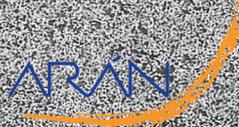
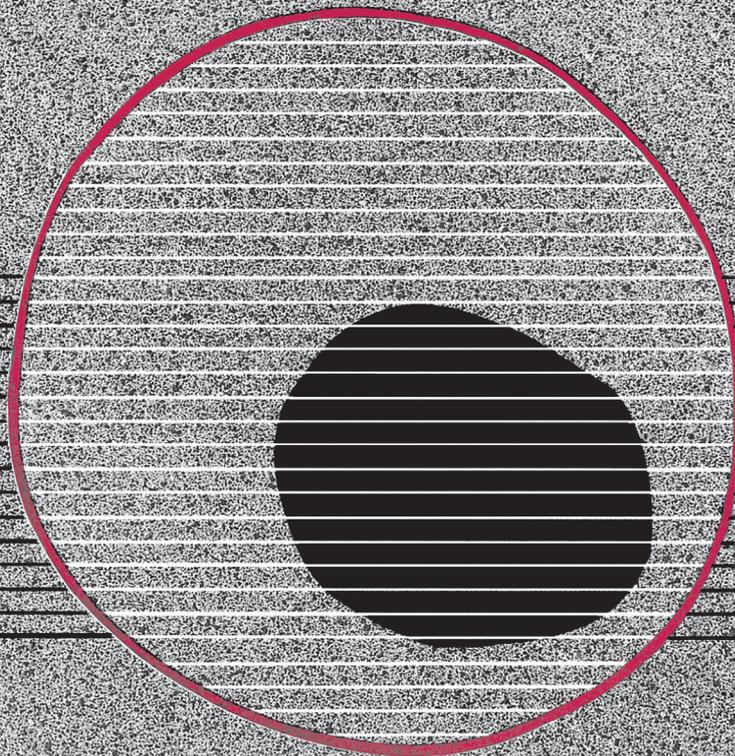


revisiones en

CANCER

CÁNCER GÁSTRICO

VOL. 19, NÚM. 5, 2005



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 19

NÚM. 5

Historia natural y estudios de extensión del cáncer gástrico A. Jiménez Lacave, P. Jiménez Fonseca, M. Luque Cabal	213
Variables condicionantes de la supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico R. Calpena, I. Oliver, J. Lacueva, D. Costa, A. Compañ, J. Del Fresno, A. Arroyo, A. Fernández, M. Díez, M. T. Pérez-Vázquez, J. Medrano	222
Tratamientos adyuvantes en cáncer gástrico J. J. Grau De Castro, R. Palmero Sánchez	230
Progresos en la quimioterapia del cáncer gástrico: protocolos de tercera generación J. Wils	238
El tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado A. Cervantes Ruipérez, I. Chirivella González, E. Rodríguez Braun	244

Historia natural y estudios de extensión del cáncer gástrico

A. JIMÉNEZ LACAWE, P. JIMÉNEZ FONSECA, M. LUQUE CABAL

Servicio de Oncología Médica. Hospital Central de Asturias. Oviedo

RESUMEN

El carcinoma de estómago no aparece "de novo". Al menos en el tipo intestinal hay una transformación progresiva desde la mucosa normal hasta displasia y posteriormente cáncer invasivo. Este artículo revisa los cambios moleculares asociados con los diferentes subtipos de cáncer gástrico y con el estadio tumoral. Una vez que el tumor se ha diseminado, si el enfermo no recibe quimioterapia, la mediana de la supervivencia (MS) es 3-4 meses; al año la supervivencia es del 10%; a los 2 años es del 5% y a los 5 años es del 2%. Los datos correspondientes a los enfermos que reciben quimioterapia son: MS 9-11 meses, al año 30-40%, y a los 2 años un 10%. Después de 3 años la supervivencia es similar en ambos grupos. Los estudios de extensión estándar en enfermos operables son: historia clínica, exploración, bioquímica y pruebas de función hepática, hemograma, CEA, CA 19.9, biopsia endoscópica, radiografía de tórax y escáner abdominal. La laparoscopia se recomienda en casos T3, T4 y linitis plástica.

PALABRAS CLAVE: Estudios de extensión. Estadificación. Historia natural. Histopatogénesis.

ABSTRACT

Gastric cancer does not arise "de novo" from normal epithelium. At least in the intestinal type, there is progressive transformation from normal mucosa to dysplasia and ultimately, invasive cancer. This article reviews the molecular changes associated with, gastric cancer subtypes, and tumour stage. Once the tumour has disseminated, if the patient does not undergo chemotherapy, median survival time (MST) is 3-4 months; at 1 year the survival rate is 10%; at 2 years, it is 5%, and at 5 years it is 2%. The corresponding figures for patients receiving chemotherapy are: MST 9-11 months, 1 year 30-40%, 2 years 10%. After 3 years survival rates are similar in both groups. Standard preoperative work-up in patients with operable disease includes: clinical history, physical examination, biochemistry including liver function, blood count, CEA and CA 19.9, endoscopic biopsy, chest x-ray and abdominal CT scan. Laparoscopy is recommended in cases of T3, T4 and linitis plastica.

KEY WORDS: Work-up. Staging. Natural history. Histopathogenesis.

INICIO Y DESARROLLO DEL CARCINOMA DE ESTÓMAGO

HISTOPATOGÉNESIS

El carcinoma de estómago no se desarrolla bruscamente. Al menos en el carcinoma gástrico de tipo intestinal se producen una serie de cambios sucesivos en la mucosa gástrica, que culminan en una transformación neoplásica maligna definitiva. Recientemente, se ha demostrado que el desarrollo de este subtipo de carcinoma se inicia con la transformación de la mucosa normal

del estómago, en una mucosa que se asemeja al epitelio intestinal (metaplasia intestinal). La presencia de metaplasia incrementa el riesgo de carcinoma de estómago en relación directa con la extensión del área afectada (1).

En 1975, Pelayo Correa y cols. propusieron la primera hipótesis sobre la carcinogénesis gástrica, basándose en la interacción de múltiples irritantes exógenos (sobrecrecimiento bacteriano que origina un incremento de la síntesis de nitritos, dietas ricas en nitratos, secreción ácida), que podría dar lugar a mutaciones en el

ADN y que sería la base de la transformación morfológica que ocurre en la mucosa del estómago (2). No existe un modelo muy preciso para explicar la histopatogénesis del carcinoma de tipo difuso. En 1992, este autor propuso un modelo de desarrollo del carcinoma de estómago de tipo intestinal en los siguientes pasos: gastritis superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma (3). Existe, hoy en día, un acuerdo para definir la displasia como un cambio neoplásico, no invasivo, que ocurre en la mucosa gástrica y que se piensa que es el precursor inmediato del carcinoma invasivo. Cuando el grado de displasia es bajo generalmente no progresa hacia tumor maligno, o lo hace lentamente. Sin embargo, ante una displasia de alto grado, en un 60% de los casos hay un carcinoma concomitante. Por ese motivo, cuando a un enfermo se le diagnostica de una displasia de alto grado, hay que hacer más cortes seriados en la pieza de biopsia para descartar la presencia de un carcinoma *in situ*; y, si no lo hubiese, habría que vigilar muy estrechamente al enfermo, ya que en el 25% de los casos aparece un cáncer en los 15 meses siguientes (4).

En relación con los cambios moleculares que se producen en cada etapa, se sabe que las mutaciones en el gen supresor de tumores p53, APC o en el oncogen K-ras suelen ocurrir en estadios iniciales de la transformación maligna; mientras que la sobreexpresión de factores de crecimiento, de los oncogenes *C-met* y *K-sam* y la pérdida de las moléculas de adhesión mediadas por la E-cadherina y CD44, son características del cáncer gástrico de tipo difuso y del cáncer de estómago avanzado (5) (Fig. 1).

CARCINOMA DE ESTÓMAGO INICIAL

Gracias a la introducción de la gastroscopia en los programas de diagnóstico precoz del carcinoma de estómago en Japón, se llegaron a diagnosticar tumores que sólo afectaban a la zona más superficial del estómago, creando así un nuevo término: "*early gastric cancer*". La Sociedad Japonesa de Endoscopia definió el carcinoma gástrico inicial como un cáncer en el que las células tumorales infiltran solamente la mucosa o mucosa y submucosa, independientemente de que haya o no afectación de ganglios linfáticos (6). El carcinoma de estómago inicial no constituye un tipo especial de carcinoma de estómago, sino que se trata de un tumor diagnosticado en una etapa inicial de su desarrollo, y que por haber sido diagnosticado más precozmente, tiene mejor pronóstico.

Desde los primeros años de reconocimiento del carcinoma gástrico inicial, se identificaron mediante gastroscopia unas variantes morfológicas que permitieron clasificar el carcinoma gástrico inicial en tres tipos (7):

1. *Tipo I, polipóideo o vegetante*: el tumor protuye sobre la superficie mucosa más de 0,5 cm de altura.

2. *Tipo II, superficial*:

—II A, *superficial elevado*: elevación plana inferior a 0,5 cm de altura.

—II B, *superficial plano*: mínima o nula alteración de la altura de la mucosa.

—II C, *superficial deprimido*: mínima depresión y erosión de la mucosa.

3. *Tipo III, escavado*: depresión prominente con ulceración.

Los enfermos gastrectomizados en esta etapa inicial del desarrollo del tumor, tienen una supervivencia a los 5 años de un 70-90%, según sean las experiencias europeas, americanas o japonesas. La diferencia en la supervivencia entre las casuísticas en algunas ocasiones es importante; y podría explicarse por un incorrecto diagnóstico inicial, como se desprende del estudio de la Sociedad Británica de Gastroenterología (8). En este estudio se examinaron los casos inicialmente diagnosticados como carcinoma gástrico inicial por un panel de tres patólogos, y se observó que en el 23,8% de los casos se trataba en realidad de estadios más avanzados. La supervivencia a los 5 años de los casos etiquetados definitivamente como carcinoma de estómago inicial sobrepasaba el 90%, mientras que la supervivencia de los que finalmente fueron etiquetados como más avanzados no llegaba al 75%.

La mayor utilización de las técnicas de gastroscopia en occidente que se fueron indicando por diferentes razones [ser un país de elevado riesgo, tener antecedentes de carcinoma gástrico familiar, colonización de mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*, presentar lesiones premalignas (metaplasia intestinal, poliposis, gastritis de Menetrier, anemia perniciosa), o por tener clínica sugestiva de patología gástrica], ha permitido el diagnóstico precoz de este tumor y ha elevado el porcentaje de enfermos diagnosticados de carcinoma de estómago inicial. Por este motivo, se ha pasado de una incidencia de 1% de todos los carcinomas epiteliales de estómago, antes de introducir esta técnica, hasta llegar a un 10-16% cuando esta se realiza. Así mismo, en Japón, se están diagnosticando cada vez más casos de carcinoma gástrico inicial, llegando en algunas casuísticas al 30-50%.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Cuando utilizamos el término cáncer gástrico en esta monografía, nos referimos exclusivamente al adenocarcinoma de estómago, que constituye el 95% de todos los tumores malignos del estómago. Se propone para la clasificación del adenocarcinoma gástrico la que estableció la WHO (*World Health Organization*) en 2000 (9):

—Adenocarcinoma:

- Adenocarcinoma papilar.
- Adenocarcinoma tubular.
- Adenocarcinoma mucinoso (componente mucinoso mayor al 50%).
- Carcinoma de células en anillo de sello (componente de células en anillo de sello mayor al 50%).

Dentro de la clasificación de la WHO también se incluye el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de célula pequeña, el carcinoma adenoescamoso y el carcinoma indiferenciado. Estos tumores aunque son de origen endodérmico hay que considerarlos como entida-

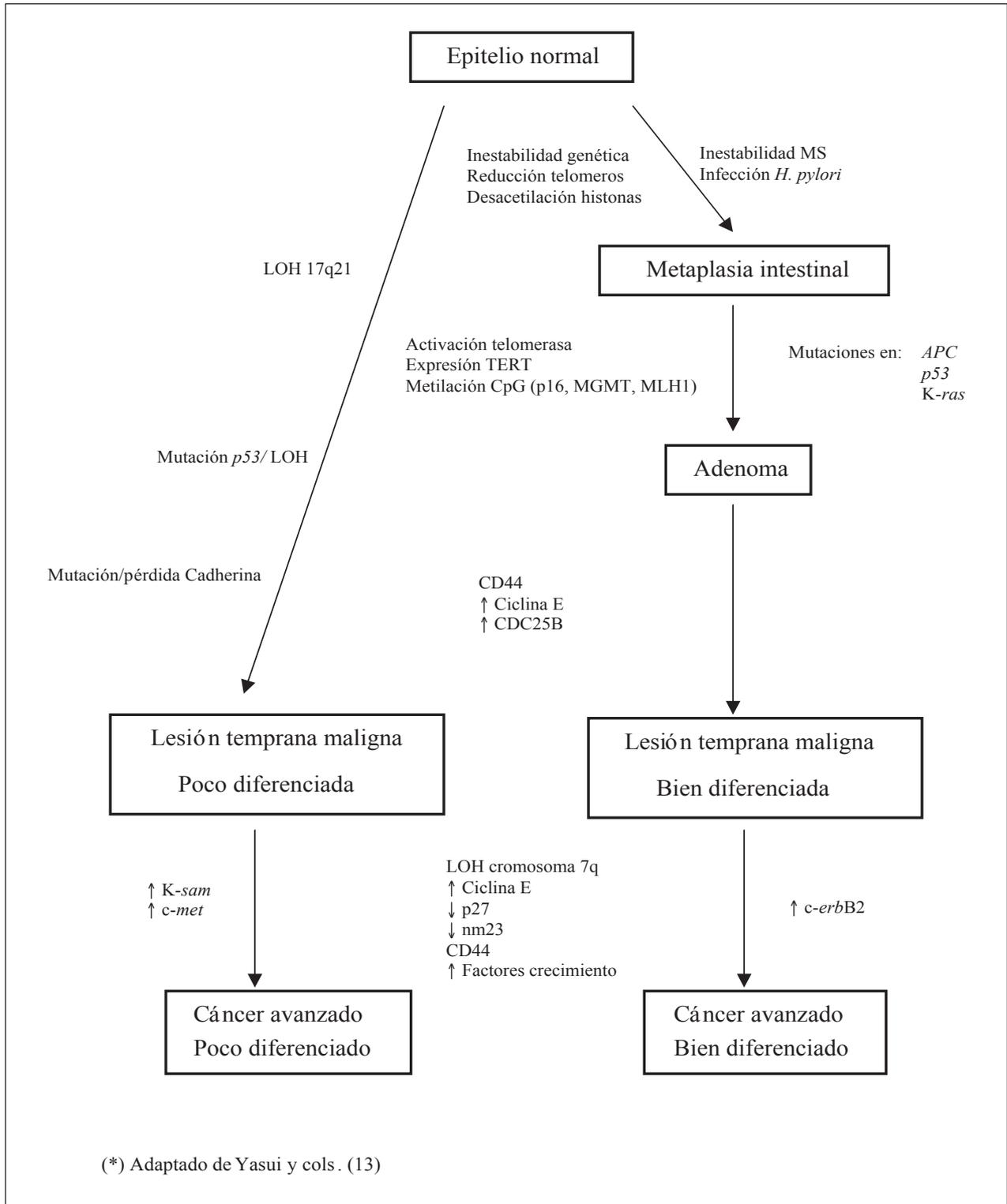


Fig. 1. Alteraciones genéticas y epigenéticas en el desarrollo del cáncer de estómago.

des aparte del adenocarcinoma ya que tienen un comportamiento y un tratamiento diferente, salvo el indiferenciado cuando por inmunohistoquímica se descarta linfoma y otras variantes anatomopatológicas diferentes al carcinoma de estómago poco diferenciado.

Mientras que la clasificación de la OMS refleja la heterogeneidad morfológica de los adenocarcinoma del tracto digestivo alto, la de Lauren distingue dos entidades con diferencias etiológicas y epidemiológicas: tipo intestinal y tipo difuso.

1. *Carcinoma de tipo intestinal*: denominado así porque su apariencia microscópica es similar al adenocarcinoma colorrectal con patrón de crecimiento glandular con zonas papilares y bien diferenciado. Es el tipo anatomopatológico más frecuente en las zonas de alta incidencia de carcinoma gástrico y está disminuyendo en todo el mundo en relación con menor exposición a factores ambientales como *Helicobacter pylori* o nitratos de la dieta, cambio de la conservación de los alimentos, etc.

2. *Carcinoma de tipo difuso*: se caracteriza por tener una escasa cohesión intercelular, por tener una predilección por invadir la submucosa y por hacer diseminación a distancia precozmente. Permanece estable en casi todo el mundo y en algunos países se está incrementando la incidencia, sin conocerse bien los factores etiológicos asociados. Se trata de un tumor con alto índice de proliferación y de aneuploidía.

VÍAS DE DISEMINACIÓN

Clásicamente se distinguen 5 vías de diseminación: 1) por continuidad; 2) por contigüidad; 3) por vía linfática; 4) por vía hematogena; y 5) por diseminación peritoneal.

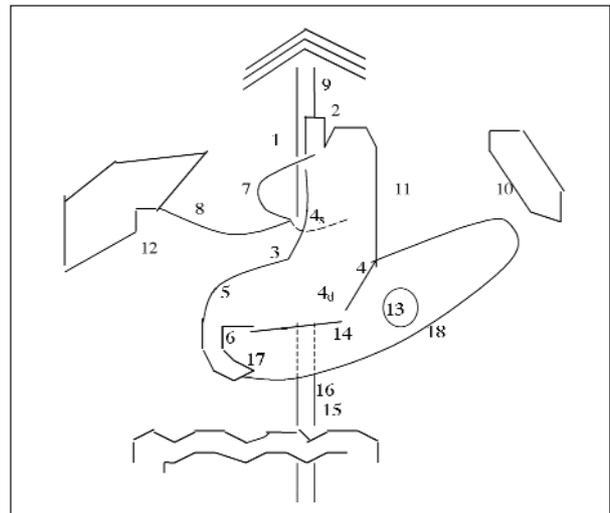
1. *Por continuidad*: una vez iniciado el carcinoma de estómago en la mucosa, se extiende por la pared interna del estómago con un patrón de crecimiento variable e independiente de la forma que tenga de diseminar a distancia.

Algunos tumores tienden a crecer por la mucosa y submucosa del estómago, originando una gran diseminación por la superficie interna, respetando las capas más profundas (muscular y serosa) denominándose a este tipo "carcinoma de extensión superficial". Otros tumores presentan poco crecimiento en la mucosa, extendiéndose en gran parte por la submucosa en dirección oral. Existe un tipo anatómico-clínico clásico denominado "linitis plástica", que tiene como característica fundamental la diseminación del tumor de forma muy selectiva por la submucosa, pudiendo invadir en sábana la pared del estómago gracias a los plexos linfáticos de la submucosa produciendo gran desmoplasia en el tejido y, en consecuencia, una gran rigidez de las paredes del estómago, dejando intacta la mucosa. Por ello, en algunas ocasiones, esta variante clínica puede ser muy poco aparente en los estudios radiológicos baritados, pudiendo incluso pasar desapercibido en el examen gastroscópico. Existen enfermos con metástasis de primario desconocido con gastroscopia aparentemente normal, que en la autopsia se pudo demostrar que se trataba de un carcinoma primario de estómago tipo "linitis plástica". El crecimiento del tumor por la pared del estómago puede llegar hasta el comienzo del esófago o hasta el píloro.

2. *Por contigüidad*: una vez que el tumor ha atravesado la pared del estómago, puede penetrar en órganos adyacentes como el páncreas, el bazo, el colon transverso, el hilio hepático, diafragma, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado, vesícula o retroperitoneo (Guía START).

3. *Por vía linfática*: cuando el tumor gástrico está confinado en la mucosa, las posibilidades de que los ganglios estén afectados son muy bajas (4,2%) mientras que si hay afectación de la submucosa las posibilidades son mayores (16,8%) (10). Estudios realizados por microscopía electrónica demuestran que en la mucosa no hay vasos linfáticos, estos se localizan en la parte profunda de la lámina propia y submucosa. Según esta observación, la pequeña proporción de ganglios linfáticos con tumor que se observa en pacientes con carcinoma aparentemente confinado en la mucosa, se debería a la infiltración diminuta del tumor en la submucosa que pasaría desapercibida en el examen histológico ordinario. Sólo secciones seriadas del tumor podrían revelar la infiltración de la lámina propia o la submucosa (10).

El drenaje linfático del carcinoma de estómago a los ganglios viene representado en la figura 2. La distribución de los ganglios linfáticos afectados está claramente relacionada con la localización del tumor primario. Una vez que el tumor llega a la red linfática perigástrica, es



Ganglios linfáticos perigástricos.

1. Grupo linfático cardial derecho.
2. Grupo linfático cardial izquierdo.
3. Grupo linfático a lo largo de la curvatura menor.
4. Grupo linfático a lo largo de la curvatura mayor.
- 4s. (Grupo izquierdo) grupos linfáticos a lo largo de la arteria gastroepiploica izquierda y arterias gástricas cortas.
- 4d. (Grupo derecho) grupos linfáticos a lo largo de la arteria gastroepiploica derecha.
5. Grupo linfático suprapilórico.
6. Grupo linfático infrapilórico.

