - WJG (2002)	QT adyuvante (14 RCT - 4.543 pacientes)	HR 0,56 (0,4 - 0,79)	NR
Metaanálisis (37) Janunger- EJS (2005)	QT adyuvante (21 RCT)	HR 0,84 (0,74 - 0,96)	NR
Metaanálisis (38) T. S. Liu EJSO (2008)	QT adyuvante (23 RCT - 4.919 pacientes)	HR 0,85 (0,8 - 0,9) p= 0,00001	HR 0,88 (0,77 - 0,87) p= 0,04
RCT fase III (39) (1.059 pacientes)	S1 vs. observación adyuvante	A 3a 81% vs 70% HR 0,68 (0,5 - 0,8) - p = 0,003	NR
<b>QT neoadyuvante</b>			
Revisión sistemática Cochrane (41)	QT neoadyuvante (total 4 RCT)	SV/5 a 42% vs 37% HR 1,0 (0,73 - 1,50)	NR
Metaanálisis Cochrane (42)	QT neoadyuvante (5 RCT - 1.990 pacientes)	SUPERVIVENCIA / 5a HR 1,13 (0,83 - 1,53)	NR

NR: no reportado

men FEMTXP que logró tasas de resecabilidad del 42% (44).

En este contexto no hay un régimen de manejo estándar, considerando esquemas aceptables con la combinación de tres fármacos, como ECF o DCF.

### 3. Enfermedad avanzada metastásica

#### *E-quimioterapia sistémica*

En principio, en todos los pacientes con cáncer gástrico metastásico se debe considerar el manejo con quimioterapia sistémica con intención paliativa, pues la literatura evidencia mejoría en la supervivencia y la calidad de vida, comparada con un mejor cuidado paliativo (Tabla 5).

- El estudio fase III del V325 Study Group comparó en 457 pacientes el régimen DCF (Docetaxel-Cisplatino-fluoracilo) con CF sin docetaxel, lo cual evidenció que el DCF mejoró la supervivencia media: 8,6 vs. 9,2 meses (HR 1,29; 95% CI, 1,0-1,6; p = 0,02), con reducción del riesgo relativo del 23%, con aumento del tiempo a la progresión 3,7 vs. 5,6 meses (HR 1,47; 95% CI, 1,19-1,82; p = 0,001), y con reducción del riesgo del 32%; también se obtuvo beneficio en la calidad de vida, pero a expensas de una mayor toxicidad, dada, principalmente, por neutropenia grado 3-4 del 82% vs. 57%, y neutropenia febril del 29% vs. 12% (45).
- En un metaanálisis con 27 RCT para el análisis se evidenció que la quimioterapia vs. mejor cuidado mejora la supervivencia, con beneficio

de 6 meses (HR 0,39, 95% CI 0,28-0,52 con p = 0,00001) y mejora en la calidad de vida del 69% vs. 47%; también, que los esquemas de combinación vs. mono agente, principalmente con 5-fluoracilo, mejoran la supervivencia, con beneficio de 1 mes (HR 0,83, 95% CI 0,74-0,93, con p = 0,001), sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a toxicidad y mortalidad; que los esquemas de 3 fármacos que incluyen cisplatino-5fu y antracíclicos vs. cisplatino y 5 fluoracilo mejoran la supervivencia, con beneficio de 2 meses (HR 0,77, 95% CI 0,62-0,95, con p = 0,02), y vs. antracíclico y 5 fluoracilo mejoran la supervivencia, con beneficio de 1 mes (HR 0,83, 95% CI 0,76-0,91, con p = 0,0001); que los regímenes con ECF que incluyen 5 fluoracilo en infusión vs. esquemas con bolos son menos tóxicos; que no hay diferencia en cuanto a la efectividad en la supervivencia global entre el régimen de cisplatino y el de 5 fluoracilo vs. irinotecan y 5 fluoracilo (HR 0,88, 95% CI 0,73-1,06, con p = 0,19) (46).