Ganglios linfáticos extraperigástricos

7. Grupo linfático a lo largo de la arteria gástrica izda.
8. Grupo linfático a lo largo de la arteria hepática común.
9. Grupo linfático alrededor de la arteria celiaca.
10. Grupo linfático en el hilio esplénico.
11. Grupo linfático a lo largo de la arteria esplénica.
12. Grupo linfático en el ligamento hepatoduodenal.
13. Grupo linfático en la parte posterior del páncreas.
14. Grupo linfático en la arteria mesentérica superior.
15. Grupo linfático alrededor de la arteria cólica media.
16. Grupo paraórtico.
17. Grupo superficie anterior de la cabeza del páncreas.
18. Grupo de margen inferior del páncreas.

Fig. 2. Agrupamiento de los ganglios linfáticos alrededor del estómago.

fácil de entender la diseminación a otros ganglios linfáticos distantes del estómago. Como consecuencia de esta diseminación tumoral a los ganglios linfáticos más distales, se explica la presencia en algunos enfermos de adenopatías supraclaviculares izquierdas (nódulos de Virchow), ganglios axilares izquierdos (ganglio de Irish), ganglios periumbilicales, inguinales, etc.

4. *Por vía hematológica:* el carcinoma de estómago se disemina frecuentemente por vía sanguínea y los órganos afectados por esta vía en orden de frecuencia, según diferentes series, son: hígado (34-54%), pulmón (9-22%), pleura (8%), hueso (1-9%), sistema nervioso central (0,2-2%). Se sabe que, al contrario de lo que ocurre en la diseminación por vía linfática, los tumores localizados solamente en la mucosa pueden tener una diseminación a distancia por vía hematológica, aunque no esté afectada la submucosa (10). Ello se debe a la existencia de una red vascular venosa en la mucosa del estómago. Además, hoy en día se conocen dianas moleculares implicadas en la angiogénesis, algunas de las cuales están sobreexpresadas en el cáncer gástrico, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (11). Así mismo, existen cambios moleculares presentes en el carcinoma gástrico que favorecen la diseminación vascular, como la pérdida de la molécula de adhesión E-cadherina, o la sobreexpresión de proteasas que degradan la matriz extracelular como las metaloproteasas MMP-2 y MMP-3 (11-13).

5. *Por diseminación peritoneal:* cuando el carcinoma de estómago alcanza la serosa, puede haber una diseminación de las células tumorales por la cavidad peritoneal. Se han encontrado células tumorales en la cavidad peritoneal en el 48% de los casos en los que el tumor afectaba a la serosa del estómago y sólo entonces (14). A través de este mecanismo se explica la siembra tumoral en el peritoneo, la aparición de masas en la cavidad abdominal, en el ovario (tumor de Krukenberg), en el saco de Douglas pudiendo comprimir el recto y originar un cuadro obstructivo (signo rectal de Blumer), y la ascitis (14).

CAMBIOS MOLECULARES QUE INTERVIENEN EN EL CRECIMIENTO Y DISEMINACIÓN DEL CARCINOMA DE ESTÓMAGO

En estadios localizados dominan los cambios moleculares que afectan a genes supresores de tumores como p53, p27 o p16, bloqueando su función de inhibición del ciclo celular. En estadios avanzados, sin embargo, suele existir una sobreexpresión de oncogenes relacionados con factores de crecimiento como ErbB2, FGF (*fibroblastic growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*), *k-sam*, *c-met* (11-13,15).

Otras alteraciones moleculares presentes en el carcinoma gástrico son: la sobreexpresión de FAS-s que inhibe la apoptosis mediada por la unión FAS-L; de survivina, que inhibe a las proteinasas ejecutoras de la apoptosis, a las caspasas, y al péptido TFF1 o pS2, que en condiciones normales contribuye en la defensa de la

mucosa intestinal, pero que en condiciones neoplásicas estimula la motilidad de células cancerosas. Además, el aumento de la inestabilidad de los microsátélites (MSI-H) por hipermetilación de la región promotora se asocia con el síndrome del carcinoma colorrectal sin poliposis o síndrome de Lynch y con el carcinoma gástrico de tipo intestinal, que se asocia con una menor invasión vascular y linfática y, por lo tanto, tiene mejor pronóstico (11-13,15).

Ciertos polimorfismos en: citoquinas (IL-1 β), inhibidor de la secreción ácida; HLA DQB1*0301; grupo sanguíneo A; MuC-1 son más prevalentes en personas con carcinoma gástrico que en la población general y podrían favorecer el desarrollo de esta neoplasia al exponerse a factores ambientales como la infección por *Helicobacter pylori*. Quizás sea debido al importante papel del mecanismo de escape del control inmune en la génesis del cáncer (11-13,15).

HISTORIA NATURAL

La evolución natural de los enfermos con cáncer de estómago avanzado fue estudiada por Moertel en 1968 (16). Este autor analizó los parámetros clínicos que influyeron en la supervivencia de 307 pacientes diagnosticados de cáncer de estómago irreseccable o metastásico, en una época en la que los enfermos en esta situación sólo podían ser atendidos exclusivamente con tratamiento sintomático (1955-1957). En el seguimiento de los enfermos pudo constatar que sólo un 10% vivió más de un año, un 2% más de 5 años y un 1% más de 10 años (Fig. 3). La mediana de supervivencia global fue de 4 meses. El sexo y la edad fueron parámetros que no tenían influencia en la supervivencia. Sin embargo, el grado de diferenciación celular y el tipo de cirugía realizada sí influyeron en la supervivencia. Al no realizarse un análisis multivariante para identificar cual fue el factor pronóstico más importante, no sabemos cual de ellos fue el más significativo para la supervivencia. En el análisis no indicaron si existían criterios de exclusión por mal estado general, por lo que suponemos que en esta casuística había enfermos muy deteriorados y, aun siendo este factor pronóstico muy importante, no fue analizado en el estudio.

En la década de los 90, se publicaron al menos tres estudios "aleatorizados" para comprobar si la quimioterapia aumentaba la supervivencia en el carcinoma de estómago metastásico en comparación al mejor tratamiento paliativo. La mediana de la supervivencia, en el grupo de enfermos sometidos exclusivamente a tratamiento paliativo, llamativamente en los tres estudios fue de 3 meses (14). La mediana de la supervivencia en el grupo de enfermos tratados con quimioterapia en los tres estudios fue 9, 10 y 12 meses, respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de enfermos tratados con quimioterapia con respecto al grupo no tratado con quimioterapia. Los tres estudios tienen la limitación científica de haber incluido, por razones éticas, pocos enfermos en cada uno de los estudios (14). Es interesante observar que la

mediana de la supervivencia de los grupos control (los enfermos solamente sometidos a un tratamiento soporte), en los tres estudios, coincide con la mediana de supervivencia que encontró Moertel en su serie previamente comentada (16).

En resumen, podríamos decir que la evolución natural de un enfermo con un carcinoma de estómago estadio IV que no recibe quimioterapia es la siguiente: mediana de supervivencia 3-4 meses, supervivencia al año 10%, a los 2 años 5% y a los 5 años 2% (11,16). Aplicando esta forma de expresar el pronóstico a los enfermos con carcinoma de estómago en estadio IV pero tratados con quimioterapia, podríamos decir que la mediana de supervivencia que se consigue es alrededor de 9-10 meses (con un límite entre 7 y 11 meses en la mayoría de los estudios publicados), la supervivencia al año oscila entre un 30 y un 40% según las casuísticas, a los 2 años alrededor de un 10% y a partir de los 3 años las curvas de supervivencia de los enfermos tratados o no con citostáticos son prácticamente superponibles (11) (Fig. 3).

La muerte de estos enfermos suele deberse a problemas mecánicos originados por el tumor en el abdomen, infecciones pulmonares y/o urinarias, peritonitis, accidentes cerebrovasculares, hemorragias digestivas, insuficiencia hepática y renal, problemas cardio-respiratorios y alteraciones metabólicas (17).

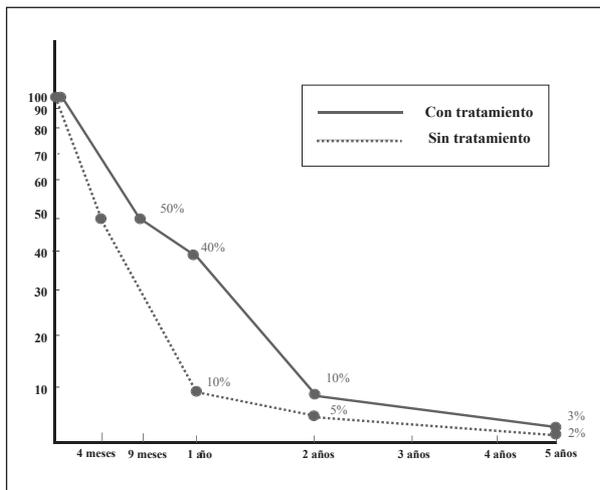


Fig. 3. Supervivencia de los enfermos con cáncer de estómago diseminado.

ESTUDIOS DE EXTENSIÓN

CLASIFICACIÓN DE CÁNCER GÁSTRICO POR ESTADIOS (Tablas I y II)

Las decisiones terapéuticas se hacen en referencia a la clasificación de la "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) y la "International Union Against Cancer" (UICC) cuya última actualización corresponde al año 2002. Estas dos clasificaciones han adoptado el mismo sistema en la actualidad (18,19). En dichas clasificaciones el estadio tumoral (T) se determina por la profundidad en

la invasión tumoral de la pared gástrica y la extensión sobre estructuras adyacentes. La relación entre el estadio T y la supervivencia está bien definida. Desde la clasificación TNM de 1997, el estado nodal (N) se basa en el número de ganglios linfáticos afectados. Si existen entre 1 y 6 ganglios afectados se clasifica como pN1, entre 7 y 15 como pN2 y más de 15 como pN3. La extensión de la linfadenectomía puede variar de cirujano a cirujano; en la última clasificación TNM de 2000, se exige que al menos sean resecaos y valorados por el patólogo 15 ganglios. Como el número de ganglios resecaos varía según la radicalidad de la linfadenectomía, comienza a tenerse en cuenta como criterio de evaluación de la categoría N la proporción entre el número de ganglios resecaos y el número de ganglios afectados (18,19) (Tablas I y II).

La última clasificación japonesa del carcinoma gástrico fue publicada en 1998 (20). Esta clasificación es más detallada que la AJCC/UICC y da mayor énfasis en la distinción entre estadio clínico, quirúrgico, patológico y final (prefijos "c" "s" "p" y "f", respectivamente). El estadiaje T es similar al de la AJCC/UICC en la profundidad de la pared y en la extensión a estructuras adyacentes. Sin embargo, el estadiaje nodal (N) se basa en un estudio patológico mucho más riguroso y exhaustivo: distingue 18 estaciones nodales y 4 estadios N dependiendo de su relación con el tumor primario y la localización anatómica (Fig. 2). Los ganglios perigástricos (estaciones 1 a 6) se consideran grupo I. Los ganglios situados a lo largo de la arteria gástrica izquierda proximal (estación 7), arteria hepática común (estación 8), ganglio celiaco (estación 9) y arteria esplénica (estación 11) se definen como grupo II. Los ganglios paraórticos (estación 16) se definen como el grupo III. La presencia o ausencia de invasión tumoral patológica en cada grupo ganglionar se refiere con el estadio N: N1 (metástasis en el grupo 1); N2 (metástasis en el grupo 2) y N3 (metástasis en el grupo 3). Pero a su vez, según la localización de N en relación a la localización del primario, podría cambiar el estadio N (20.)

El sistema de clasificación R indica la cantidad de enfermedad residual tras la resección tumoral y las tres clasificaciones recomiendan hacerlo (AJCC, UICC y la clasificación japonesa) (18-20). R₀ indica que no hay enfermedad residual, R₁ indica que hay enfermedad residual microscópica y R₂ enfermedad residual macroscópica.

ESTUDIOS PREOPERATORIOS

Durante estos últimos años, se ha desarrollado un gran número de técnicas, tanto analíticas como radiológicas, para los estudios de extensión de las neoplasias malignas. Concretamente en el estudio del carcinoma gástrico, se plantea la posibilidad de realizar tomografía axial computerizada (TAC), resonancia nuclear magnética (RNM), tomografía por emisión de positrones (TEP), ecografía, laparoscopia, gastroscopia y múltiples estudios bioquímicos y marcadores tumorales. Ante esta profusión de pruebas diagnósticas, tiene especial relevancia para el clínico el conocer cuales son los procedimientos estándar que recomiendan las guías elaboradas para este tumor. En este

TABLA I
CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS DEL CÁNCER DE ESTÓMAGO SIGUIENDO EL SISTEMA TNM

<i>Tumor primario (T)</i>	<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>	<i>Metástasis a distancia (M)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • TX: el tumor primario no puede evaluarse • T0: no hay indicación de tumor primario • Tis: carcinoma <i>in situ</i>: tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia • T1: el tumor invade la lámina propia o la submucosa • T2: el tumor invade la muscularis propia o la subserosa¹ • T2a: el tumor invade la muscularis propia • T2b: el tumor invade la subserosa • T3: el tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes^{2,3} • T4: 3l tumor invade las estructuras adyacentes^{2,3} <p>¹[Nota: Un tumor puede penetrar la muscularis propia con extensión a los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos o al epiplón mayor o menor sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor se clasifica T2. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o los epiplones, el tumor debe ser clasificado como T3]</p> <p>²[Nota: Las estructuras adyacentes del estómago incluyen el bazo, el colon transversal, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón, el intestino delgado y el retroperitoneo]</p> <p>³[Nota: La extensión intramural al duodeno o al esófago se clasifica por la profundidad de la mayor invasión en cualquiera de estos sitios, incluso el estómago]</p>	<p>Los ganglios linfáticos regionales comprenden los ganglios perigástricos, los cuales se encuentran alrededor de las curvaturas mayor y menor, y los ganglios localizados alrededor al lado izquierdo de la arteria gástrica, de la hepática común, de la esplénica y de la celiaca. Para la pN, un espécimen de linfadenectomía regional ordinariamente constaría de al menos 15 ganglios linfáticos. El compromiso de otros ganglios linfáticos intraabdominales, como los hepatoduodenales, retropancreáticos, mesentéricos y paraaórticos se clasifica como metástasis a distancia (M1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse • N0: no hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales¹ • N1: metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales • N2: metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales • N3: metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales <p>¹[Nota: Se debe utilizar una designación de pN0 si todos los ganglios linfáticos que se examinaron resultaron negativos, a pesar del número total que se extirpó y examinó]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MX: la metástasis a distancia no puede evaluarse • M0: no hay metástasis a distancia • M1: metástasis a distancia

TABLA II
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC

<i>Estadio 0</i>	<i>Estadio II</i>	<i>Estadio IIIB</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Tis, N0, M0 (carcinoma “<i>in situ</i>”) 	<ul style="list-style-type: none"> • T1, N2, M0 • T2a, N1, M0 • T2b, N1, M0 • T3, N0, M0 	<ul style="list-style-type: none"> • T3, N2, M0
<i>Estadio IA</i>		<i>Estadio IV</i>
<ul style="list-style-type: none"> • T1, N0, M0 		<ul style="list-style-type: none"> • T4, N1, M0 • T4, N2, M0 • T4, N3, M0 • T1, N3, M0 • T2, N3, M0 • T3, N3, M0
<i>Estadio IB</i>	<i>Estadio IIIA</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • T1, N1, M0 • T2a, N0, M0 • T2b, N0, M0 	<ul style="list-style-type: none"> • T2a, N2, M0 • T2b, N2, M0 • T3, N1, M0 • T4, N0, M0 	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier T, cualquier N, M1

capítulo proponemos seguir las recomendaciones propuestas por la guía europea START (“*State of the Art*”) que fue una iniciativa de la Escuela Europea de Oncología. Los procedimientos de estadificación preoperatorios que se recomiendan realizar de forma estándar en los enfermos con un carcinoma de estómago potencialmente resecable, con un grado de evidencia C (según la Guía START, evidencia C significa que el procedimiento se acepta por existir un consenso generalizado), son los que se señalan a continuación (Tabla III).

—*Historia*: además de la realización de la historia clínica clásica, donde hay que hacer constar el comienzo de

los síntomas y la situación actual del enfermo, hay que hacer una anamnesis sobre los posibles antecedentes familiares del síndrome del carcinoma de colon no relacionado con poliposis (síndrome de Lynch), del síndrome Li-fraumeni y antecedentes de otros cánceres.

—*Examen físico*: permite en ocasiones detectar adenopatías bien supraclaviculares o axilares, o en otra localización, que evidencia la diseminación extra-abdominal del tumor y pueden contraindicar una cirugía. Debe realizarse la exploración física del tórax y del abdomen. En la exploración abdominal hay que tener en cuenta la presencia de masas, hepatomegalia o ascitis. En el caso de

TABLA III

ESTUDIOS DE EXTENSIÓN EN EL CANCER GÁSTRICO

Procedimientos estándar

- Historia clínica
- Exploración física
- Analítica: bioquímica (incluyendo pruebas de función hepática) y hemograma
- Marcadores tumorales: CEA y CA 19.9
- Radiografía de tórax
- Escáner abdominal y pélvico
- Gastroscopia más biopsia

En casos T₃, T₄ y linistis plástica

- Laparoscopia (para uso clínico individualizado)

ser mujer hay que descartar masas ováricas, carcinoma de mama u otro tipo de tumor ginecológico.

—*Estudios de laboratorio:* debe realizarse hemograma, glucemia, urea, ácido úrico, creatinina, ionograma, fosfatasa alcalina, TGO, TGP, bilirrubina, LDH, Gamma-GT, proteínas y albúmina. Se considera estándar la realización de marcadores CEA y CA 19.9.

—*Evaluación del estómago:* en el momento actual, la endoscopia es un proceder diagnóstico de elección para el estudio del tumor primario, pues permite la visualización directa del tumor y la toma de biopsia. Este método desplazó en parte al estudio baritado, aunque este último sigue siendo de interés para conocer la movilidad de las paredes del estómago, la existencia de compresión extrínseca y el grado de obstrucción luminal. Debe realizarse un estudio con doble contraste baritado.

—*Radiografía de tórax:* sigue considerándose como un proceder de estudio preoperatorio estándar.

—*Escáner (TAC):* el escáner tiene la ventaja de que puede evaluar el grado de penetración del tumor en la pared gástrica y por lo tanto ayuda a clasificar preoperatoriamente la categoría T. Es más sensible para detectar los tumores grandes (T3 y T4); y sin embargo, tiene menos valor para detectar y evaluar los tumores de estómago en estadios iniciales (21). También sirve para ver si hay afectación de los órganos vecinos, según haya o no tejido graso visible por el escáner entre la pared del estómago y el órgano infiltrado.

Con respecto a la evaluación de los ganglios linfáticos puede servirnos para detectar adenopatías mayores de 1 cm. Pueden existir ganglios linfáticos agrandados en el escáner y no contener tumor (falsos positivos); por lo tanto, el escáner no es un procedimiento definitivo para hacer el diagnóstico diferencial entre adenopatías tumorales o inflamatorias.

Otra de las posibilidades diagnósticas del TAC es poder detectar metástasis en cavidad abdominal, implantes peritoneales, metástasis hepáticas y ascitis. El escáner no es válido para detectar masas inferiores a 1 cm (22). El escáner también puede detectar ascitis. En general las aportaciones que ofrece la realización de un escáner en el estudio preoperatorio de un carcinoma de estómago, sobrepasan las limitaciones que pueden tener según lo comentado previamente, por lo que se recomienda su rea-

lización de forma estándar (22-24).

—*Ecografía endoscópica:* es superior al escáner para determinar el grado de invasión de la pared. La ayuda que aporta la ecografía en la evaluación del grado de penetración es diferenciar si un tumor es T2 o T3. La ecografía endoscópica sirve también para visualizar los ganglios linfáticos regionales (los existentes fundamentalmente alrededor de la pared del estómago). Sin embargo, la limitación de la ecografía endoscópica es que tiene muy poca sensibilidad para detectar metástasis en los ganglios linfáticos alejados de la pared de estómago (25). Esta técnica puede estar limitada en los casos en que existe gran estenosis luminal, ya que puede impedir el paso del eco-endoscopio. Como estos casos suelen ser avanzados, tienen la ventaja de poder ser bien estudiados por el escáner y, por lo tanto, la ecografía endoscópica podría resultar innecesaria. De momento, la realización de una ecografía endoscópica preoperatoria no constituye un proceder estándar.

—*Resonancia nuclear magnética (RNM):* esta técnica no ofrece ninguna ventaja sobre el escáner como estudio de extensión preoperatorio en un enfermo con cáncer de estómago. La única excepción es que ante la sospecha de metástasis hepática, la resonancia nuclear magnética constituye un test confirmatorio (23,24).

—*Tomografía por emisión de positrones (TEP):* es más útil en la detección de recurrencias y en la evaluación de la respuesta a quimioterapia, porque puede diferenciar el tejido fibroso del tejido tumoral; pero, no es recomendable su uso de forma estándar en el estudio preoperatorio del carcinoma de estómago (23,24). A diferencia de otros cánceres como el carcinoma de ovario, esófago o pulmón, las células del carcinoma de estómago tienen poca avidéz para la fluorodeoxiglucosa, que es el metabolito que mide la TEP.

—*Laparoscopia:* es especialmente útil para detectar implantes en la superficie del peritoneo. Se considera que existe entre un 25 y un 30% de implantes peritoneales que se visualizan en la laparoscopia y pasan desapercibidos en el escáner abdominal. Por lo tanto, se podría resumir diciendo que aproximadamente en un tercio de los enfermos que aparentemente tienen enfermedad localizada, se demuestra enfermedad en peritoneo cuando se realiza una laparoscopia (26,27). En una serie publicada recientemente, se estudiaron 100 enfermos con carcinoma de estómago aparentemente localizado. Dentro de los estudios preoperatorios se incluyó de forma sistemática la realización de un escáner helicoidal y de una laparoscopia; y, se pudo constatar que en 21 de los enfermos había implantes peritoneales que no se habían detectado previamente con el escáner. Se dio la particularidad que en todos los casos en los que se detectó diseminación peritoneal eran T3 ó T4 (28).

La laparoscopia también permite obtener lavado peritoneal para estudio citológico; ya que la presencia de citología positiva en liquido peritoneal indica un mal pronóstico. Algunos autores señalan que tiene un pronóstico similar a los enfermos que tienen implantes peritoneales (24).

Como consecuencia de estos datos el NCCN (“National Comprehensive Cancer Network”) ha integrado la laparoscopia como procedimiento de rutina en

el algoritmo diagnóstico del carcinoma de estómago localizado. Por otra parte, la realización de una laparoscopia nos permite la inspección directa del estómago pues de esa forma se puede observar el movimiento de su pared y ayuda de alguna manera a evaluar el estado de penetración del tumor. También permite inspeccionar los ganglios linfáticos y obtener biopsia de varios lugares. La opción de realizar una laparoscopia es más útil en los enfermos con tumores más avanzados, T3, T4 y "linitis plástica" (28). En este subgrupo de enfermos (T3, T4 y "linitis plástica") la guía START propone la laparoscopia como estudio preoperatorio estándar.

—*Ecografía laparoscópica*: esta técnica permite inspeccionar las regiones inaccesibles a la visión directa por laparoscopia y, por lo tanto, puede estudiar con más exactitud las estructuras inferiores del abdomen, las pequeñas metástasis intraparenquimatosas hepáticas y los ganglios perigástricos; sin embargo, en este momento este procedimiento no debe considerarse como estándar

dar ya que no se sabe aún su rentabilidad diagnóstica (29).

—*Estudio del ganglio centinela*: aunque se están realizando estudios para ver la utilidad del ganglio centinela en la estadificación del carcinoma de estómago, actualmente esta técnica debe considerarse como investigacional.

—*Citología del lavado peritoneal*: resulta de interés por todo lo comentado en un párrafo anterior: laparoscopia (24).

CORRESPONDENCIA:

Ángel Jiménez Lacave
Servicio de Oncología Médica
Hospital Central de Asturias
C/ Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo

BIBLIOGRAFÍA

1. Stemmermann GN. Instestinal metaplasia of the stomach. A status report. *Cancer* 1994; 74: 556-64.
2. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process (First American Cancer Society: Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention). *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.
4. Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, Axon AT, Johnston D. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut* 1990; 31: 977-83.
5. Yasui W, Yokozaki H, Fujimoto J, Naka K, Kuniyasu H, Tahara E. Genetic and epigenetic alterations in multistep carcinogenesis of the stomach. *J Gastroenterol* 2000; 35 (Supl. 12): 111-5.
6. Murakami T. Early gastric cancer. *World J Surg* 1979; 3: 685-92.
7. Murakami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr*, 1971. p. 11-53.
8. De Lombal FT, Price AB, Thompson H, Williams GT, Morgan AG, Softley A, et al. The British Society Of Gastroenterology Early Gastric Cancer/Displasia Survey: N Interim Report. *Gut* 1990; 31: 115-20.
9. WHO. World Health Organization. Tumours of the stomach. En: Hamilton SR y Aaltonen LA, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2000. p. 37-68.
10. Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ. Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa: a morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1985; 89: 939-50.
11. Jiménez Lacave A, Vizoso Piñeiro F, Sierra Zapico M. Factores pronóstico en cáncer gástrico. En: González Barón M, et al, eds. Factores pronósticos en oncología (2ª edición). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2005. p. 77-87.
12. Peters PW, Kelsen DP, Powell SM, Tepper JP. Cancer of the stomach. En: De Vita VT, Helman S, Rosemberg SA, eds. *Cancer & Practices of Oncology* (7ª edición). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. p. 912-4.
13. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Iro R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer* 2001; 4: 113-21.
14. Peláez Fernández I, Jiménez Lacave A, Muñoz García I. Historia natural y estudios de extensión del cáncer gástrico. *Rev Cancer* 1996; 10: 19.
15. Sarbia M, Becker KF, Hofler H. Histopathology of the upper gastrointestinal neoplasias. *Semin Oncol* 2004; 31: 465-75.
16. Moertel CG. The natural history of advanced gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 128: 1071-4.
17. Bedikian AY, Chen TT, Khankhanian N, Heilbrun LK, McBride CM, McMurtrey MJ, et al. The natural history of gastric cancer and prognosis factors influencing survival. *J Clin Oncol* 1984; 2: 305-10.
18. Estómago. En: AJCC manual de diagnóstico de extensión del cáncer (clasificación tnm de los tumores malignos) (6ª edición). Barcelona: Ediciones Mayo S.A., 2005. p. 113-20.
19. UICC (International Union Against Cancer) TNM Classification of the malignant tumour. Sobin LH, Wittekind Ch, eds. 6ª edición. New York, 2002.
20. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma (2nd English edition) *Gastric Cancer* 1998; 1:10-24.
21. Tschmetitsch J, Weiser MR, Karpeh MS. Modern staging in gastric cancer. *Surg Oncol* 2000; 9: 23-30.
22. Dusx M, Roeren T, Kuntz C, Richter GM, Kauffmann GW. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 913-22.
23. Abdalla K, Pisters PWT. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 513-29.
24. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 530-41.
25. Akahoskik K, Misawa T, Fujishima H, Chijiwa Y, Marvoka A, Ohkubo A, et al. Preoperative evaluation of gastric cancer by ultrasounds. *Gut* 1991; 32: 479-82.
26. Stell DA, Carter CR, Stewart I, Anderson JR. Prospective comparison of laparoscopy ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1260-2.
27. Conlon KC, Karpeh MS, Jr. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 347-51.
28. Blackshaw RJC, Barry JD, Edwards P, Allison MG, Thomas GV, Lewis WG. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2003; 6: 225-9.
29. Pre-therapeutic laparoscopy staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 1999; 31: 342-7.

VARIABLES CONDICIONANTES DE LA SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO

R. CALPENA, I. OLIVER, J. LACUEVA, D. COSTA, A. COMPAÑ, J. DEL FRESNO, A. ARROYO, A. FERNÁNDEZ, M. DÍEZ, M. T. PÉREZ-VÁZQUEZ, J. MEDRANO

Departamento de Patología y Cirugía. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante

RESUMEN

La incidencia del cáncer gástrico ha ido descendiendo de forma paulatina en los países occidentales durante los últimos años. A pesar de ello, sigue siendo una enfermedad prevalente en nuestro medio. Su tasa de mortalidad muestra una tendencia descendente; sin embargo, continúa siendo la cuarta causa de muerte por cáncer entre varones y la tercera entre mujeres.

Los factores pronósticos sirven para predecir el comportamiento de la neoplasia en cada paciente, así como para estratificarlos en función del riesgo de recidiva, progresión de la enfermedad o supervivencia previsible. Esta información será de utilidad para planificar actuaciones terapéuticas protocolizadas.

El objetivo de esta revisión es la evaluación de los distintos factores que parecen incidir en la supervivencia del cáncer gástrico. Con este fin, hemos realizado una revisión de la bibliografía y un análisis de una serie de pacientes diagnosticados y tratados de cáncer de estómago.

De entre todas las variables pronósticas, se han estudiado las relacionadas con el paciente, con el tumor y con el tratamiento de dicha enfermedad. En este sentido, aquellas relacionadas con el tumor son las que más implicaciones tienen en la supervivencia del paciente. Dentro de estas, además de la importancia que tienen las variables clínico-patológicas, merecen especial atención las relacionadas con la biología celular y molecular.

Además de lo expuesto con anterioridad, no se ha de olvidar que la cirugía es la única terapéutica actual que ofrece la posibilidad de curación. En este sentido, la resección completa tumoral es considerada como un factor pronóstico de vital importancia *per se* e independiente del resto de factores analizados. Por otro lado, la radicalidad de la resección sobre el pronóstico final de la enfermedad, se centra sobre todo en la realización de linfadenectomías ampliadas al segundo nivel más que a la extensión de la resección gástrica, sin olvidar que la situación actual del problema obliga a la realización de nuevos estudios prospectivos aleatorizados sin los defectos de configuración y realización de los ya existentes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Variables pronósticas. Linfadenectomía. Tratamiento quirúrgico.

ABSTRACT

The incidence of gastric cancer has recently dropped down in western countries, although it is still a very prevalent disease. Mortality rate has also declined, nevertheless, it still remains the fourth cause of death in males and the third in females.

Prognosis factors are very useful to foresee the behaviour of the neoplasm in every patient and to divide them up into recurrence risk, progression of the disease or survival rate. These data can then be very useful for planning therapeutic protocols.

The aim of this work is to evaluate the different risk factors that may affect the survival rate for gastric cancer.

Among all these factors, we studied those related to the tumor, to the patient and to the treatment of the disease. In this way, factors related to the tumor are the most implicated ones in survival rates, especially those related to cellular and molecular biology.

*As well as all previously exposed, we must also bear in mind that surgery is the only potentially curative treatment. Thus, complete resection of the tumor must be considered *per se* an independent prognosis factor. Moreover, D2 lymphadenectomies have a bigger influence than the extent of the resection in the final prognosis of the disease. Finally, we must emphasize the need of new randomized studies free from the previous configuration problems of the existing ones.*

KEY WORDS: Gastric cancer. Prognosis factors. Lymphadenectomy. Surgical treatment.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer gástrico ha ido descendiendo de forma paulatina en los países occidentales durante los últimos años. A pesar de ello, sigue siendo una enfermedad prevalente en nuestro medio. Su tasa de mortalidad muestra una tendencia descendente; sin embargo, continúa siendo la cuarta causa de muerte por cáncer entre varones y la tercera entre mujeres (1).

A pesar de los avances introducidos en medios diagnósticos, distintos estudios realizados demuestran que cerca del 60% de los pacientes presenta enfermedad avanzada (estadios III/IV) en el momento de su diagnóstico (2,3), atribuible a factores diversos como el solapamiento de los síntomas iniciales con los de otras patologías benignas del compartimento supramesocólico (gastroesofágicas, biliares, etc.), la ausencia de campañas de detección precoz de cáncer esofagogástrico en pacientes dispépticos o la realización de tratamientos sintomáticos sin confirmaciones diagnósticas, entre otros.

La cirugía continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo, pero el 60% de los resecaos presentarán una recidiva con pronóstico fatal ante la inexistencia de un tratamiento efectivo (4). Sin embargo, estudios recientes y en vías de desarrollo están analizando el valor de la quimioterapia y radioterapia administradas de forma neoadyuvante, tanto en la supervivencia como en el periodo libre de enfermedad de los pacientes diagnosticados de cáncer de estómago avanzado.

El objetivo de esta revisión es la evaluación de los distintos factores que parecen incidir en la supervivencia del cáncer gástrico. Con este fin, hemos realizado una revisión de la bibliografía y un análisis de una serie de pacientes diagnosticados y tratados de cáncer de estómago, objeto de una tesis doctoral en nuestro Departamento.

DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES PRONÓSTICAS

Los factores pronósticos sirven para predecir el comportamiento de la neoplasia en cada paciente, así como para estratificarlos en función del riesgo de recidiva, progresión de la enfermedad o supervivencia previsible. Esta información será de utilidad para planificar actuaciones terapéuticas protocolizadas.

La significancia pronóstica de cada variable se puede evaluar aisladamente. Sin embargo, todos los estudios sobre el pronóstico del cáncer gástrico tienen que tener en cuenta la influencia multifactorial. Su análisis ha de permitir detectar las variables independientes que pueden influir en el pronóstico. En la tabla I se describen las variables pronósticas que se consideran relevantes en la actualidad. De ellas, las incluidas en las categorías tumor y tratamiento son las más importantes ya que determinan en gran manera la sobrevida del paciente. Sin embargo, estas variables están relacionadas entre sí sin conocer el peso específico que corresponde a alguna de ellas. En este sentido, se recurre a los análisis de varianza y a los métodos de regresión múltiple para estudiar su relevancia (5).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL PACIENTE

Edad. Género

La edad de presentación de este tumor varía ampliamente, aunque su máxima frecuencia se sitúa entre los 60 y 75 años. Se ha atribuido un peor pronóstico a los pacientes jóvenes porque presentan con mayor frecuencia metástasis linfonodulares, tumores indiferenciados, estadios avanzados y porque al ser comparados diferentes grupos de edad ha disminuido la mortalidad postoperatoria en pacientes con edades superiores a 70 años (6). Sin embargo, otros estudios identifican la edad superior a 65 años como un factor pronóstico independiente relacionado con la supervivencia (7,8).

Respecto al género, existe unanimidad en que la incidencia es superior en el hombre, con una relación 2:1 respecto a la mujer. En la mayoría de los informes no se encuentran diferencias de comportamiento pronóstico ligado al género. No obstante, cuando se calcula la supervivencia ajustando el estadio a esta variable y a la edad, se detecta una significativa mejor supervivencia en el grupo de mujeres respecto al de hombres en los estadios II y III (6).

Duración de los síntomas

Se pensaba que cuando mayor fuese el tiempo de evolución de los síntomas menor sería la supervivencia, ya que el cáncer se encontraría en estadios avanzados.

TABLA I

CÁNCER GÁSTRICO. FACTORES PRONÓSTICOS

<i>Paciente</i>	<i>Tumor</i>	<i>Tratamiento</i>
Edad	Localización	Resecabilidad-tumor residual
Género	Tamaño	Tipo de resección
Factores genéticos	Forma macroscópica	Tipo de linfadenectomía
Duración síntomas	Tipo histológico	Morbimortalidad postoperatoria
Tumor abdominal palpable	Grado de diferenciación	Transfusión perioperatoria
Estado nutricional	TNM	Radioterapia
Estado inmunológico	Citología peritoneal	Quimioterapia
	Características biológicas	Inmunoterapia

Sin embargo, existe un grupo de pacientes con una larga duración de los síntomas que se presentan en estadios tempranos (6), de lo que se deduce que no existe correlación entre el tiempo de duración de la clínica y los índices de supervivencia.

Factores genéticos

En general, no se ha asociado relación entre cáncer gástrico y factores genéticos, lo que ha hecho considerar que los factores carcinogénicos ambientales son más importantes que los genéticos en este tumor. Sin embargo, en la serie analizada por nosotros el 8% de los pacientes tenía antecedentes familiares de cáncer gástrico y un 12% contaba con antecedentes familiares de otros tumores malignos. Por otro lado, en el carcinoma de tipo difuso, podría darse cierta susceptibilidad genética por estar aquí representado el grupo sanguíneo A, a diferencia del tipo enteroide (5,6). En este sentido, en estudios recientes se han establecido por primera vez los criterios que identifican el cáncer gástrico difuso, hereditario o el cáncer gástrico intestinal familiar (3). Análisis genéticos han implicado a mutaciones de la E-cadherina en la cuarta parte de familias con predisposición a sufrir cáncer gástricos.

Estado nutricional e inmunológico

Algunos autores (6,9) encuentran correlación significativa entre fibrosis del estroma y supervivencia, entre presencia de histiocitos en ganglios perigástricos y reacción inmunitaria. La mayor parte de los pacientes (65%) de la serie analizada, presentaban un estado nutricional normal. Este grupo tuvo una mejor supervivencia que el resto de los pacientes que presentaba algún tipo de desnutrición (Tabla II), posiblemente relacionada con una peor respuesta inmunológica.

Cuando analizamos el estado de inmunidad celular mediante pruebas cutáneas, encontramos una relación significativa entre la normoergia y la supervivencia, tal y como se aprecia en la tabla II.

Tumor abdominal palpable

La existencia de tumoración epigástrica palpable se acepta como evidencia de enfermedad avanzada. En la estadística analizada por nuestro grupo, encontramos una mejor tasa de supervivencia en el grupo con tumor no palpable (Tabla II).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL TUMOR

Son factores determinantes, junto a las relacionadas con el tratamiento, para evaluar la supervivencia y periodo libre de enfermedad. En la actualidad son motivo de máximo interés las relacionadas con las características celulares y moleculares.

TABLA II
FACTORES PRONÓSTICOS DEL PACIENTE

n = 607			
Variable	n	%	p
<i>Estado nutricional (normal)</i>			
Sí	347	38,3	0,0001
No	182	22,4	
<i>Estado inmunológico</i>			
Normoergia	112	45,4	0,05
Hipoergia	84	31,4	
Anergia	49	24,1	
<i>Tumor abdominal palpable</i>			
Sí	66	24,5	0,001
No	513	32,1	

Localización

Los datos a cerca de la relevancia pronóstica de la localización tumoral no son uniformes. Diversos estudios revelan que los tumores localizados en el tercio distal conllevan un pronóstico más favorable que los de tercio proximal (3,10,11) debido, posiblemente, a la mayor resecabilidad de los primeros y una mayor invasión linfática de los segundos. En nuestra serie (Tabla III), encontramos una supervivencia significativamente superior entre los situados en tercio distal. Respecto a las curvaturas gástricas, hemos encontrado mejor supervivencia entre los situados en la curvatura menor, tanto en tercio distal como en tercio medio (Tabla III) (6,12). La supervivencia de los tumores localizados en el muñón gástrico presenta discrepancias entre las distintas series, considerándose en la actualidad un tumor con pronóstico similar a los localizados en tercio medio (6).

Tamaño tumoral

Algunos autores consideran que el tamaño tumoral no influye en la supervivencia y parece tener un efecto indirecto a través del grado de afectación de la pared, de la afectación ganglionar y de la localización tumoral (3,6,8). Sin embargo, de acuerdo con diversos estudios univariantes (6,11), el tamaño tumoral (< 4, 4-10, > 10) parece comportarse como una variable independiente cuya significación se perdería tras el análisis multivariable (13). En la serie analizada (Tabla III), la mejor supervivencia se ha encontrado en el grupo con tamaño 2-5 cm.

Tipo macroscópico

Cuando se correlaciona la supervivencia con la forma macroscópica, encontramos que los tipos polipoide y ulcerado de la clasificación de Borrmann tienen un mejor comportamiento que la forma infiltrante, lo que

TABLA III
FACTORES PRONÓSTICOS DEL TUMOR (1)

<i>n</i> = 607			
Variable	<i>n</i>	%	<i>p</i>
<i>Localización</i>			
Antro	262	43,27	0,0001
Cuerpo	159	36,35	0,0001
Cardias	68	10,73	
Muñón	20	16,07	
Antro curvatura menor	237	40,71	0,0001
Antro curvatura mayor	180	25,51	
Cuerpo curvatura menor	125	36,83	0,05
Cuerpo curvatura mayor	70	30,24	
<i>Tamaño tumoral</i>			
< 2 cm	210	29,38	
2-5 cm	154	46,99	0,001
5-8 cm	111	36,23	
> 8 cm	52	12,49	
<i>Tipo macroscópico</i>			
Ulcerado	236	44,81	0,001
Vegetante	62	33,66	
Infiltrante	136	24,40	
Mixto	73	27,63	
<i>Tipo histológico</i>			
Enteroide	205	38,12	0,05
Difuso	162	24,96	
Mixto	44	24,19	
<i>Diferenciación tumoral</i>			
G1	77	46,12	0,0001
G2	160	37,71	
G3	203	27,30	

en general es aceptado por la mayoría de los autores (5, 6,14). En la serie analizada (Tabla III), la supervivencia a cinco años de los tipos ulcerado y polipoide fue del 44,8 y del 33,6%, respectivamente, frente al 24,4% de la forma infiltrante.

Tipo histológico y grado de diferenciación

El tipo histológico tiene importancia pronóstica. En nuestra serie, referida a la clasificación de Lauren (15,16), encontramos una supervivencia del 38,1% para el tipo enteroide frente al 24,9% del tipo difuso. El peor pronóstico de este se debe a su rápido crecimiento en profundidad, la mayor afectación linfática, su extensión por la submucosa alcanzando zonas aparentemente sanas, así como la posibilidad de lesiones multifocales. Por otro lado, el pronóstico presenta una clara relación con el grado de diferenciación, siendo peor cuando más indiferenciado sea al tumor (5).

TNM

Existe un alto nivel de evidencia de que estamos ante una de las variables pronósticas de primer orden. La supervivencia muestra un pronóstico significativamente peor para los tumores que afectan a la subserosa y serosa. Así, los cánceres situados en mucosa/submucosa presentan un índice de supervivencia a 5 años de aproximadamente el 90%. Los tumores que invaden la capa muscular tienen una supervivencia del 40-50%, siendo sólo del 32% cuando afectan a la serosa (Tabla IV). Por otro lado, el grado de invasión parietal se correlaciona con la presencia de metástasis ganglionares (3,17) y con la exfoliación de células tumorales cuando el tumor, en su invasión, se aproxima a la serosa o la invade (3,18). Unido al grado de invasión parietal, la afectación metastásica ganglionar se presenta de forma unánime como el factor pronóstico independiente más importante (2,3,7,13,17,19). Así, mientras la supervivencia del grupo N0 llega al 61%, la del N2 es tan sólo del 18% (Tabla IV), lo que se corresponde con los porcentajes citados por la literatura: 53% para N1 y 26% para N2 (20).