- REAL-2 es un estudio fase III que valoró y demostró la no inferioridad del oxaliplatino vs. cisplatino, y la de capecitabina vs. 5 fluoracilo en supervivencia global, así como la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer esofagogástrico avanzado como primera línea; y, aun más, el esquema EOX vs. ECF evidenció una mejor supervivencia global con beneficio de 1,3 meses a 1 año: 46% vs. 37% (HR 0,80 0,66-0,97, p=0,02). (47).

**Tabla 5:** Estudios valorando tratamiento sistémico con intención paliativa

Evidencia	Manejo	Respuesta	SVM (meses)
<b>RCT - fase III (45) V325 Study Group</b>	<b>DCF vs. CF</b>	<b>37% vs. 25%</b>	<b>9,2 vs. 8,6</b>
<b>Metaanálisis (46)</b>	<b>QT vs. UCP</b>	NR	HR 0,39 (0,28 - 0,52) - p = 0,001
	<b>POLI QT vs. MONO QT</b>	NR	HR 0,83 (0,74 - 0,93) - p = 0,001
	<b>CFA vs. CF</b>	NR	HR 0,77 (0,62 - 0,95) - p = 0,002
	<b>CFA vs. AF</b>	NR	HR 0,83 (0,76 - 0,91) - p = 0,001
	<b>IRINOTECAN Si vs No</b>	NR	HR 0,88 (0,76 - 1,06) - p = 0,1
<b>RCT - fase III (47) REAL - 2</b>	<b>ECF /ECX /EOX/ EOF</b>	<b>40/46/48/42%</b>	<b>9,9 vs. 9,9 vs. 11 vs. 9,3</b>
	<b>EOX vs. ECF</b>	<b>48% vs. 41%</b>	<b>11,2 vs. 9,9 (HR 0,8/ES)</b>
<b>RCT - fase III (48) SPIRIT</b>	<b>C/S1 vs. S1</b>	<b>54% vs. 34%</b>	<b>13 vs. 11</b>
<b>RCT - fase III (49) TOGA</b>	<b>CF/T vs. CF</b>	NR	<b>13,8 vs. 11,1</b>
<b>RCT - fase III (50)</b>	<b>ECF vs. FAMTX</b>	<b>45% vs. 21%</b>	<b>8,9 vs. 5,7</b>
<b>RCT - fase III (51)</b>	<b>CF vs. 5FU</b>	<b>34% vs. 11%</b>	<b>7,3 vs. 7,1</b>
<b>RCT - fase III (52)</b>	<b>5FU/MITO vs. 5FU</b>	<b>19% vs. 13%</b>	<b>5,3 vs. 6,3</b>

**Abreviaturas:** F: Fluoracilo; C: Cisplatino; E: Epirrubicina; C: Cisplatino; F: Fluoracilo; MTX: Metotrexate; L: Leucovorin; O: Oxaliplatino; p: Cisplatino; X: Capecitabina; A: Antraciclina; T: trastuzumab; ES: estadísticamente significativo.

- SPIRITS en un estudio fase III con 305 pacientes, donde se evidenció que la combinación de cisplatino y S1 comparado a S1 mejoró la SVG media 13 *vs.* 11 meses (HR 0,77; 95% CI 0,61-0,98;  $p=0,04$ ), y la SVLE media 6 *vs.* 4 meses ( $p<0,0001$ ), mayor respuesta global (54% *vs.* 34%), y, además, mayor toxicidad grado 3-4 (48). En un estudio fase III el cisplatino/S1 no fue superior a CF.
- TOGA es un estudio fase III de pacientes con cáncer gástrico metastásico que sobreexpresan el HER-2, lo cual se encuentra en el 20% de los pacientes con cánceres predominantemente proximales en la unión gastroesofágica, donde se valoró en primera línea el régimen considerado estándar CF con o sin trastuzumab, y donde se evidenció estadísticamente una mejoría en la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global 13,8 *vs.* 11,1, con una ganancia de 2,7 meses (HR 0,74, 95% CI 0,60-0,91;  $p=0,0048$ ) (49).