La presencia de metástasis peritoneales conlleva un pronóstico ominoso, estableciéndose una supervivencia del 28% en los casos sin carcinomatosis frente al 0% con ella (Tabla IV). En el caso de la existencia de metástasis hepáticas sincrónicas, el beneficio de la resección sólo

TABLA IV
FACTORES PRONÓSTICOS DEL TUMOR (2)

<i>n</i> = 607			
Variable	<i>n</i>	%	<i>p</i>
<i>Afectación pared (T)</i>			
T1	60	94,29	0,0001
T2	62	40,52	0,001
T3	263	32,27	
T4	111		
<i>Invasión ganglionar (N)</i>			
N0	170	61,61	0,0001
N1	125	27,97	
N2	201	18,56	
<i>Metástasis hepáticas</i>			
No	505	35,04	0,0001
Sí	74	4,52	
<i>Carcinomatosis peritoneal</i>			
No	505	28,39	0,0001
Sí	74	0,00	
<i>TNM</i>			
I	92	72,25	0,0001
Ia	53	95,64	0,0001
Ib	39	57,71	
II	83	55,2	
III	197	28,09	
IIIa	94	28,08	
IIIb	103	29,51	
IV	147	6,82	

consigue la curación en un reducido número de pacientes (21), correspondiendo en la serie analizada al 35% sin metástasis frente al 4% con metástasis.

Citología peritoneal

Aproximadamente la mitad de los pacientes con un carcinoma gástrico que infiltra la serosa desarrollará una recidiva peritoneal (18). La detección de estas células exfoliadas mediante el estudio citológico del lavado peritoneal se va consolidando como un factor predictivo de recidiva. La citología del lavado peritoneal tiene gran especificidad, aunque la sensibilidad es baja ya que sólo se detecta la presencia de células tumorales en aproximadamente el 25-30% de los tumores con invasión de la serosa (22). Con el fin de mejorar la sensibilidad y el valor predictivo, se están utilizando nuevas técnicas de detección basadas en la determinación de valores de ARNm (23).

Características biológicas

El estudio de las características a nivel celular y molecular en cada tumor tiene como finalidad establecer una secuencia oncogénica y explorar nuevas alternativas terapéuticas, así como identificar en cada tumor cuáles de ellas pueden condicionar una evolución desfavorable (24,25). Entre las más estudiadas figuran distintas proteasas como la urokinasa (uPA), su inhibidor específico (PAI-1), algunas metaloproteinasas, moléculas de adhesión como la E-cadherina, - que se correlaciona con el proceso de indiferenciación- factores de angiogénesis como VEGF, oncogenes como el c-erb B-2 y genes supresores como p53 (24-26). Todas estas características parecen conferir peor pronóstico, aunque su influencia en la supervivencia al margen del TNM continúa siendo controvertida.

Algunas de estas características tumorales, así como otras, también pueden conferir quimiorresistencia contra algunas de las drogas más utilizadas en tratamientos neo o adyuvantes del carcinoma gástrico. Entre las más importantes se encuentra la presencia de mutaciones en el gen p53, detectadas en alrededor del 40% de estos tumores (27), que pueden generar resistencia a fármacos como la adriamicina, el 5-fluorouracilo y el etopósido, la expresión de proteínas de membrana expulsoras de fármacos, como glicoproteína-P y MRP (27,28) y la sobreexpresión de proteínas como la timidilato sintetasa y la ERCC1, que actúan respectivamente a nivel de la síntesis de ADN y del proceso de excisión y reparación del mismo, pudiendo alterar la respuesta a fármacos como el 5-fluorouracilo y el cisplatino y condicionar una menor supervivencia, como se ha observado en estudios realizados con carcinomas gástricos (29). Finalmente, la introducción reciente de análisis seriados de la

expresión génica en cada tumor mediante *microarrays*, puede evidenciar aquellos perfiles genéticos asociados a un peor pronóstico o a quimiorresistencia (29).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Resecabilidad. Tumor residual

La cirugía es la única alternativa terapéutica actual que ofrece posibilidades de curación. Las tasas de reseccabilidad, a pesar de haber mejorado en los últimos años, todavía presentan gran variabilidad, oscilando entre el 60-85% (6,10). Por ello, la resección completa del tumor R0 se comporta como un factor pronóstico favorable independiente (6,8,19), hecho que se constata en la tabla V.

La existencia de tumor residual microscópico (R1) o macroscópico (R2) conlleva siempre mal pronóstico, siendo comparable a la existencia de metástasis.

Morbimortalidad postoperatoria

En general, se acepta que la mortalidad postoperatoria está relacionada con la comorbilidad, estado nutricional, extensión de la intervención quirúrgica y la experiencia de los cirujanos. Asimismo, la morbimortalidad postoperatoria tiene un efecto pronóstico independiente comprobado (2,19) que, incluso, puede condicionar un posible beneficio de la supervivencia atribuible a las linfadenectomías ampliadas (30). En nuestra serie la supervivencia fue superior en el grupo sin complicaciones (Tabla V).

TABLA V
FACTORES PRONÓSTICOS DEL TRATAMIENTO

n = 607			
Variable	n	%	p
<i>Resecabilidad</i>			
Sí	467	38,39	0,0001
No	112	0,00	
<i>Tumor residual</i>			
R0	345	43,96	0,0001
R1	33	24,83	
R2	47	7,00	
<i>Complicaciones quirúrgicas</i>			
Sí	152	29,35	0,05
No	427	40,98	

Tipo de resección. Linfadenectomías

La importancia de la radicalidad de la resección sobre el pronóstico se centra sobre todo en la realización de linfadenectomías ampliadas al segundo nivel más que a la extensión de la resección gástrica, siempre que se pueda respetar un margen libre de tumor de unos 6 cm (7,31).

El beneficio aportado por la linfadenectomía ampliada o D2 en el tratamiento del cáncer gástrico continúa en debate. Numerosos estudios retrospectivos japoneses llevados a cabo en la década de los 80 (3), mostraron una mejoría de la supervivencia con la realización de linfadenectomías radicales. En occidente se han realizado diversos estudios en la década de los 90, con resultados contradictorios. Por un lado, estudios prospectivos no aleatorizados, como los de Siewert (19) y Pacelli (32), objetivaron una mejoría de la supervivencia en los subgrupos II y IIIa (en el estudio alemán) y subgrupo III (en el estudio italiano), a los que se les realizó linfadenectomía D2. Por otro lado, dos estudios prospectivos aleatorizados realizados por Bonenkamp (2) y Cuschieri (33) no constataron esta mejoría de la supervivencia en el grupo de pacientes a los que se realizó una linfadenectomía ampliada, observando, además, una mayor morbimortalidad.

La situación actual del problema obliga a la realización de nuevos estudios prospectivos y aleatorizados sin los defectos de configuración y realización de los trabajos expuestos.

Transfusión perioperatoria

La transfusión perioperatoria tiene efectos adversos en la evolución del cáncer gástrico, en relación dosis-respuesta (a mayor número de unidades transfundidas menor porcentaje de supervivencia a 5 años), comportándose como variable independiente en determinados estadios (34), por lo que las transfusiones deben realizarse sólo en casos "necesarios", definiendo previamente qué se entiende por necesarios (35).

Radioterapia-quimioterapia

Debido a que en tumores gástricos avanzados, que representan más del 60% de los casos, la supervivencia no ha mejorado a pesar de la realización de resecciones más radicales, se ha intentado mejorar los resultados en el tratamiento de este tipo de neoplasias añadiendo a la cirugía diferentes tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes. En este sentido, la radioterapia ha sido utilizada como un tratamiento complementario para mejorar el control local de la enfermedad tras la resección (36).

Aunque el carcinoma gástrico es una neoplasia radiosensible, el factor limitante de este tratamiento es la baja tolerancia a la radiación del estómago y los órganos vecinos. Por ello, con el propósito de intentar evitar estos daños colaterales, se introdujo la *radioterapia intraoperatoria* que permite, de una forma selectiva, administrar altas dosis de irradiación en el lecho tumoral (37).

A diferencia de los estudios japoneses, en los que se producía una mejoría en la supervivencia a 5 años en pacientes con tumores localmente avanzados, los estudios realizados en occidente con este tipo de técnica demuestran resultados contradictorios (38). La radioterapia suele asociarse al tratamiento con quimioterapia (agentes radiosensibilizantes), debido al sinergismo que se obtiene cuando ambas técnicas se combinan. De hecho, un estudio multicéntrico norteamericano (fase III) pone de manifiesto cómo la asociación de 5-fluorouracilo, leucovorín y radioterapia consigue disminuir de forma significativa el índice de recidivas locorregionales y prolongar la supervivencia de 27 a 36 meses de media frente al grupo tratado sólo con cirugía (39).

Finalmente, la radioterapia puede utilizarse también de forma paliativa para aliviar el dolor, la hemorragia o la obstrucción. Al respecto, no hay estudios que hayan evaluado su eficacia en la actualidad.

En teoría, el cáncer gástrico es el adenocarcinoma del tubo digestivo que mejores índices de respuesta objetivos (40-50%) presenta ante la quimioterapia. Sin embargo, en la práctica la efectividad de la *quimioterapia adyuvante* ha sido analizada en diferentes metanálisis en los últimos años con resultados contradictorios. En este sentido, dicha terapia parece ser ligeramente eficaz para aumentar la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico avanzado, cuando la enfermedad está limitada al abdomen y el paciente se encuentra mínimamente sintomático y con buen estado general.

Nuevas asociaciones que incluyen taxanos, moduladores orales de 5-fluorouracilo y, sobre todo, la asociación de 5-fluorouracilo e inhibidores de la topoisomerasa I como CPT-11, están siendo estudiadas en ensayos actuales (40).

La administración de *quimioterapia neoadyuvante* parece interesante, ya que podría aumentar el número de resecciones completas, controlar o retrasar la aparición de metástasis sistémicas y, en consecuencia, prolongar la supervivencia. Sin embargo, a pesar de que varios estudios clínicos fase II han demostrado su seguridad, la puesta en práctica de estas terapias puede presentar algunos inconvenientes, como la progresión de la enfermedad en los pacientes que no responden y la imposibilidad actual de identificar este subgrupo de pacientes. (36)

La *quimioterapia intraperitoneal* podría desempeñar un papel terapéutico en pacientes con tumores que invaden la serosa y en aquellos con implantes peritoneales limitados. Actualmente, los estudios fase III que evalúan el empleo de esta modalidad terapéutica

no son concordantes. Así, mientras en estudios asiáticos se obtuvieron mejoras en la supervivencia en aquellos pacientes con tumores avanzados resecados completamente, en occidente no sólo no pudieron reproducir estos resultados, sino que obtuvieron un aumento en la morbilidad postoperatoria del 16 al 25% y de la mortalidad del 2 al 11% en pacientes a los que se administró esta modalidad terapéutica (41).

La *inmunoterapia* en el tratamiento del cáncer gástrico ha sido utilizada fundamentalmente por grupos asiáticos, encontrándose aumentos en la supervivencia sólo en algún estudio (42).

CORRESPONDENCIA:

Rafael Calpena
Departamento de Patología y Cirugía
Campus de San Juan
Ctra. de Alicante-Valencia km 8,7
03550 San Juan de Alicante

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez C, Peris R, Sánchez MJ. Epidemiología descriptiva del cáncer en España. En: Libro blanco de la oncología en España, 3ª ed. Madrid. FESEO 2002.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van de Velde CJH, for the Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
- Calpena R, Lacueva FJ, Oliver I, Cansado P, Pérez F, Costa D, et al. Estado actual del tratamiento multidisciplinario del cáncer gástrico avanzado. *Cir Esp* 2003; 74: 69-76.
- Chau I, Norman A, Cunningham D, Waters J, Oates J, Ross P. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2395-403.
- Medrano J, Calpena R. Factores pronósticos del cáncer gástrico. *Rev Cancer* 1988; 2: 59-66.
- Fresno J. Análisis de los factores pronósticos que influyen en la supervivencia del cáncer gástrico. Estudio prospectivo y multicéntrico. Tesis Doctoral. Universidad de Alicante. Alicante, 1995.
- Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1567-71.
- Compañ A, Medrano J, Calpena R, Diego M, Lacueva FJ, Serrano P. Gastric carcinoma: study of the most eminent prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 533-8.
- Oka M, Yoshinos S, Hazama S. Prognostic significance of regional lymphnode reaction after curative resection of advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1992; 79: 1091-4.
- Kakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma findings in 10.000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-7.
- Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama T, et al. Is the prognosis of Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 1993; 71: 2918-25.
- Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-25.
- Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 63-8.
- Medrano J, Compañ A, Calpena R, Lacueva J, Pérez-Vázquez MT, Oliver I. Tumores malignos del estómago y duodeno. En: Tamames S, Martínez C. Cirugía. Aparato Digestivo. Madrid: Panamericana, 2000.
- Lauren P. The two histologic main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- Muñoz N, Correa P, Cuello C, Duque E. Histologic types of gastric carcinoma in high and low risk areas. *Int J Cancer* 1968; 3: 809-18.
- Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymphnode metastasis of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 210: 596-602.
- Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 436-9.
- Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD, and the German Gastric Carcinoma Study Group. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-61.
- Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A. Radical surgery for gastric cancer: a review of the Japanese experience. *Cancer* 1989; 64: 2053-62.
- Ochiai T, Sasako M, Mizuno S, Kinoshita T, Takayama T, Kosuge T, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. Analysis of prognostic factors. *Br J Surg* 1994; 81: 1175-8.
- Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimizu Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1.297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178: 256-62.
- Kodera Y, Nakanishi H, Seiji I, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, et al. Quantitative detection of disseminated free cancer cell in peritoneal washes with Real-Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. A sensitive predictor outcome for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2002; 235: 499-506.
- Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Cancer* 1997; 84: 1651-64.
- Yasui W, Oue N, Aung PP, Matsumura S, Shutoh M, Nakayama H. Molecular-pathological prognostic factors in gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 86-94.
- Fondevila C, Metges JP, Fuster J, Grau JJ, Palacin A, Castells A, et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 206-15.
- Lacueva FJ, Calpena R, Medrano J, Teruel, Mayol MJ, Graells ML, et al. Changes in P-glycoprotein expression in gastric carcinoma with respect to distant gastric mucosa may be influenced by p53. *Cancer* 2000; 89: 21-8.
- Lacueva FJ, Pérez-Ramos M, Soto JL, Oliver I, Andradá E, Medrano J, et al. Multidrug resistance associated protein MRP1 gene is strongly expressed in gastric carcinomas. Analysis by immunohistochemistry and real-time RT-PCR. *Histopathology* 2005; 46: 389-95.

29. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, Danenberg PV, Lenz HJ, Hayashi K, et al. ERCC1 mRNA level complement thymidylate synthase mRNA levels in predictor response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluoracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 309-16.
30. Brennan MF. Lymphnode dissection for gastric cancer. *N Eng J Med* 1999; 340: 956-7.
31. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. 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.
32. Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone R. Extensive versus limited lymphnode dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. *Br J Surg* 1993; 80: 1153-6.
33. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. *Br J Surg* 1999; 79: 1522-30.
34. Hyung WJ, Noh SH, Shin DW, Huh JH, Huh BJ, Choi SH, et al. Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 5-12.
35. Wagman LD. "Necessary" transfusions and prognosis in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 1-2.
36. Santomi D, Takiguchi N, Koda K, Oda K, Suzuki H, Yasutomi J, et al. Apoptosis and apoptosis-associated gene products related to the response to neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Int J Oncol* 2002; 20 (6): 1167-71.
37. Glehen O, Beaujard AC, Romestaing P, Sentenac I, François Y, Peyrat P, et al. Intraoperative radiotherapy and external beam radiation therapy in gastric adenocarcinoma with R0-R1 surgical resection. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 10-12.
38. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-2.
39. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach of the gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
40. Yoshida M, Boku N, Ohtsu A, Muto M, Nagashima F, Yoshida S. Combination chemotherapy of irinotecan plus cisplatin for advanced gastric cancer: efficacy and feasibility in clinical practice. *Gastric Cancer* 2001; 4: 144-9.
41. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 529-34.
42. Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years: a review of western and oriental trials. *Cancer* 1999; 86 (9): 1657-68.

Tratamientos adyuvantes en cáncer gástrico

J. J. GRAU DE CASTRO, R. PALMERO SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Los tratamientos adyuvantes en cáncer gástrico reseca- do con intención radical consisten en quimioterapia con o sin radioterapia en forma adyuvante o neoadyuvante y son actualmente una realidad. Desde hace 20 años se han publica- do numerosos estudios, muchos de ellos randomizados, que sugieren la mejora de las tasas de curación frente a cirugía sola cuando se administra quimioterapia adyuvante, especial- mente en estudios realizados en Asia y con citotóxicos a base de mitomicina C más 5-fluorouracilo o sus derivados orales. Al menos cuatro metanálisis sugieren una discreta ventaja de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia frente a pacientes tratados con cirugía sola.

Con el cambio de milenio se han publicado estudios positi- vos de quimiorradioterapia adyuvante, con la particularidad de haberse realizado en EE.UU. Este tratamiento ha sido adoptado como estándar en muchos centros, pero la mala tolerancia del tratamiento postoperatorio y la sugerencia de que el incremen- to de supervivencia se deba a la quimioterapia por la reducción de matástasis a distancia, ha inducido a buscar nuevos trata- mientos. En el año 2005 se han publicado resultados positivos del estudio MAGIC con quimioterapia neoadyuvante, seguido de adyuvante sin radioterapia que resultan muy prometedores y abrir un gran campo de expectativas para incrementar las tasas de curación del cáncer gástrico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Quimioterapia adyu- vante. Radioterapia adyuvante. Mitomicina C. Tegafur. Pro- nóstico.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es un ejemplo de la utilidad que puede tener la estrategia terapéutica en oncología y de cómo puede la mejor combinación de los principales

ABSTRACT

Adjuvant treatments in totally resected gastric cancer consisted of chemotherapy with or without radiation therapy, adjuvant or neoadjuvant, are nowadays a reality. Since 20 years ago a number of studies, many of them randomised, suggesting an improvement in the cure rate compared to surgery alone, have been published. These studies mainly have been performed in Asia with drugs based on mitomycin C plus 5-fluorouracil or its derivatives for oral administration. There are almost four meta-analysis suggesting a mild advantage for adjuvant chemotherapy in the survival of patients comparing to those treated with surgery alone.

Changing the millennium, new positive studies in favour of adjuvant chemoradiation have been published, with the particularity that were performed in USA. This treatment has been adopted as an standard for many institutions, but the poor tolerability of the postoperative treatment and the sug- gestion that the improvement in survival could be explained by chemotherapy alone that may reduce the distant metas- tases incidence, induced to look for new treatments. In 2005, positive results of the MAGIC study with neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant chemotherapy without radiotherapy have been published, opening a wide field of new expectations for the improvement in the cure rate of gas- tric cancer.

KEY WORDS: Gastric cancer. Adjuvant chemotherapy. Adjuvant radiotherapy. Mitomycin C. Tegafur. Prognosis.

tratamientos oncológicos cirugía, radioterapia y quimio- terapia con o sin inmunoterapia dar resultados excelen- tes. En efecto, existen enormes variaciones en el pro- nóstico del cáncer gástrico tratado con intención curativa dependiendo de la región del mundo que hable-

mos y está en relación fundamentalmente con el estadio en que se diagnostica el paciente y el tipo de tratamiento aplicado (1). Este tratamiento puede ser sólo cirugía como ocurría hasta hace poco en EE.UU. y en la mayor parte del mundo, o tratamientos combinados postoperatorios a base de quimioterapia o quimioinmunoterapia como en Japón, o cirugía seguido de radioterapia más quimioterapia como se hace desde hace unos años en EE.UU. o bien tratamientos combinados preoperatorios a base de quimioterapia neoadyuvante, radioterapia neoadyuvante o combinación de tratamiento neoadyuvante, cirugía radical y seguidamente tratamiento adyuvante (2).

IMPORTANCIA DE LA CIRUGÍA EN LOS TRATAMIENTOS ADYUVANTES

Efectivamente la cirugía sigue siendo el principal tratamiento curativo del cáncer gástrico no metastásico y su correcta realización condiciona la eficacia del tratamiento adyuvante. La cirugía del cáncer gástrico tiene que ser extensa, preferiblemente gastrectomía total. Una amplia resección ganglionar tipo D2 (ganglios de curvatura mayor, menor, esplénicos, celiacos y hepáticos) es preferible a otra más económica tipo D1 que puede infraestadificar de forma inadecuada al paciente (3). En cualquier caso, debe obtenerse al menos 16 ganglios para poder establecer y adecuado TNM. Cuando sea necesario, se ampliará la gastrectomía con omentectomía, resección colónica o pancreática o bien esplenectomía cuando la extensión del tumor lo requiera. Además, tiene que incluir citología del líquido peritoneal ya que si es positiva, el índice de recidivas se acerca al 100% (4,5). Debe realizarla un cirujano experto que se dedique específicamente a cáncer gástrico ya que esta intervención requiere, para ser eficaz, una curva de aprendizaje debido a su dificultad técnica. Deben seguirse los criterios de reseccabilidad de Maruyama y sólo tenerse en cuenta la resección tipo R0 (tumor totalmente reseca-do) a la hora de incluir pacientes en ensayos clínicos de tratamientos adyuvantes ya que la inclusión, por ejemplo de pacientes con bordes microscópicos de resección afecto por tumor, desvirtúa totalmente los resultados de los tratamientos adyuvantes.

No existen estudios directos sobre la importancia de la cirugía en la curación del cáncer gástrico o de la eficacia de los ensayos de quimioterapia adyuvante, pero sí estudio indirectos que sugieren todo lo citado anteriormente (6).

Por ejemplo, la cirugía realizada en Japón es mucho más radical que en EE.UU. o la mayor parte de Europa, a lo cual se atribuye parte del buen pronóstico de cáncer gástrico en Japón (1). Un estudio de Sasako y otro de un grupo cooperativo británico no mostraron diferencias significativas entre la supervivencia de pacientes tratados con gastrectomía más disección tipo D2 comparado con disección tipo D1 (7-9). Sin embargo, una de las principales críticas sobre la no significación estadística de estos estudios es que el grupo control era especialmente de buen pronóstico con cirugía D1 y probable-

mente debido a la experiencia y la dedicación de cirujanos expertos.

BASES DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La mucosa gástrica es muy similar a la mucosa colorrectal y además, es la continuación anatómica sin unas barreras claras de división. También la histopatología y las alteraciones proteicas del adenocarcinoma gástrico son muy parecidas al colorrectal. Por eso, es razonable que la quimioterapia o incluso los nuevos fármacos con diana terapéutica que son activos en cáncer colorrectal lo sean también en cáncer gástrico. Si son activos en fases avanzadas de la enfermedad lo pueden ser en forma adyuvante.

La quimioterapia adyuvante en cáncer gástrico se ha probado desde hace más de 20 años pero no ha dado resultados tan espectaculares como en cáncer colorrectal. A eso ha contribuido que los primeros estudios fueron realizados especialmente por japoneses y no emplearon la metodología occidental, para nosotros más científica. Recientemente, los autores japoneses han aprendido las reglas de los ensayos clínicos y están comenzando a publicar resultados positivos con tratamientos adyuvantes.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Existen fundamentos importantes para indicar radioterapia como tratamiento adyuvante o neoadyuvante sola o asociada a quimioterapia. Estos fundamentos son:

1. Los márgenes de resección quirúrgica libres de tumor pueden ser difíciles de conseguir entre otras cosas por la extensión submucosa del mismo. Las vías de drenaje linfático son diversas, lo que hace difícil reseca todos los ganglios afectos. Aunque el 50% de pacientes son quirúrgicos de entrada, en el acto quirúrgico es frecuente encontrar metástasis ganglionares regionales e invasión de órganos vecinos no previstas en el estudio preoperatorio, lo que dificulta la curación con cirugía sola. El estómago está rodeado de órganos que fácilmente quedan invadidos por un tumor que atraviesa todas las capas. Además, la mucosa y submucosa gástricas están profusamente irrigadas por vasos linfáticos que llevan células tumorales a ganglios vecinos. Los linfáticos se extienden a esófago y vía submucosa a duodeno, lo que permite una fácil diseminación distal y proximal. El cirujano debe asegurarse que los límites microscópicos de la resección están libres de tumor. El drenaje linfático de un cáncer gástrico a menudo se extiende por ganglios de las tres ramas del tronco celiaco, hepatoduodenales, pancreáticos y raíz de la arteria mesentérica.

2. Los patrones de recidiva de la resección curativa son recidiva local en la anastomosis o el muñón gástrico, locorregional en los ganglios cercanos o metástasis peritoneales o por vía hematógenas en el hígado, pulmón u otros órganos (10). Tanto las recidivas locales como a distancia podrían prevenirse con la combina-

ción adecuada de tratamientos locales y sistémicos eficaces.

3. Aproximadamente un 30% de las recidivas son locorreccionales, sin embargo, operaciones más amplias que incluyeron esplenectomía, omentectomía, o disección ganglionar radical no mejoraron la supervivencia ni las recidivas locales en estudios realizados en EE.UU. (11). Otro tercio de los pacientes presentó recidiva ganglionar sola o asociada a recidiva local, lo que indica la dificultad de conseguir una disección ganglionar completa en esta localización anatómica (12). Todos estos datos sugieren que el desarrollo de un tratamiento postquirúrgico eficaz adyuvante puede beneficiar al menos un 20% de pacientes afectados.

4. Los pacientes en los que los bordes de resección quirúrgica estaban afectados se ha conseguido hasta un 10-20% de supervivencia a los 5 años cuando se les administra un tratamiento con una combinación de radioterapia externa y quimioterapia o un tratamiento de radioterapia con electrones intraoperatoria. Este tratamiento sería especialmente interesante para pacientes con tumores T3, T4 con gran riesgo de recidiva local (13,14). La combinación de radio y quimioterapia concomitantes ha demostrado mejorar la supervivencia de los tratamientos adyuvantes mediante ensayos fase III en otros tumores de tubo digestivo, especialmente esófago y recto (15,16). Estos resultados sugieren la posibilidad de que en el cáncer gástrico ocurra lo mismo.

5. Por último, ensayos fase II y fase III han puesto de manifiesto que la radioterapia postquirúrgica sola o con quimioterapia en adenocarcinomas de estómago y esófago o de la unión esófago-gástrica han confirmado que los tratamientos combinados se toleran bien, reducen la recidiva locorreccionales y mejoran la supervivencia (17,18).

El más conocido de los estudios adyuvantes con terapia combinada es el publicado por Macdonald en EE.UU., donde se randomizaban cerca de 600 pacientes para recibir radioterapia adyuvante con 45 Gy asociado a 5-fluorouracilo con leucovorin frente a ningún tratamiento adyuvante. Los resultados mostraron una mejora de la supervivencia y del intervalo libre de enfermedad en el grupo tratado (19).

RESULTADOS CLÍNICOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

En la mayoría de países occidentales la tasa de curación a los 5 años del adenocarcinoma gástrico localmente avanzado (AGLA) era del 30% cuando se trata sólo con cirugía. En Japón la tasa de curación global de estos pacientes supera el 50%. Esto se atribuye a una cirugía más radical y al empleo masivo de quimioterapia adyuvante, generalmente basada en mitomicina C (MMC) y 5-fluorouracilo (5FU) o de sus derivados. Los resultados de los japoneses no habían convencido al mundo occidental debido a que no era habitual realizar ensayos clínicos controlados y se administraba quimioterapia adyuvante como una costumbre arraigada olvidando las reglas de la medicina basada en la evidencia. Las nuevas generaciones de médicos japoneses están

incluyendo estas reglas y están ofreciendo nuevos e interesantes resultados (20).

PASADO

Douglass HO en 1985 revisó las publicaciones con resumen en inglés publicadas en ámbito internacional, concluyendo que la mayor eficacia de cáncer gástrico se conseguía con la administración de MMC y dentro de las 4 semanas tras la cirugía radical (21). El fundamento de esta premura para iniciar quimioterapia se debe a que tras la cirugía radical puede existir una mínima enfermedad residual y es cuando la quimioterapia es más efectiva. Pasadas 6 semanas, ya se ha duplicado el número total de células y pueden aparecer resistencias a quimioterapia. Además, llamó la atención sobre que la mayoría de estudios positivos se habían realizado en países orientales y los negativos en países occidentales.

En 1988, Lise y cols. (22) realizaron una excelente revisión de lo publicado hasta la fecha, diferenciando los estudios occidentales y japoneses, con especial énfasis en la quimioterapia, quimioinmunoterapia, radioterapia adyuvante e intraoperatoria y la radioquimioterapia. Las conclusiones fueron que era necesario realizar una cirugía claramente radical con bordes amplios, disección ganglionar amplia junto a epiplón mayor y menor y órganos adheridos si lo hubiere. Además, repitió las conclusiones emitidas por Douglass, añadiendo que en Europa se estudiaba más la quimioterapia tipo FAM (fluorouracilo, adriamicina, mitomicina), que los resultados positivos de Japón con inmuoquimioterapia no habían sido corroborados en países occidentales y apuntaba sobre la actividad de la radioterapia especialmente la peroperatoria.

Hermans y cols. (23) en 1993 publicaron un metanálisis sobre los ensayos clínicos aleatorizados realizados con quimioterapia adyuvante en cáncer gástrico. Los autores concluyeron que la quimioterapia adyuvante no había demostrado su eficacia en cáncer gástrico. Sin embargo, en este metanálisis se había omitido la inclusión de un importante estudio con resultados positivos que comparaba quimioterapia adyuvante frente a cirugía sola (24). La nueva revisión de los resultados con la inclusión del citado estudio llegó a la conclusión de que la quimioterapia adyuvante era superior a la abstención y que estas diferencias eran estadísticamente significativas (25,26).

EXPERIENCIA NACIONAL

En nuestro país la incidencia del cáncer gástrico ha sido elevada hasta muy recientemente que a la par de los países occidentales ha disminuido notablemente su incidencia. Esto ha hecho que los oncólogos médicos siempre se hayan interesado por el tema de la adyuvancia en este cáncer.

En 1983, el grupo liderado por Estapé (27) publicó un breve estudio randomizado sobre 70 pacientes con AGLA comparando con un grupo control de cirugía sola

frente a otro de tratamiento con cuatro ciclos de mitomicina C, 20 mg/m² cada 6 semanas, similar a las dosis utilizadas entonces en Japón. Los resultados de supervivencia libre de enfermedad fueron estadísticamente significativos a favor del grupo tratado con MMC. Estos resultados positivos persistieron al incrementar el seguimiento a 10 años, así como al incrementar el número de pacientes hasta un total de 134 pacientes (28,29). A la luz de estos resultados era poco aceptable seguir tratando pacientes sin quimioterapia adyuvante, por lo que continuamos realizando otro ensayo clínico randomizado con 2 ramas, una control a base de MMC adyuvante y otro con el mismo tratamiento más Tegafur oral 500 mg/m²/día por 6 semanas y por 4 ciclos hasta un total de 6 meses continuos de tratamiento adyuvante (30). Los resultados evidenciaron una mayor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados con el derivado del 5FU (Tegafur) frente a MMC sola. Poco tiempo después, un grupo cooperativo publicó resultados igualmente positivos a favor de quimioterapia adyuvante tras resección total de cáncer gástrico estadio III, comparado con ninguna quimioterapia adyuvante. La quimioterapia utilizada fue igualmente a base de MMC asociado a Tegafur (31). Estos estudios clínicos indican que 5FU o sus derivados vía oral tienen un papel importante en quimioterapia adyuvante de AGLA. En estudios ulteriores hemos podido demostrar que el estado de la enzima timidilato sintetasa (TS) que es la enzima diana de 5FU tiene relación con la eficacia de Tegafur adyuvante. Así, en un estudio retrospectivo sobre la expresión de TS en tejido tumoral de los pacientes randomizados para MMC sola o MMC más Tegafur se pudo observar que los pacientes que no demostraban sobreexpresión de TS (TS no mutada) tenían un 83% de posibilidades de estar libres de enfermedad con más de 5 años de seguimiento si habían sido tratados con Tegafur adyuvante (32).

Por último, un estudio fase III entre quimioterapia adyuvante con MMC más Tegafur comparado con cirugía de AGLA sola no confirmó los resultados positivos de los anteriores estudios a pesar que la quimioterapia adyuvante se inició durante los primeros días del postoperatorio de los pacientes (33).

Al final de la pasada década se publicó un nuevo metanálisis revisando los resultados de los estudios randomizados en países no asiáticos que comparaban el incremento de supervivencia mediante el descenso observado en el riesgo de muerte por recidiva tumoral (34). Se analizaron 13 ensayos encontrados hasta 1999, observándose un riesgo relativo de muerte de 0,80 para el grupo tratado (intervalo de confianza 95% 0,66-0,97), lo que corresponde a un riesgo relativo de 0,94 (IC 95% 0,89-1,00). Los autores concluyeron que los resultados sugerían un beneficio de la supervivencia en el límite de la significación estadística para pacientes tratados con quimioterapia adyuvante especialmente en los que tenían ganglios positivos.

PRESENTE

El nuevo milenio comenzó ofreciendo cambios notables en el tratamiento adyuvante del cáncer gástrico.

Llama la atención que en la pasada década, a pesar de los indicios sobre la eficacia de la quimioterapia adyuvante en AGLA ofrecido por numerosos estudios randomizados y por metanálisis, los oncólogos y cirujanos en general no se habían volcado masivamente a realizar tratamientos adyuvantes en estos pacientes.

En el año 2000 se publicó otro metanálisis sobre 20 estudios randomizados que comprendía a 3.658 pacientes y recogía datos de 2.810 fallecidos. La conclusión fue que la quimioterapia adyuvante reducía un 18% el riesgo de muerte (0,82, IC 95%: 0,75-0,89, $p < 0,001$). Los autores interpretaban estos datos como pequeño beneficio en la supervivencia y apostillaban que la quimioterapia adyuvante debía continuar como tratamiento bajo investigación (35).

Otro metanálisis realizado con 21 estudios randomizados sobre el uso de quimioterapia adyuvante tras cirugía radical comparado con cirugía radical solo, mostró un beneficio en la supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante comparado con los controles (riesgo relativo, 0,84, intervalo de confianza del 95% 0,74-0,96). Cuando se analizaron separadamente los estudios realizados en oriente comparado con occidente se observó que no había beneficio en la supervivencia en pacientes tratados en países occidentales (RR 0,96, IC 95%, 0,83 a 1,12) (Tabla I).

TABLA I
METANÁLISIS DE ESTUDIOS SOBRE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER GÁSTRICO

Autor	Estudios incluidos	Número de pacientes	Cociente de riesgo (intervalo de confianza)	Referencia
Hermans, 1993	11	2.096	0,88 (0,78-1,08)	23
Earle, 1999	13	1.990	0,80 (0,66-0,97)	34
Mari, 2000	21	3.658	0,82 (0,75-0,89)	35
Janunger, 2002	21	3.962	0,84 (0,74-0,96)	36

No es hasta el año 2001 cuando se han publicado los resultados positivos del estudio SWOG 9008/INT0116 que empieza a considerar en algunos países a la quimiorradioterapia adyuvante tras cirugía curativa del cáncer gástrico como un tratamiento estándar (19). El tratamiento adyuvante consistía en 5 ciclos de 5FU ev en bolus más leucovorin ev asociado a radioterapia externa, 45 Gys, a razón de 1,8 Gys por día, 5 días a la semana cada semana, con dosis reducidas de quimioterapia el segundo y tercer ciclo. La ventaja en la supervivencia del grupo con tratamiento adyuvante justificaba su uso generalizado. Sin embargo, este estudio ha recibido numerosas críticas, como que la intervención quirúrgica fue insuficiente en numerosos pacientes. Aunque el protocolo recomendaba resección ganglionar ampliada a segunda estación ganglionar tipo D2, un 54% de los pacientes fue intervenido de una linfadenectomía infe-

rior a D1. Los mismos autores reconocieron en una publicación ulterior que la quimiorradioterapia adyuvante podría estar compensando una posible cirugía inadecuadamente marginal (37). Esta opinión se extrae del patrón de recidivas del estudio, ya que cuando se comparaba controles contra tratados, las recidivas locales fueron 51 frente a 23 pacientes, las recidivas regionales 127 frente a 78 pacientes y, por el contrario, las metástasis a distancia fueron 32 frente a 40 pacientes. Es decir, que el tratamiento adyuvante previno las recidivas locoregionales pero no las metástasis a distancia. Actualmente comienza a estar claro que la linfadenectomía D2 produce una mejoría de la supervivencia (38). En este caso, la quimiorradioterapia es probable que no aporte beneficio en la supervivencia global de estos pacientes. Otros puntos oscuros del estudio SWOG 9008/INT0116 es que sólo el 64% de los pacientes completó la quimiorradioterapia por toxicidad. Esta es una cifra muy alta para un tratamiento adyuvante. Los campos amplios de radioterapia ofrecen alta toxicidad en la región epigástrica incluso con las técnicas más modernas y algunos estudios recientes llaman la atención a la posible toxicidad renal tardía en pacientes que han recibido quimiorradioterapia adyuvante para cáncer gástrico (39). Analizando estos resultados podemos concluir que la quimiorradioterapia adyuvante postoperatoria sólo puede recomendarse en casos que la disección ganglionar tipo D2 no pueda realizarse. No queda claro con los datos publicados si el tratamiento adyuvante puede ser eficaz en casos de resección incompleta marginal tipo R1.

Dos estudios randomizados en 2002, uno con etoposido, adriamicina, cisplatino sobre 274 pacientes y otro con 5FU, adriamicina, mitomicina C comparado con 5FU sólo en 416 pacientes han mostrado resultados negativos (40,41). En el primer estudio la supervivencia libre de enfermedad mejoró un 17% y la supervivencia global un 7% en los pacientes tratados con quimioterapia frente a los controles. Además, el grupo de pacientes con disección ganglionar D2 tuvieron la mejor supervivencia global.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La administración de quimioterapia primaria, previa a la cirugía puede tener ventajas por sí misma o por comparación con la administración postquirúrgica adyuvante. Una razón es la mejor tolerancia, pues tras la gastrectomía se pierde aproximadamente el 10% del peso corporal y existen problemas de tolerancia digestiva y absorción de medicamentos. Además, produce reducción tumoral con infraestadificación, facilitando la resección quirúrgica completa y también se está haciendo tratamiento sistémico precoz sobre las posibles micrometástasis, ya que la aparición de enfermedad metastásica a solas o con recidiva local es el patrón de recidiva más frecuente en cáncer gástrico.

En los últimos años se han publicado algunos ensayos fase 2 en los cuales se pone de manifiesto una alta tasa de respuestas a la quimioterapia neoadyuvante y

que los pacientes que responden tienen mejor pronóstico que los que no responden.

En el año 2003 se presentaron los resultados preliminares del estudio MAGIG (*UK Medical Research Council*). Se trata de un estudio fase 3 randomizado, comparando cirugía curativa sólo frente a 3 ciclos de quimioterapia preoperatoria a base de 4-epidriamicina, 50 mg/m², cisplatino, 60mg/m² y 5-fluorouracilo, 200 mg/m²/día (ECF) cada tres semanas seguido de cirugía, seguido de tres ciclos de ECF (42). El estudio incluyó a 503 pacientes, 250 en el grupo de quimioterapia, de los cuales el 88% completó los 3 ciclos quirúrgicos y sólo el 64% recibió los 6 ciclos previstos, sugiriendo una mala tolerancia de la quimioterapia postoperatoria. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mejor en los pacientes tratados con quimioterapia (p = 0,0001) (Tabla II). La supervivencia a los 5 años fue del 36% en los pacientes tratados con quimioterapia y del 23% en los tratados sólo con cirugía (p = 0,009) (43).

TABLA II

RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA DEL ESTUDIO "MAGIC"

Supervivencia	Quimioterapia pre- postcirugía	Cirugía sola	Beneficio (IC 95%)
A 2 años	50% (44-56%)	41% (35-48%)	9% (3-18%)
A 5 años	36% (30-43%)	23% (17-29%)	13% (4-22%)
Mediana	24 meses	20 meses	4 meses (2-13)

IC = intervalo de confianza

Los autores concluyeron que este tratamiento a base de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante debería ser el nuevo tratamiento estándar del cáncer gástrico no diseminado. Sin embargo, hay que esperar a la publicación definitiva de los resultados antes de tomar decisiones, pues un escaso 36% de pacientes curados a los 5 años, la inclusión en el estudio de más de un 10% de pacientes con cáncer de esófago distal, o el haber tratado con 3 ciclos de ECF postoperatorio a los pacientes que fueron resistentes en su aplicación preoperatoria son puntos oscuros de este estudio.

FUTURO

El futuro inmediato del tratamiento del AGLA está, a nuestro modo de ver, en continuar haciendo ensayos clínicos basados en cirugía extensa con disección ganglionar tipo D2 y probando quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con nuevas combinaciones de fármacos que ya han demostrado su gran eficacia como tratamiento adyuvante en carcinoma colorrectal. A destacar que oxaliplatino-5FU-ácido folínico ha mostrado una alta

actividad también en estudios fase 2 en cáncer gástrico diseminado y por tanto sería la quimioterapia más atractiva para ensayar como tratamiento adyuvante (44). La quimioterapia neoadyuvante es particularmente atractiva, sobre todo para intentar realizar una cirugía menos traumática, como lo es la cirugía laparoscópica, que ya ha demostrado su eficacia en cáncer colorrectal, pero que se considera todavía experimental en cáncer gástrico (45,46).

El 5FU es un citotóxico fundamental en la quimioterapia adyuvante del cáncer gástrico, pero se están introduciendo nuevos antifolatos como pemetrexed, que están demostrando en clínica su mayor eficacia y mejor índice terapéutico en otros tumores, y que podría ofrecer ventajas al incorporarlo al tratamiento del cáncer gástrico (47).

El irinotecan y docetaxel, que han demostrado su actividad en ensayos fase 2 sobre pacientes con cáncer gástrico diseminado, también podrían probarse en tratamientos adyuvantes (48,49).