## Conclusión

La mejor opción para el manejo curativo de estos pacientes es la resección quirúrgica del tumor primario, con un adecuado vaciamiento ganglionar, complementado con quimioterapia perioperatoria o quimiorradioterapia adyuvante. Para esto se necesita a pacientes con enfermedad técnicamente resecable y con buen estado general, lo que hace determinante la necesidad de hacer diagnósticos en estadios tempranos.

## Referencias

1. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). Globocan 2008: Cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Lyon: IARC; 2008.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
3. Pardo Ramos C, Cendales Duarte R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002 -2006. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2010.
4. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al. *Abeloff's clinical oncology.* 4a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2008.
5. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, et al. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology.* 1982;82:228-31.
6. Kurtz RC, Sherlock P. The diagnosis of gastric cancer. *Semin Oncol.* 1985;12:11-8.
7. Low VH, Levine MS, Rubesin SE, et al. Diagnosis of gastric carcinoma: sensitivity of double-contrast barium studies. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:329-34.
8. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71:127-64.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editores. *AJCC cancer staging manual.* 7a ed. New York: Springer; 2010.
10. Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31:513-29.
11. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:2107-16.
12. Adachi Y, Sakino I, Matsumata T, et al. Preoperative assessment of advanced gastric carcinoma using computed tomography. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:872-5.
13. Paramo JC, Gómez G. Dynamic CT in the preoperative evaluation of patients with gastric cancer: correlation with surgical findings and pathology. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:379-84.
14. Fukuya T, Honda H, Hayashi T, et al. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology.* 1995;197:705-11.
15. Tschmelitsch J, Weiser MR, Karpeh MS. Modern staging in gastric cancer. *Surg Oncol.* 2000;9:23-30.
16. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:288-95.
17. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer.* 2005;103:2383-90.
18. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:43-7.
19. Stell DA, Carter CR, Stewart I, et al. Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. *Br J Surg.* 1996;83:1260-2.
20. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, et al. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1997;225:262-7.
21. Sarela AI, Leftkowitz R, Brennan MF, et al. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg.* 2006;191:134-8.
22. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg.* 1997;226:613-20.
23. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg.* 1999;230:170-8.
24. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer.* 1999;79:1522-30.

25. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:908-14.
26. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg*. 2006;93:559-63.
27. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
28. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007;25:4510.
29. Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, et al. Gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:378-409.
30. Okines A, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21:v50-4.
31. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345:725-30.
32. Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1279-85.
33. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer*. 1999;35:1059-64.
34. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol*. 2000;11:837-43.
35. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori*. 2002;88:21-7.
36. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2002;8:1023-8.
37. Janunger KG, Hafström L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg*. 2002;168:597-608.
38. Liu TS, Wang Y, Chen SY, et al. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:1208-16.
39. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357:1810-20.
40. Wu AW, Xu GW, Wang HY, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD005047.
41. He LF, Yang KH, Tian JH, et al. [Meta-analysis of clinical effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer]. *Ai Zheng*. 2008;27:407-12. Chinese.
42. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27:851-6.
43. Gallardo-Rincón D, Oñate-Ocaña LF, Calderillo-Ruiz G. Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:45-50.
44. Yano M, Shiozaki H, Inoue M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by salvage surgery: effect on survival of patients with primary noncurative gastric cancer. *World J Surg*. 2002;26:1155-9.
45. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4991-7.
46. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24:2903-9.
47. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36-46.
48. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:215-21.
49. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol*. 2009;27:LBA4509.
50. Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer*. 1999;80:269-72.
51. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol*. 2003;21:54-9.
52. Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, et al. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophagogastric cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:1568-75.