De igual forma, los nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares específicas como cetuximab o bevacizumab que han demostrado gran actividad en cáncer colorrectal, también podrían utilizarse en cáncer gástrico, primero en fase diseminada, y si se comprueba su actividad, en forma adyuvante (50,51).

Por último, el espectacular desarrollo en los últimos años de la proteómica y farmacogenómica desembocará en un futuro próximo en poder desarrollar marcadores biológicos predictivos de respuesta o de resistencia, como ocurre ya con los niveles de TS o de ERCC1, lo que conduce a una mayor selección de pacientes, evitando así tratamientos inútiles (52).

La eficacia de la quimioterapia se podrá medir mediante pruebas de respuesta alternativas, como la captación de glucosa marcada isotópicamente (5-FDG), medida mediante tomografía por emisión de positrones (PET) o PET-TAC. Existen al menos dos estudios que han podido diferenciar de esta forma aquellos pacientes que responden de los que no responden (53,54).

No cabe duda que el pronóstico del cáncer gástrico tratado con intención curativa, ha mejorado y puede mejorar aún más. En nuestra experiencia hemos observado que con una cirugía extensa realizada por cirujanos expertos y el uso de quimioterapia adyuvante con dos fármacos, se incrementa notablemente la tasa de curación. Incluso, los pacientes tratados más reciente-

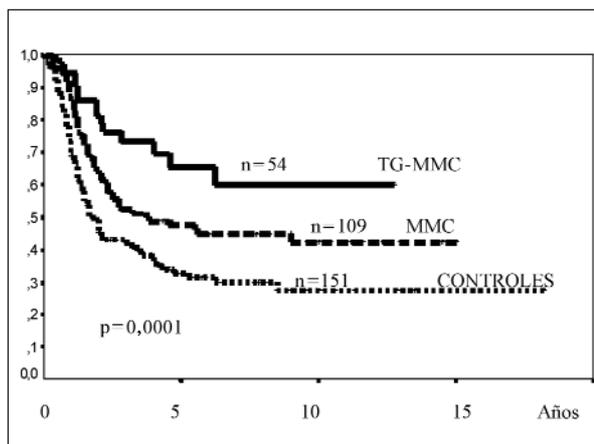


Fig. 1. Estudio retrospectivo de la supervivencia libre de enfermedad en 314 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, según el tipo de tratamiento adyuvante realizado. TG-MMC: Tegafur-Mitomicina C; MMC: Mitomicina C; Controles: sin tratamiento adyuvante.

mente con cirugía extensa y dos fármacos adyuvante (mitomicina C ev y Tegafur oral por seis meses) se consigue una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años que es superior al 60%, sin administrar radioterapia postoperatoria y con una toxicidad aceptable (55) (Fig. 1).

En el futuro a medio plazo no cabe duda que el desarrollo de la biología molecular se traducirá en tratamientos farmacológicos altamente eficaces que producirán altos índices de curabilidad y, quizás, podría evitar la cirugía tan extensa que actualmente recomendamos.

CORRESPONDENCIA:

Juan J. Grau de Castro
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
Fax: 932 275 402
e-mail: jjgrau@clinic.ub.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Siewert JR. Gastric cancer: the dispute between East and West. *Gastric Cancer* 2005; 8: 59-61.
2. Fukushima M. Adjuvant therapy of gastric cancer: the Japanese experience. *Semin Oncol* 1996; 23: 369-78.
3. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Bruijn JA. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995; 13: 19-25.
4. Ishii T, Fujiwara Y, Ohnaka S, Hayashi T, Taniguchi H, Takiguchi S, et al. Rapid genetic diagnosis with the transcription-reverse transcription concerted reaction system for cancer micrometastasis. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 778-85.
5. Suzuki T, Ochiai T, Hayashi H, Hori S, Shimada H, Isono K. Peritoneal lavage cytology findings as prognostic factor for gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 103-7.
6. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol* 1996; 23: 360-8.

7. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
8. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joy-paul V, 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.
9. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1357-62.
10. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1357-62.
11. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-11.
12. Wisbeck WM, Becher EM, Russell AH. Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol* 1986; 7: 13-8.
13. Gunderson LL, Martenson JA, Smalley SR, Garton GR. Lower gastrointestinal cancers: rationale, results, and techniques of treatment. *Front Radiat Ther Oncol* 1994; 28: 140-54.
14. Gunderson LL, Haddock MG, Foo ML, Todoroki T, Nagorney D. Conformal irradiation for hepatobiliary malignancies. *Ann Oncol* 1999; 10 (Supl. 4): 221-5.
15. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R, et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 601-14.
16. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 277-84.
17. Whittington R, Coia LR, Haller DG, Rubenstein JH, Rosato EF. Adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction: the effects of single and combined modalities on the survival and patterns of failure following treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 593-603.
18. Mohiuddin M, Kudrimoti M, Regine WF, McGrath PC, Hanna N, John W. Concurrent infusional gemcitabine and radiation in the treatment of advanced unresectable GI malignancy: a phase II study. *Cancer J* 2002; 8: 255-62.
19. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, 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.
20. Fukushima M. The overdose of drugs in Japan. *Nature* 1989; 342: 850-1.
21. Douglass HO Jr. Gastric cancer: overview of current therapies. *Semin Oncol* 1985; 12 (3 Supl. 4): 57-62.
22. Lise M, Nitti D, Marchet A, Kalamian H, Zanc D. Tratamiento adyuvante del cáncer gástrico. *Rev Cancer* 1988; 2: 72-80.
23. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-7.
24. Nakajima T, Takahashi T, Takagi K, Kuno K, Kajitani T. Comparison of 5-fluorouracil with fluorouracil in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1366-71.
25. Pignon JP, Ducreux M, Rougier P. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a critical reappraisal. *J Clin Oncol* 1994; 12: 877-8 (letter).
26. Piedbois P, Buyse M. Meta-analyses need time, collaboration, and funding. *J Clin Oncol* 1994; 12 (4): 878-80.
27. Alcobendas F, Milla A, Estape J, Curto J, Pera C. Mitomycin C as an adjuvant in resected gastric cancer. *Ann Surg* 1983; 198: 13-7.
28. Estape J, Grau JJ, Lcobendas F, Curto J, Daniels M, Vinolas N, et al. Mitomycin C as an adjuvant treatment to resected gastric cancer. A 10-year follow-up. *Ann Surg*. 1991; 213: 219-21.
29. Grau JJ, Estape J, Alcobendas F, Pera C, Daniels M, Teres J. Positive results of adjuvant mitomycin-C in resected gastric cancer: a randomised trial on 134 patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 340-2.
30. Grau JJ, Estape J, Fuster J, Filella X, Visa J, Teres J, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin plus fluorouracil versus mitomycin alone in resected locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1036-9.
31. Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E, Tusquets I, Cardona T, Arcusa A, et al. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3810-5.
32. Grau JJ, Domingo-Domenech J, Morente V, Pera M, García-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Low thymidylate synthase expression in the primary tumor predicts favorable clinical outcome in resected gastric cancer patients treated with adjuvant tegafur. *Oncology* 2004; 66: 226-33.
33. Carrato A, Díaz-Rubio E, Medrano J, et al. Phase III trial of surgery versus adjuvant chemotherapy with mitomycin C and Tegafur plus Uracil, starting within the first week after surgery for gastric adenocarcinoma. *Proc ASCO* 1995; 14: 1998.
34. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-64.
35. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837-43.
36. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002; 168: 597-608.
37. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T, Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 278-86.
38. Schwart RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in respectable, advanced-stage gastric cancer. *Proc ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2005; 85 (Abstr 6).
39. Verheij M, Opendick V, Boot H, et al. Late renal toxicity following post-operative chemoradiotherapy in gastric cancer. *Proc ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2005; 83: Abstr 2.
40. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F, Bordogna G, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 2002; 13: 299-307.
41. Chang HM, Jung KH, Kim TY, Kim WS, Yang HK, Lee KU, et al. A phase III randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in curatively resected gastric cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1779-85.
42. Allum W, Cunningham D, Weeden S, on behalf of the NCRI Upper GI Clinical Study Group. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer. A randomised controlled trial (the MAGIC trial ISRCTN 93793971). *Proc ASCO* 2003; 998 a.
43. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Weeden S, for the NCRI Upper Clinical Studies Group. Perioperative chemotherapy in operable gastric cancer and lower oesophageal cancer: Final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc ASCO*. 2004: 4001.
44. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeldt S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 15; 22: 658-63.
45. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 29: 2224-9.
46. Kim MC, Kim HH, Jung GJ. Surgical outcome of laparoscopy-assisted gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 401-5.

47. Dubey S, Schiller JH. Three emerging new drugs for NSCLC: pemetrexed, bortezomib, and cetuximab. *Oncologist* 2005; 10: 282-91.
48. Koizumi W, Kurihara M, Satoh A, Takiuchi H, Tanabe S, Shimada K. Phase I/II study of bi-weekly irinotecan plus cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2005; 25 (2B): 1257-62.
49. Ohtsu A. Current status and future prospects of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 95-102.
50. Hinoda Y, Sasaki S, Ishida T, Imai K. Monoclonal antibodies as effective therapeutic agents for solid tumors. *Cancer Sci* 2004; 95: 621-5
51. Díaz-Rubio E. New chemotherapeutic advances in pancreatic, colorectal, and gastric cancers. *Oncologist* 2004; 9: 282-94.
52. Zhao YB, Yang HY, Zhang XW, Chen GY. Mutation in D-loop region of mitochondrial DNA in gastric cancer and its significance. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3304-6.
53. Napieralski R, Ott K, Kremer M, Specht K, Vogelsang H, Becker K, et al. Combined GADD45A and thymidine phosphorylase expression levels predict response and survival of neoadjuvant-treated gastric cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3025-31.
54. Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4604-10.
55. Grau JJ, Martín M, Fuster J, Pera M, García-Valdecasas JC, Bombi JA, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in the long-term outcome of patients with resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2003; 82: 234-40.

Progresos en la quimioterapia del cáncer gástrico: protocolos de tercera generación

J. WILS

Laurentius Hospital. Roermond. Países Bajos

RESUMEN

Durante los últimos veinte años, la actitud general respecto al valor clínico de la quimioterapia del cáncer gástrico ha cambiado. Este cambio se ha basado sobre todo en la aparición de los modernos regímenes de quimioterapia –las llamadas combinaciones de segunda generación– y en los ensayos aleatorizados que han comparado la quimioterapia con el mejor tratamiento de soporte. Estos ensayos demostraron claramente que la quimioterapia activa mejora significativamente la supervivencia global y la calidad de vida. Mientras tanto, la quimioterapia es una forma probada de abordar el tratamiento paliativo de los pacientes con enfermedad avanzada y también existe cada vez más interés por las estrategias multimodales de tratamiento perioperatorio. Se expondrán los recientes desarrollos de la quimioterapia del cáncer avanzado, así como el tratamiento de las fases tempranas mediante modalidades combinadas. Nuestra atención recaerá principalmente en los estudios aleatorizados en fase II o fase III, pues los estudios en fase II suelen resultar “prometedores”, pero casi nunca pueden sustanciarse en ensayos aleatorizados.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Quimioterapia paliativa. Protocolos de tercera generación. Quimioterapia adyuvante.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico metastático se considera que es relativamente sensible a la quimioterapia, y en los estudios en fase III se han observado tasas de respuesta de hasta el 45%, con una supervivencia de 6-8 meses. Además, se ha demostrado claramente que la quimioterapia es mejor que el tratamiento paliativo en términos de supervivencia y calidad de vida (CdV) (1). Sin embargo, el progreso ha sido lento desde la introducción de

ABSTRACT

During the past twenty years, the general attitude concerning the clinical value of chemotherapy for gastric cancer has changed. This change was especially based on the development of modern chemotherapy regimens – so-called second-generation combinations - and on randomized trials comparing chemotherapy with best supportive care. These trials clearly demonstrated that an active chemotherapy improves significantly the overall survival and quality of life. Meanwhile chemotherapy is a well established approach as palliative therapy for patients with advanced disease and there is also an increasing interest in multimodal, perioperative treatment strategies. Recent developments in the chemotherapy of advanced gastric cancer as well as the treatment of earlier stages by combined modality will be discussed. The focus will be mainly on randomized phase II or phase III studies because phase II studies are often “promising” but can hardly ever be substantiated in randomized trials.

KEY WORDS: *Gastric cancer. Palliative chemotherapy. Third-generation protocols. Adjuvant chemotherapy.*

las pautas de segunda generación, como las FAMTX, ELF, EAP, FUP y ECF. Ningún régimen ha sido capaz de llevar la supervivencia más allá de 1 año. Sigue existiendo la imperiosa necesidad de hallar nuevos fármacos y combinaciones, o nuevas pautas de fármacos, cuya actividad frente al cáncer gástrico sea conocida.

La pregunta de cuál es la quimioterapia “estándar” del cáncer gástrico avanzado sigue sin poder responderse. El régimen FAMTX (5-FU, adriamicina y metotrexato) se consideró el tratamiento de referencia desde

comienzos de los años noventa, tras demostrarse su superioridad respecto a las pautas FAM o EAP en dos ensayos aleatorizados (2,3). Posteriormente, cuatro estudios en fase III compararon la pauta FAMTX con los regímenes FLEP y PELF (bolos de 5-FU/leucovorina, epirrubicina y cisplatino), ECF (5-FU en infusión prolongada + epirrubicina + cisplatino) y ELF (etopósido, 5-FU/leucovorina) o FUP (5 días de 5-FU en infusión + cisplatino), respectivamente. Los datos procedentes de España sí revelaron una mayor actividad del régimen FLEP (respuesta del 23 frente al 7%), pero sin diferencias significativas en cuanto a supervivencia (4). Los resultados de Italia también mostraron una respuesta mayor (38 frente a 21%), con supervivencias similares (5). Sin embargo, el estudio del *Royal Marsden*, mostró que el ECF era superior al FAMTX (tasa de respuestas del 45 frente al 21%; supervivencia de 9 frente a 6 meses en 256 pacientes elegibles). Los autores consideran que el ECF es el tratamiento "estándar" (6,7). Este punto de vista no ha sido universalmente adoptado, principalmente porque los resultados del FAMTX fueron inferiores a lo que se había publicado anteriormente, por falta de fe en el impacto de la epirrubicina y por la complejidad de la infusión prolongada de 5-FU. No obstante, los datos del *Royal Marsden* han despertado interés por las infusiones de 5-FU en el tratamiento de esta enfermedad. El último estudio aleatorizado fue realizado por el EORTC *Gastrointestinal Tract Group*. No se detectaron diferencias significativas entre las pautas FAMTX, ELF y FUP. Hay que tener en cuenta que en este ensayo se consideró que la enfermedad localmente avanzada no era medible, por lo que sólo aceptaron las respuestas completas, lo que ciertamente dio lugar a que se subestimara la tasa de respuestas parciales. Se concluyó que ninguna de estas pautas podía recomendarse como tratamiento estándar (8). Sin embargo, hay quienes consideran que la combinación de 5-FU y cisplatino (FUP) es el tratamiento estándar o de referencia. En la tabla I se expone un resumen de los ensayos en fase III con pautas de segunda generación.

Parece interesante que en ninguno de estos protocolos sea alta la dosis de 5-FU. El FAMTX utiliza 375 mg de 5-FU/m²/semana; el ELF, 500 mg; el FUP, 1.250 mg,

TABLA I

ENSAYOS EN FASE III QUE COMPARAN EL FAMTX CON OTROS REGÍMENES DE SEGUNDA GENERACIÓN

Autor	n	Régimen	Respuesta (%)	p	OS	p
Massuti	75	FLEP	26	0,008	7,2	ns
	73	FAMTX	9		5,4	
Cocconi	98	PELF	38	0,003	7,7	ns
	97	FAMTX	21		6,9	
Webb	126	ECF	45	0,0002	8,7	0,0009
	130	FAMTX	21		6,1	
Vanhoefer	133	ELF	9	ns	7,2	ns
	134	FUP	20		7,2	
	132	FAMTX	12		6,7	

y el ECF, 1400 mg/m²/semana. La infusión de altas dosis de 5-FU (dosis de FU \geq 2.000 mg/m²: HD-FU) se ha evaluado en forma de infusiones semanales de 24 h a bisemanales de 48 h, en solitario y en combinación con cisplatino. Con esta pauta, la intensidad de la dosis de 5-FU es casi dos veces mayor que con las infusiones de 5 días cada 4 semanas. Con el HD-FU \pm LV en combinación con cisplatino se han comunicado tasas de respuestas elevadas y supervivencias medianas de 7-11 meses (9-11). En consecuencia, el *EORTC GI Group* valoró los regímenes basados en el HD-FU (HD-FU, HD-FU + LV, HD-FU + LV + cisplatino) mediante un diseño aleatorizado en fase II (12). Los resultados finales muestran que la tasa de respuestas pudo determinarse en 131 pacientes elegibles. Fue del 6,1% (0-14,4%) con el HD-FU (RP: 2) y del 25% (12,5-27,5%) con el HD-FU/FA (RC: 1, RP: 11). La pauta de HD-FU/FA/Cis indujo la mayor tasa de respuestas, con un 45,7% (31-60,4%) (RC: 4, RP: 17), y la menor tasa de progresión de la enfermedad (PE), con un 13%. La tasa de PE fue del 57,6 y el 33,3% con el HD-FU y el HD-FU/FA, respectivamente (Tabla II).

TABLA II

RESPUESTA AL TRATAMIENTO (EORTC 40953)

	HD-FU (n = 33)	HD-FU/FA (n = 48)	HD-FU/FA/Cis (n = 46)
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
Respuesta completa	0	2,1	8,7
Respuesta parcial	6,1	22,9	37
Respuesta global	6,1 (0-14,4)	25 (12,5-37,5)	45,7 (31-60,4)
Sin cambios	30,3	37,5	37
Enfermedad progresiva	57,6 (40,6-74,6)	33,7 (21,1-47,3)	13 (3,1-22,9)

La duración de la respuesta fue similar con el HD-FU/FA [6,8 (5,7-9,7) meses] y el HD-FU/FA/CDDP [6,7 (6-8,9) meses]. La supervivencia mediana y la supervivencia libre de progresión al año fueron de 1,9 (1,6-3,25) meses y el 8,1% (0-17%) con el HD-FU, de 4 (3,1-5,5) meses y el 5,6% (0-11,7%) con el HD-FU/FA, y de 6 (5-7,3) meses y el 15,1% (5,5-24%) con el HD-FU/FA/Cis, respectivamente.

Los tiempos de supervivencia medios y las tasas de supervivencia al cabo de 1 año fueron de 7,1 (6-8,6) meses y el 24% (10,5-38,2%) con el HD-FU, de 8,9 (7,1-11,9) meses y el 30,3% (17,9-42,7%) con el HD-FU/FA, y de 9,7 (7,6-17,4) meses y el 45% (31,9-58,7%) con el HD-FU/FA/Cis. El 27% de los pacientes tratados con HD-FU/FA/Cis sobrevivió a los 2 años. Aunque ni se planificó, ni se realizó ninguna comparación formal entre los tres brazos de tratamiento, existe una clara diferencia en cuanto a eficacia. Esto es especialmente obvio entre el HD-FU y el HD-FU/FA/Cis, pero también entre el HD-FU y el HD-FU/FA, y entre el HD-FU/FA y el HD-FU/FA/Cis.

El régimen HD-FU/LV parece una pauta atractiva y muy bien tolerada que podría servir de base a los protocolos de "tercera generación". Es prácticamente no mielosupresora y puede combinarse fácilmente con otros fármacos activos. Debe observarse que la adición de LV parece potenciar la actividad de las infusiones intermitentes de HD-FU.

Aparte del cisplatino, los fármacos que pueden potenciar la actividad del HD-FU/LV son el oxaliplatino, el CPT-11 y los taxanos. Se han notificado tasas de respuesta del 32-65% con combinaciones de taxanos, CPT-11 u oxaliplatino más HD-FU ± LV (13-20). La tabla III muestra un resumen de los posibles regímenes de tercera generación. Queda por determinar si fármacos orales como la capecitabina o el S-1 pueden sustituir al HD-FU/LV.

TABLA III

POSIBLES PROTOCOLOS DE TERCERA GENERACIÓN		
Régimen	Diseño del estudio	Referencia
HDFU/LV/Cisplatino	Aleatorizado, fase II	12
HDFU/LV/Cis/CPT-1	Fase II	21
HDFU/LV/CPT-11 (FOLFIRI; FUFIRI)	Fase III Aleatorizado, fase II	22 8,19,20
HDFU/LV/oxaliplatino (FOLFOX; FUFOX)	Fase II	15,16,17
HDFU/LV/Taxano	Fase II	13,14

Recientemente se ha publicado un estudio en fase III que comparó la pauta HD-FU/LV + CPT-11 (FUFIRI) con la FUP. Los resultados muestran tendencia a la superioridad en cuanto a TTP, pero sin ventaja en cuanto a supervivencia. La tolerancia del FUFIRI fue mejor que la del FUP (22). Otro ensayo en fase III comparó el régimen FUP + taxotero (TCF) con el FUP (CF). Los resultados finales muestran que la combinación de docetaxel posee una ventaja significativa pero una toxicidad considerable (23). Los resultados se resumen en la tabla IV. Por su elevada toxicidad y no estar basado en el HDFU/LV, el TCF debe considerarse un protocolo intermedio entre la segunda y la tercera generación. El SAKK comparó el ECF con el TCF, sustituyendo la E por taxotero, en un diseño aleatorizado en fase II. El TCF mostró una tasa de respuestas del 55% frente al 46% del ECF, siendo la supervivencia mediana de 10,4 meses con el TCF y de 8,0 meses con el ECF (24). Esto también sugiere una ventaja para el régimen basado en docetaxel, aunque no puede hacerse ninguna comparación formal. En el RU hay un ensayo que valora el oxaliplatino frente al cisplatino y la capecitabina frente a la infusión de FU en el régimen ECF (ensayo REAL-2). Los datos preliminares muestran tasas de respuesta mejoradas con el oxaliplatino frente al cisplatino y con la capecitabina frente al 5-FU (25). Los resultados finales de este estudio se esperan con interés.

TABLA IV

	RESULTADOS DEL TCF FRENTE AL CF		
	TCF (n = 227)	CF (n = 230)	p
Respuesta	37%	25%	0,0106
TTP (mediana, meses)	5,6	3,7	0,0004
Supervivencia a 2 años	18%	9%	0,0201 (rango log. de SG)
Grado 3-4 AA	81%	75%	

TTP: tiempo hasta la progresión; SG: supervivencia global; AA: acontecimientos adversos.

QUIMIOTERAPIA Y QUIMIORRADIOTERAPIA PARA EL CÁNCER GÁSTRICO LOCALIZADO

Es un hecho reconocido que la cirugía es el tratamiento básico del cáncer gástrico, con una supervivencia global a 5 años de alrededor del 30-40% en los casos con resección curativa y de hasta el 50% en las manos de grupos quirúrgicos experimentados. El cáncer gástrico resecable representaría la gran mayoría de los estadios IB y II, e incluiría algunos casos en estadio III. La tasa de recidivas asciende drásticamente en los estadios más avanzados y podría verse influida por la extensión de la cirugía. Hasta ahora, la quimioterapia adyuvante postoperatoria no ha logrado mejorar la supervivencia en casi ninguna serie occidental. Aunque un metanálisis de los ensayos de adyuvantes ha aportado cierta evidencia de que el tratamiento adyuvante posee alguna pequeña ventaja (26,27), esta posible ventaja no ha sido generalmente aceptada y el tratamiento adyuvante no se recomienda fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Sin embargo, habría que tener en cuenta que en la mayoría de los estudios de adyuvantes se administraron regímenes de quimioterapia de primera generación que resultan sólo marginalmente activos en los ensayos en fase III sobre enfermedad avanzada. Además, en muchas de las series publicadas, la cirugía no se definió adecuadamente y podría haber sido insuficiente. Algunas series japonesas sugirieron que el tratamiento sistémico adyuvante resultaba beneficioso, pero la mayoría de estos datos carecían de aleatorización. Entre los factores que podrían contribuir a los positivos resultados japoneses está la mayor amplitud de la cirugía, que dejaría menos células tumorales residuales. Más recientemente se han publicado tres estudios europeos con pautas de segunda generación. Hay dos estudios de adyuvantes postoperatorios, uno con FAMTX frente a un grupo de control y realizado por la EORTC, y otro con FEMTX (5-FU, metotrexato y epirrubicina) frente a un grupo control y realizado por el ICGC (*International Collaborative Cancer Group*), que han contado con 398 pacientes en total. Se ha realizado un análisis combinado que no ha revelado ninguna diferencia significativa

en cuanto a supervivencia entre la cirugía sola y el tratamiento combinado (28). En un ensayo francés con FUP (cisplatino, 100 mg/m² más 5 días de infusión de 5-FU, 1.000 mg/m², cada 4 semanas) se incluyeron 278 pacientes de evolución similar (29), mientras que en otro italiano de quimioterapia adyuvante con EAP (etopósido, adriamicina y cisplatino) y 5-FU/LV se incluyeron 274 pacientes, obteniéndose también una supervivencia similar (30). Resulta importante observar que la supervivencia a 5 años en los estudios de la EORTC, francés e italiano fue de alrededor del 50% en el brazo estándar con cirugía sola. En todos estos estudios resultó obligada la disección D2. Otros dos estudios italianos, uno con PELF (cisplatino, epirrubicina, 5-FU y leucovorina) y el otro con PELF intensivo semanal, tampoco mostraron ventajas significativas en cuanto a supervivencia global (31,32).

Los resultados de estudio *Intergroup/SWOG* (INT 116) (33) se han discutido ampliamente. Este estudio investigó la radioterapia más 5-FU/leucovorina en cánceres gástricos resecaados. Aunque la quimio + radioterapia produjo una ventaja significativa en cuanto a supervivencia, el 54% de los pacientes de este ensayo se sometió a resecciones < D1 y hasta el 90% a resecciones ≤ D1, lo que hizo surgir la crítica de que la mala calidad de la cirugía de este estudio había contribuido a los resultados obtenidos (34). Los datos de supervivencia con la modalidad combinada no fueron mejores que los obtenidos sólo con cirugías más óptimas (resección ≥ D1) en series europeas recientes (28-30). Asimismo, el control de calidad de la radioterapia había sido malo, ya que el 32% de los pacientes precisaron cambiar el plan de radiación a raíz de una revisión central. Si esta no se hubiera realizado, podría haber habido toxicidad grave, con riesgo de muerte, en hasta el 10% de los pacientes (35).

En Europa es improbable que se introduzcan cambios en la práctica clínica de acuerdo con este estudio únicamente. Por lo tanto, parece que existe una buena justificación para llevar a cabo un ensayo parecido en Europa, con la aplicación de una cirugía mejor (resección D1 al menos), una quimioterapia más efectiva y una radioterapia cuidadosamente controlada. De hecho, dicho estudio se está discutiendo ahora con varios grupos nacionales en el seno de la estructura PETACC. La hipótesis a comprobar es si el efecto beneficioso es igual al publicado en EE.UU. cuando la radioquimioterapia se añade a una cirugía más óptima. Un aumento de la supervivencia a tres años en un 10%, desde el 60 al 70%, se consideraría un resultado importante positivo que cambiaría la práctica clínica. Aún se sigue discutiendo el diseño exacto. ¿Debe ser el brazo de control la cirugía sola o la modalidad combinada? La cirugía sola se sigue considerando el estándar asistencial por la mayoría de los grupos europeos. El requisito mínimo sería una resección D1. En el brazo experimental se utilizarán la quimioterapia postoperatoria y la quimiorradioterapia. Aún tiene que definirse la pauta exacta después de realizar los estudios de viabilidad.

El interés se ha desplazado hoy a la quimioterapia neoadyuvante. Algunos ensayos en fase II han demos-

trado la viabilidad de este planteamiento. En el RU, en 1994, se lanzó un ensayo con ECF preoperatorio y postoperatorio (el ensayo "MAGIC"), cuyos resultados finales se presentaron en la ASCO 2005 (36). Sin embargo, la cirugía no se definió bien en ese estudio. Los resultados mostraron una reducción significativa del estadio y una ventaja también significativa en cuanto a supervivencia ($p = 0,009$). La supervivencia en el brazo experimental fue del 36% y en el brazo con cirugía sola de sólo el 23% a cinco años, lo que despertó los mismos comentarios que el estudio de EE.UU. Basándose en estos resultados, sin embargo, algunos defenderían probablemente la quimioterapia neoadyuvante en la propuesta del PETACC.

En EE.UU., un nuevo ensayo adyuvante (CALGB 80101) comparará la ECF postoperatoria y la radioterapia más infusiones prolongadas de 5-FU con la pauta de tratamiento INT 116. El SAKK propone comparar el TCF preoperatorio con el postoperatorio, y los grupos italianos favorecen la comparación de distintos regímenes de quimioterapia. La pregunta de cuál es el beneficio de la quimioterapia o la quimiorradioterapia añadida a una cirugía apropiada (disección D2 limitada) no la contestará ningún ensayo que carezca de un brazo de control de este tipo. Esta pregunta debe responderse primero, antes de valorar la definición de pautas más óptimas.

En conclusión, existe ya un renovado interés por el tratamiento adyuvante del cáncer gástrico. El CPT-11 y el docetaxel se han mostrado muy activos y su incorporación a un régimen de quimiorradioterapia acompañada de cirugía óptima podría hacernos avanzar en el tratamiento del cáncer gástrico.

DISCUSIÓN

Se sabe que con la quimioterapia actual sólo pueden lograrse la paliación y una cierta prolongación de la vida en los pacientes con metástasis a distancia. Esta prolongación de la vida, sin embargo, se acompaña de una mejor calidad de vida y es rentable (37).

El desarrollo de protocolos más activos de quimioterapia de tercera generación en la enfermedad metastásica es de gran interés no sólo para una mejor paliación, sino también para su aplicación en las primeras etapas de la enfermedad. La infusión de 5-FU/LV a dosis altas parece una buena base para los protocolos de tercera generación, con adición de otros fármacos ("nuevos") a la pauta básica. Otros agentes interesantes que podrían añadirse a la quimioterapia en los protocolos de cuarta generación serían los tratamientos dirigidos a dianas específicas, como los anticuerpos o los inhibidores de la tirosina-cinasa (TKI).

Las modalidades terapéuticas que se añaden a la cirugía son de gran interés en la enfermedad localmente avanzada (1) y también en las etapas más tempranas del cáncer gástrico.

Aunque la mayoría de los estudios adyuvantes realizados hasta ahora en el cáncer gástrico resecaado han sido negativos, de estos datos no puede concluirse que

el tratamiento adyuvante no vaya a funcionar en el cáncer gástrico. ¿Por qué habría de ser efectivo el tratamiento adyuvante en el cáncer de mama o colon y no en el cáncer gástrico? En la enfermedad metastática, la quimiosensibilidad del cáncer gástrico parece situarse entre la de los cánceres de mama y de colon, aunque la resistencia a la quimioterapia suele aparecer antes, dando lugar a una supervivencia más corta. Se necesitan ensayos cooperativos a gran escala para demostrar este efecto beneficioso.

Otro campo de investigación es la posible selección de los pacientes que se beneficiarán del tratamiento mediante estudios histopatológicos tales como la determinación del nivel de expresión de distintos marcadores moleculares, estableciendo así la relación entre biología y respuesta.

En conclusión, los protocolos de tercera generación tienen ciertas ventajas, aunque limitadas, sobre los regímenes de segunda generación. Se necesitan estudios a gran escala que incorporen estos regímenes al ámbito adyuvante.

CORRESPONDENCIA:

J. Wils
Laurentius Hospital
Roermond, Países Bajos
e-mail: wils@cobweb.nl

BIBLIOGRAFÍA

1. Wils J. The treatment of advanced gastric cancer. *Sem Oncol* 1996; 23: 397-406.
2. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European organization for research and treatment of cancer gastrointestinal tract cooperative group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827-31.
3. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 5418.
4. Massuti B, Cervantes A, Aranda E, et al. A phase III multicenter randomized study in advanced gastric cancer (GC): fluorouracil + leucovorin + epirubicin + cisplatin (FLEP) versus fluorouracil + adriamycin + methotrexate + leucovorin (FAMTX). *Abstr Sec Intern Conf on Biol, Prevent and Treatm of GI Malign*, Köln 1995; 50 (abstr).
5. Cocconi G, Carlini P, Gamboni A, et al. Cisplatin, epirubicin, leucovorin and 5-fluorouracil (PELF) is more active than 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate (FAMTX) in advanced gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1258-63.
6. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced oesophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-7.
7. Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Brit J Cancer* 1999; 80: 269-72.
8. Vanhoefter U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil and doxorubicin (FAMTX) versus etoposide, leucovorin and fluorouracil (ELF) versus infusional fluorouracil and cisplatin (FUP) in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2648-57.
9. Cervantes A, Navarro M, Carrato A, et al. The addition of cisplatin to continuous infusion 5-fluorouracil for the treatment of advanced gastric cancer. Results of two consecutive phase II trials of the Spanish Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 255a (abstr).
10. Wilke H, Korn M, Vanhoefter U, et al. Weekly infusional 5-fluorouracil plus/minus other drugs for the treatment of advanced gastric cancer. *J Infus Chemother* 1996; 6: 123-6.
11. Louvet C, de Gramont A, Beerblock K, et al. Hydroxyurea (H), leucovorin (L), 5-FU (F) and cisplatin (C): final results of a large multicenter phase II study in advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 264a (abstr).
12. Vanhoefter U, Wagener T, Lutz M, et al. Randomized phase II study of weekly 24 h infusion of high dose 5-FU ± folinic acid (D-FU ± FA) versus HD-FU/FA/biweekly cisplatin in advanced gastric cancer. *EORTC trial 40953. Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 6): 27.
13. Bokemeyer C, Lampe CS, Clemens MR, et al. A phase II trial of paclitaxel and weekly 24 h infusion of 5 fluorouracil/folinic acid in patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1997; 8: 396-9.
14. Kuo S, Hsu C, Yeh K, et al. A phase II study of weekly paclitaxel and 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (Hdfl) in the treatment of advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 325a (abstr).
15. Louvet C, Andre T, Tigaut J, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4543-8.
16. Duyster J, Lorenzen S, Kullmann F, et al. Oxaliplatin plus 5FU/folinic acid (FUFOX Regimen) in 1th line metastatic gastric cancer (MGC). Results of the Multicenter Phase II STOMOX trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: 311s (abstr).
17. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 658-63.
18. Pozzo C, Barone C, Szanto J, et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric cancer or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15: 1773-81.
19. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LVFU2), LVFU2 plus cisplatin, or LVFU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD9803. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4319-28.
20. Moehler MH, Eimermacher A, Siebler J, et al. CPT-11/FA/5-FU versus ELF in chemo-naïve patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction: a randomized phase II study. *Proc 2005 Gastroint Cancers Symp* 2005. p. 95.
21. Schleucher N, Tewes M, Wilke HJ, et al. Phase I-II study with weekly infusional high-dose 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan in combination with biweekly cisplatin as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 343 (abstr).
22. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) plus 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1th-line advanced gastric cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 308s (abstr).

23. Moiseyenko VM, Ajani J, Tjulandin SA, et al. Final results of a randomized controlled phase III trial comparing docetaxel (T), combined with cisplatin (C), and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MCG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: 308s (abstr).
24. Roth AD, Maibach R, Falk S, et al. Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 317 (abstr).
25. Sumpter KA, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Randomized, multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophageagastic cancer: Confirmation of dose escalation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 257(abstr).
26. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-7.
27. Hermans J, Bonenkamp JJ. In reply. *J Clin Oncol* 1994; 12: 879-80.
28. Wils J, Nitti D, Guimaraes Dos Santos J, et al. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy with FAMTX or FEMTX in resected gastric cancer. Pooled results of studies from the EORTC GI group and the ICGG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 131a (abstr).
29. Ducreux M, Nordlinger B, Ychou M, et al. Resected gastric adenocarcinoma: randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5-FU-cisplatin (FUP). Final results of the FFCD 8801 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 241a (abstr).
30. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani I, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 2002; 13: 299-307.
31. Di Constanzo F, Gasperoni S, Manzione I, et al. Postoperative chemotherapy (CT) in resected gastric cancer :follow-up (FUP) vs. PELF. Results of an Italian Intergroup (GOIRC & GISCAD) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 296 (abstr).
32. Cascinu S, Labianca R, Barone C, et al. High-risk radically resected gastric cancer patients do not benefit of an adjuvant cisplatin containing regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: 313s (abstr).
33. 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.
34. Schwartz RE. Postoperative adjuvant chemoradiation therapy for patients with resected gastric cancer: Intergroup 116. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1879.
35. Kelsen DP. Postoperative adjuvant chemoradiation therapy for patients with resected gastric cancer: intergroup 116. *J Clin Oncol* 2000; 18 (Supl. 21): 32-4.
36. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial ISRCTN 93793971). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: 308s (abstr).
37. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, et al. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 267-74.

El tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado

A. CERVANTES RUIPÉREZ, I. CHIRIVELLA GONZÁLEZ, E. RODRÍGUEZ BRAUN.

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia

RESUMEN

El tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado supone una actitud integrada en equipo multidisciplinario. Esta revisión separa aquellos estudios en los que los pacientes fueron seleccionados a partir de una laparotomía exploradora de otros en los que se utilizaron criterios clínicos o de imagen. Diversos esquemas de poliquimioterapia basados en cisplatino han permitido obtener una tasa de respuestas superior al 50% con una tasa de reseccabilidad con márgenes libres de tumor de más de dos tercios y una supervivencia mediana que supera los dieciocho meses. Estas observaciones se ponen en el contexto del tratamiento neoadyuvante del cáncer gástrico. También se revisa la justificación de este tipo de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Quimioterapia preoperatoria. Resección curativa. Neoadyuvante.

ABSTRACT

The treatment of locally advanced gastric cancer is challenge and should be integrated in a multidisciplinary team approach. This review considers those trials in which patients were selected after an exploratory laparotomy separated from others, in which selection of patients was done considering nonsurgical, but clinical or imaging criteria. Several polychemotherapy schedules based upon the use or cisplatin may get a response rate of more than 50% with an R0 resectability rate in more than two thirds of cases and a median survival around eighteen months. These observations have to be put in the context of neoadjuvant therapy for gastric cancer. The justification of this approach is also justified.

KEY WORDS: Gastric cancer. Preoperative chemotherapy. Curative resection. Neoadjuvant.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia y de distintos factores biológicos, el cáncer de estómago es todavía una neoplasia de muy mal pronóstico. Más de dos tercios de los casos se presentan como una enfermedad avanzada, ya sea con metástasis a distancia o con una amplia diseminación en el área regional, que impide la resección quirúrgica radical (1). Por otra parte, el grupo de pacientes en los que la cirugía puede llevar a cabo la resección en bloque del tumor y de las áreas de drenaje linfático, sin afectación microscópica de los bordes quirúrgicos de resección, presenta globalmente una supervivencia mediana de 11 meses (2). La afectación transmural de la pared gástrica y la presencia de adenopatías tanto en las cadenas perigástri-

cas como en las extraperigástricas son hallazgos asociados con un pronóstico particularmente desfavorable (3). De hecho prácticamente sólo aquellos pacientes con tumores limitados a la mucosa o a la submucosa gástrica, con "early gastric cancer", presentan una probabilidad real de una supervivencia prolongada.

Aunque el cáncer gástrico ha sido considerado como una neoplasia quimiosensible, la quimioterapia no ha modificado significativamente la supervivencia de los pacientes con enfermedad locoregional reseccada, y en la enfermedad metastásica es únicamente un tratamiento paliativo que mejora el control de los síntomas y prolonga brevemente la supervivencia (4). La presente revisión considera una forma particular del cáncer gástrico, en cuanto al modo de su extensión locoregional se refiere. El carcinoma gástrico localmente avanzado

constituye una forma anatomoclínica de cáncer gástrico que tiene una serie de características clínicas, pronósticas y de quimiosensibilidad bien particulares. Se trata de tumores sin evidencia de diseminación hematológica a distancia pero que presentan extensa invasión locorregional, lo que hace que una modalidad terapéutica local como la cirugía aporte una posibilidad curativa reducidísima.

A continuación se comentan los criterios que definen esta entidad nosológica peculiar desde el punto de vista diagnóstico y, sobre todo, las estrategias terapéuticas que permiten incidir y modificar, en ocasiones, el curso evolutivo natural de esta enfermedad.

El cáncer gástrico es una neoplasia potencialmente curable, sin embargo, la resección quirúrgica obtiene supervivencias prolongadas en sólo el 20% de los casos. En algo menos de la mitad de los casos, en los que la resección quirúrgica es radical, puede hablarse de una probabilidad curativa real (5). Además de los factores pronósticos citados en el párrafo anterior, la reseccabilidad sin evidencia de enfermedad residual tras la cirugía es uno de los hechos que se relaciona más claramente con la supervivencia. De hecho, en varias series quirúrgicas, la extensión locorregional es el factor que impide la resección completa en casi la mitad de los pacientes (6) y, por tanto, afecta negativamente su supervivencia. Si bien la cirugía radical no es en general curativa en muchos pacientes con carcinoma gástrico, debido a la aparición posterior de metástasis a distancia o incluso de recidivas locorregionales, hay que tener en cuenta que sin cirugía radical, no hay curación.

Se han desarrollando estrategias para mejorar la supervivencia de los pacientes con carcinoma gástrico, que tienen como objetivo fundamental incrementar la tasa de resecciones R0 del tumor primitivo y tratar la enfermedad residual macroscópica o microscópica tras la cirugía. Las opciones terapéuticas estudiadas para alcanzar estos objetivos incluyen: resecciones ampliadas con linfadenectomías extendidas, resecciones paliativas seguidas de quimioterapia, quimioterapia y radioquimioterapia complementaria postoperatoria o quimioterapia preoperatoria de tipo neoadyuvante. Varios estudios randomizados que han estudiado el efecto de una linfadenectomía más extensa no han podido demostrar que esta aproximación tenga un efecto favorable en la supervivencia (3,7).

JUSTIFICACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CARCINOMA GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO

La experiencia de autores japoneses indica que hay un aumento de la tasa de supervivencia de los pacientes con carcinoma gástrico en estadios II y III, atribuida al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, sobre todo a un aumento de la radicalidad en las áreas de drenaje linfático (8). En algunas series occidentales que han adaptado los procedimientos descritos en las series japonesas se han conseguido resultados similares (9). Sin embargo, parece que los mejores resultados pueden deberse simplemente a un efecto de migración de

pacientes que pasan a un estadio más avanzado sólo por el hecho de haber ampliado el número de ganglios extirpados (10-11). Algunos estudios randomizados que comparan linfadenectomías más o menos extensas, demuestran que las disecciones D2 se acompañan de una mayor mortalidad perioperatoria y más complicaciones postoperatorias, y además requieren una estancia hospitalaria más prolongada (12). Por otra parte, la extensión de la resección quirúrgica ha alcanzado sus límites, y probablemente el número de pacientes que pueden beneficiarse de este tipo de intervenciones es reducido.

Las intervenciones quirúrgicas en las que se practica únicamente una citoreducción amplia pero no completa del volumen tumoral existente, aunque vayan seguidas de quimioterapia o radioterapia, no modifican el curso natural de la enfermedad. Además, la importante morbilidad que se asocia con estos procedimientos hace que no se recomienden como tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado. Hay que exceptuar aquellas situaciones en las que es necesaria una intervención paliativa para controlar una lesión sangrante que no responde a otras medidas, o en el caso de una obstrucción pilórica que requiere una gastroyeyunostomía de derivación. Otro aspecto a considerar es el fracaso de la quimioterapia adyuvante postoperatoria en los ensayos randomizados llevados a cabo en los países occidentales (13). Otras aproximaciones como la quimioterapia intraperitoneal o la inmunoterapia han fracasado en su intento de modificar la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico reseccionado radicalmente, por lo que su uso queda limitado en el contexto de ensayos clínicos. Tan sólo un estudio de quimioterapia asociada a radioterapia concomitante postoperatoria ha demostrado un efecto beneficioso en la supervivencia (14). El fracaso de la quimioterapia postoperatoria ha estimulado la investigación de la quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria como estrategia terapéutica en el cáncer gástrico y en particular en sus formas de presentación localmente avanzadas. Datos de un ensayo randomizado realizado por el grupo británico han demostrado que el empleo de quimioterapia neoadyuvante con el esquema ECF en pacientes con cáncer gástrico operable es capaz de aumentar la tasa de resecciones R0, produce infraestadificación y prolonga el periodo libre de recaída y también la supervivencia global (15).

Una serie de consideraciones teóricas y experimentales avalan el empleo de quimioterapia antes de la cirugía. Algunos modelos de tumores animales demuestran que la resección quirúrgica puede inducir un estímulo del crecimiento de las células tumorales residuales, que se manifiesta como un incremento de la actividad proliferativa, un acortamiento del tiempo de duplicación y, a veces, con un rápido aumento del tamaño y número de metástasis a distancia. Este estímulo de la proliferación puede acompañarse con un incremento en el número de mutaciones espontáneas, que a su vez se relaciona con la aparición de clones celulares resistentes a la quimioterapia. Por el contrario, la reducción del volumen tumoral con quimioterapia o radioterapia preoperatoria inhibe los estímulos de proliferación y prolonga la

supervivencia de los animales tratados de este modo cuando se comparan con los que reciben tratamiento postoperatorio (16). Otro argumento a favor del tratamiento preoperatorio deriva de las alteraciones vasculares que se inducen tras la cirugía y que de algún modo pueden reducir la irrigación de zonas tumorales, disminuyendo la exposición de estas áreas a concentraciones suficientes de los fármacos antineoplásicos (17).

Algunos ensayos publicados alrededor de los años ochenta sugirieron que la quimioterapia preoperatoria era factible y además, podía inducir respuestas en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado. Diversos estudios que incluían el uso de quimioterapia intraarterial o intravenosa mostraban una marcada reducción del volumen tumoral y, sobre todo, la posibilidad de resecciones radicales sobre tumores que inicialmente presentaban una gran extensión locoregional y no habían podido ser objeto previamente de una resección oncológica completa (18-20). Sin embargo, estos estudios iniciales adolecen de algunos problemas metodológicos. El número de pacientes es muy reducido, las respuestas eran apreciadas sólo ocasionalmente y la toxicidad de los esquemas terapéuticos era impredecible; además, los criterios de selección de los pacientes tratados no estaban definidos con claridad, lo que limita la validez externa de los resultados. En realidad se trataba de estudios piloto, que venían a demostrar que el tratamiento preoperatorio era factible, pero no aportaban otra información adicional, salvo la constatación ocasional de eficacia antitumoral.

Uno de los problemas básicos en la metodología de los ensayos en cáncer gástrico localmente avanzado se relaciona con los criterios empleados para la selección

de pacientes. Los primeros estudios seleccionaban pacientes en base a una exploración laparotómica previa, en la que se había definido el criterio quirúrgico de irreseabilidad. Los pacientes así seleccionados para recibir quimioterapia neoadyuvante constituyen un grupo particular de muy mal pronóstico. Según series históricas, la supervivencia mediana de este grupo de pacientes es de 4 meses y la probabilidad de supervivencia a un año es de menos del 10% (21). Por otra parte, la sensibilidad de la laparotomía para definir la irreseabilidad de un cáncer gástrico es superior a cualquiera de las técnicas diagnósticas de imagen, puesto que no incluye falsos positivos. De ahí que cuando se analizan los resultados del tratamiento del cáncer localmente avanzado de estómago, debe distinguirse si se trata de pacientes seleccionados a partir de datos clínicos y de técnicas de imagen (endoscopia digestiva, TAC, ecoendoscopia, etc.), o simplemente a partir de una laparotomía en la que la resección no fue posible.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO Y PREVIAMENTE IRRESECABLE

Las publicaciones que abordan experiencias de tratamiento neoadyuvante en este contexto son muy heterogéneas (Tabla I) y sólo cuatro de ellas tienen más de 20 pacientes (22-27). Plukker fue de los primeros autores en comunicar, con la administración de cuatro ciclos de una combinación de 5-FU (1,5 g/m²) y metotrexate (1,5 g/m²) cada tres semanas, un efecto positivo de la quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer gástrico irreseable. De los 20 pacientes incluidos en el estudio, diecisiete

TABLA I
ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO E IRRESECABLE

Autor (año)	Nº pacientes	Quimioterapia	Nº ciclos	Respuestas globales	Resecabilidad	Supervivencia mediana
Wilke (1989)	34	EAP	2-5	70% 21% RC	59%	18 meses
Wilke (1990)	10	ELF	2-5	70%		
Kato (1990)	8	MMC-VPI6 5-FU-CDDP	1-5	88%	62%	
Plukker (1991)	20	5-FU + MTX	4	47%	70%	12 meses
Findlay (1994)	17	ECF	4	80%	55%	8,4 meses
Schuhmacher (2001)	41	FAP	4	90%	78%	
Cascinu (2004)	82	PELFW	4	48%	45%	18 meses

EAP: etopósido + adriamicina + cisplatino; ELF: etopósido, lencovorín y 5-FU; MMC: mitomicina C; CDDP: cisplatino; MTX: metotrexate; ECF: epirubicina, 5-FU y cisplatino. PELFW: cisplatino, epirubicina, leucovorín y fluorouracilo administrados de forma intensiva y cada semana.

fueron relaparotomizados y ocho de ellos presentaron una respuesta objetiva (47%). Un 40% de los pacientes incluidos inicialmente pudieron ser reoperados y reseca-dos radicalmente. No se observaron respuestas completas clínicas ni patológicas. La supervivencia mediana alcanzó los doce meses y dos pacientes se hallaban vivos en el momento de la publicación de los resultados, a los 41 y 54 meses después de su inclusión en el estudio (22).

No obstante, entre los estudios más clásicos, el más amplio es el de Wilke (23), que incluyó 34 pacientes con cáncer gástrico irresecable. El tratamiento quimio-terápico tras el primer intento de resección infructuoso, consistía en una combinación de etopósido (VP16), adriamicina y cisplatino (EAP). La mayoría de los pacientes recibió entre tres y cuatro ciclos de EAP antes de la cirugía. El porcentaje global de respuestas alcanzó el 70%, de las que siete (21%) fueron respuestas completas determinadas por métodos clínicos. Cinco de estos pacientes no presentaban restos microscópicos de enfermedad neoplásica, por lo que se trataba de respuestas completas patológicas. De los veinte pacientes sometidos a una segunda intervención, quince quedaron sin evidencia de enfermedad residual tras la cirugía, tres precisaron gastrectomías con linfadenectomías ampliadas y dos fueron considerados irresecables. La resecabilidad en la segunda laparotomía fue del 45%. La supervivencia global de todos los pacientes incluidos en el estudio fue de 18 meses y la probabilidad de supervivencia proyectada a los tres años fue de un 18%, cifras que superan en mucho a las previsiones estimadas a partir de los datos de la historia natural, que indican una supervivencia mediana de 4-6 meses sin supervivientes al año del diagnóstico. En el subgrupo de pacientes operados de modo radical en la segunda intervención quirúrgica, a pesar de un alto índice de recidivas locales y a distancia, que alcanza el 60%, la probabilidad de supervivencia proyectada a los tres años es del 36%.

Este estudio demuestra que la quimioterapia preoperatoria puede incrementar la resecabilidad del cáncer gástrico localmente avanzado y, por tanto, prolonga la supervivencia de un grupo de pacientes que por otra parte tienen un pronóstico fatal. También parece claro que permite la curación de una pequeña proporción de pacientes, que oscila entre el 15-20% del total y se acerca a un tercio de los que han sido totalmente reseca-dos en la segunda cirugía. Sin embargo, la combinación EAP ha demostrado una toxicidad importante que limita su uso en pacientes con cáncer gástrico avanzado, pues a pesar de su actividad puede tener un efecto deletéreo sobre la calidad de vida de los pacientes tratados (28). Los mismos autores del ensayo de EAP han comunicado un porcentaje similar de respuestas (70%) con un esquema menos tóxico que incluye etopósido, 5-FU y ácido folínico (ELF), aunque la tasa de resecabilidad y la proyección de la supervivencia no han sido publica-das (24).

Dos estudios publicados en nuestra década utilizan esquemas basados en cisplatino en este contexto y consiguen resultados similares (26-27). Schuhmacher trata cuarenta y un pacientes con un esquema de adriamicina, fluorouracilo y cisplatino y reporta una tasa de respues-

tas del 90% con una tasa de resecabilidad R0 del 78%, aunque no especifica la mediana de supervivencia alcanzada. Cascinu por el contrario, en su serie de ochenta y dos casos, la más extensa de las publicadas recientemente, aplicando unos criterios de evaluación más estrictos, describe una tasa de respuesta y de resección R0 claramente inferior, pero la mediana de supervivencia de todo el grupo alcanza los dieciocho meses.

Destaca en los últimos años la escasez de publicaciones sobre este subgrupo particular de pacientes con cáncer gástrico. La mayoría de los estudios de nuevos regímenes de quimioterapia que tratan pacientes avanzados con metástasis a distancia incluyen también pacientes con enfermedad locorregional avanzada e irresecable, aunque no tengan metástasis a distancia. Por otra parte, la aparición de ensayos de quimioterapia neoadyuvante puede haber hecho decrecer la incidencia de esta forma anatomoclínica de cáncer de estómago.

RESULTADO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO NO SELECCIONADO A PARTIR DE CRITERIOS QUIRÚRGICOS

Además de la irresecabilidad establecida en una laparotomía, hay una serie de factores clínicos que pueden determinar la existencia de tumores localmente avanzados, como por ejemplo la localización en cardias o fundus, la presencia en el TAC de adenopatías mayores de dos centímetros y la existencia de tumores cuyo tamaño excede en la gastroscopia de 7 cm de longitud o la forma anatomoclínica de linitis plástica. Cuando estos criterios se hallan presentes, además de indicar un pronóstico muy desfavorable, señalan una importante probabilidad de que el tumor primitivo no sea resecable. De ahí que la quimioterapia neoadyuvante pretenda en estos casos incrementar de modo inmediato la tasa de resecabilidad y valorar la quimiosensibilidad del tumor primario, para posteriormente tener un efecto sobre la prolongación del tiempo libre de progresión y sobre la supervivencia global (28). La tabla II resume algunos datos de los ensayos más importantes que han analizado esta situación.

Un estudio llevado a cabo en el Instituto Gustave Roussy utilizó los criterios de inclusión referidos en el apartado anterior (29-30). Treinta pacientes con cáncer gástrico que presentaban datos clínicos probablemente relacionados con criterios de irresecabilidad recibieron un esquema con cisplatino (100 mg/m²) administrado en bolus el día 2, mientras que el 5-FU se daba en infusión continua de 5 días a razón de 1 g/m²/día. La resección quirúrgica se proyectaba a las 4 semanas del tercer ciclo de quimioterapia, o antes si se apreciaba progresión de enfermedad. Veintisiete pacientes fueron valorables para respuesta, de los que 15 (56%) respondieron. No se apreciaron respuestas completas patológicas. En el 82% de los pacientes operados se realizó una resección macroscópica completa de toda evidencia de tumor. En los pacientes que respondieron a la quimioterapia, la resecabilidad radical fue mayor (86%) que en los que no se

TABLA II
ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN EL CÁNCER GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO DEFINIDO POR CRITERIOS CLÍNICOS

Autor (año)	Nº de pacientes	Quimioterapia	Respuestas globales	Resecabilidad R0	Supervivencia (mediana)
Rougier (1992)	30	5-FU-CDDP	56%	77%	16 meses
Kang (1992)	27	VP-16 + CDDP + 5FU	—	56%	—
Findlay (1994)	24	ECF	—	55%	8,4 meses

apreció respuesta objetiva (33%). La mediana de supervivencia fue de 16 meses y la tasa de pacientes vivos a los 12, 24 y 36 meses fue respectivamente de 67, 42 y 38%. Estos resultados son superponibles a los hallazgos del estudio de EAP (23). Aunque el número de pacientes es reducido, el análisis de los factores pronósticos indica que la supervivencia prolongada se relaciona principalmente con dos factores: el *performance status* y el tipo histológico. Los pacientes con linitis plástica tienen una probabilidad de supervivencia muy reducida con respecto a aquellos que no la tienen.

Otro estudio aborda el tratamiento de tumores gástricos localmente avanzados dentro de un estudio fase II para analizar la eficacia de un esquema que incluye la combinación de cisplatino y epiadriamicina con una perfusión continua prolongada de 5-FU (ECF) (31). De los treinta y cinco pacientes con neoplasia localmente avanzada, diecisiete se selecciona a partir de una laparotomía, en la que se demostró su irresecabilidad y en dieciocho se utilizaron criterios clínicos obtenidos a partir del TAC y la endoscopia. El 80% de los pacientes con enfermedad medible respondió al tratamiento. La resecabilidad fue completa en el 55% de los pacientes que fueron sometidos a una laparotomía tras la quimioterapia inicial con ECF. La supervivencia mediana de los pacientes resecados fue de 8,4 meses. Este estudio confirma que el tumor primario es una de las dianas que obtiene mayor respuesta a la quimioterapia. Si la respuesta global a ECF para pacientes con metástasis a dis-

tancia es 67%, en los pacientes que sólo tienen enfermedad locoregional asciende al 83%. Estos hallazgos confirman los datos que sugería el ensayo antes comentado de Wilke (23).

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER GÁSTRICO CON QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL

Debido a la complejidad técnica, de este abordaje terapéutico sólo se han publicado tres series (Tabla III). La primera de ellas, publicada en 1976, analiza los resultados de diversos esquemas de quimioterapia, que tienen en común su administración a través del tronco celiaco, en pacientes con carcinoma gástrico avanzado (32). La serie incluye una resecabilidad postquimioterapia del 79% y un supuesto incremento de la supervivencia a los tres años, comparada con una serie histórica, que perdía su significación estadística cuando los resultados de supervivencia se analizaban a los cinco años. Otro estudio analizaba los resultados de varios esquemas (FAM, MMC + 5-FU o similares) administrados por vía intraarterial en 24 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado (33). La tasa de respuestas objetivas fue sólo del 16%, pero la resecabilidad global de la serie alcanzó el 71%. Al tratarse de estudios no controlados, es difícil extraer conclusiones sobre la eficacia del tratamiento y sólo orientan sobre la factibili-

TABLA III
ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL PREOPERATORIA EN EL CÁNCER GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO

Autor (año)	Nº de pacientes	Quimioterapia	Nº ciclos	Respuestas	Supervivencia
Fujimoto (1976)	62	MTX + VBL MMC + MTX MMC + MTX + 5FU	3-5	79%	54% a 3 años 37% a 5 años
Stephens (1986)	39	BCNU-FAM	5	62%	85% a 2 años
Mai (1990)	24	FAM/MMC + 5FU	5	16%	71% a 2 años

MTX: metotrexate; VBL: vimblastina; MMC: mitomicina C; FAM: 5-FU + adriamicina + mitomicina C.

dad del tratamiento intraarterial. Por otra parte, ninguno de ellos explica con claridad los criterios empleados para definir la situación de cáncer localmente avanzado. La otra experiencia incluye 39 pacientes de los que sólo 33 son evaluables. De ellos 16 se consideraron irreseca- bles y otros 17 recibieron el tratamiento a pesar de no tener ningún criterio de irreseca- bilidad (34). Todos los pacientes evaluables pudieron ser resecados con intención curativa tras el tratamiento intraarterial con FAM- BCNU, tanto los considerados inicialmente irreseca- bles como el otro subgrupo. Sin embargo, cuando se analizan por separado los datos de supervivencia, se aprecia que sólo 2 pacientes del grupo de localmente avanzados (12%) superan los tres años, mientras que catorce de los del grupo considerado resecable de inicio (82%) se hallaban vivos y sin recaída a los cuatro años de segui- miento.

PROBLEMAS METODOLÓGICOS EN LOS ENSAYOS DE QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA DEL CÁNCER GÁSTRICO LOCALMENTE AVANZADO Y PERSPECTIVAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Como se ha comentado anteriormente, los objetivos fundamentales de la quimioterapia preoperatoria del cáncer gástrico localmente avanzado son hacer factible la resección con criterios de radicalidad, y además prolongar la supervivencia de este grupo particular de pacientes. A estos objetivos primordiales se añaden otros de carácter intermedio, como son la evaluación de la respuesta al tratamiento y su tolerancia y toxicidad. La definición conceptual de que un cáncer gástrico es localmente avanzado implica una gran heterogeneidad, y hay muchas discrepancias en los criterios empleados en las distintas series analizadas, por lo que es otro de los puntos que han de ser aclarados, antes de establecer cuál es la indicación terapéutica en estos tumores.

La resección completa con bordes quirúrgicos libres de enfermedad microscópica es un paso importante para que haya una probabilidad curativa en el tratamiento del cáncer gástrico (2). Un tratamiento que incremente las tasas de resecabilidad puede ser un paso importante para un supuesto efecto favorable sobre la supervivencia. Además, si en los tumores gástricos localmente avanzados con irreseca- bilidad previa demostrada mediante laparotomía, las tasas de resecabilidad R0 tras la quimioterapia oscilan alrededor del 70%, este efecto podría trasladarse a otros tumores localizados en los que no se ha practicado aún la cirugía. Un estudio randomi- zado que ha analizado este particular incluye 51 pacien- tes. Los que son operados de entrada presentan una tasa de resecabilidad del 56%, mientras que los que reciben quimioterapia preoperatoria son resecables en un 75% (35). También el ensayo del grupo MRC incrementa la tasa de resecabilidad en un 10% en los pacientes trata- dos con quimioterapia neoadyuvante frente al grupo trata- do inicialmente con cirugía (15).

Uno de los factores predictivos de resecabilidad más importante es la respuesta observada al tratamiento qui- mioterápico. Este aspecto es particularmente difícil,

debido principalmente a la dificultad de hallar enferme- dad medible bidimensional definida con las técnicas convencionales de imagen (endoscopia y TAC). No obstante, la mayor parte de los autores utilizan estas téc- nicas y aplican los criterios de respuesta de la OMS. La tasa de respuestas descrita en varios estudios oscila alre- dedor del 50%. Por otra parte, la falta de unos criterios homogéneos y reproducibles de respuesta determina la dificultad en la comparación de los resultados, por lo que parece esencial que se intente definir mejor lo que se considera una respuesta objetiva.

Es importante utilizar al menos dos técnicas capaces de estimar el volumen tumoral (ecografía, TAC, endos- copia, ecografía endoscópica, etc.) y tener resultados concordantes sobre la evolución de la masa tumoral antes de alcanzar una conclusión definitiva sobre la definición de respuesta objetiva. Puesto que el diámetro máximo suele ser la longitud, este puede estimarse con la endoscopia o el TAC. Como segundo diámetro puede utilizarse el máximo grosor de la pared del estómago, determinado con el TAC, o en caso de tumores polipoi- des o excrescentes puede medirse con la endoscopia. Rougier propone aplicar los criterios de la OMS sobre estos diámetros así determinados (29). Se decide como respuesta parcial una reducción de más del 50% del pro- ducto de los dos diámetros máximos sin que hayan apa- recido metástasis extragástricas. La respuesta completa implica la desaparición de toda evidencia clínica, radio- lógica y endoscópica de enfermedad, así como la nega- tividad de múltiples biopsias de la zona donde inicial- mente se localizaba el tumor. En caso de lesiones infiltrativas, en las que sólo se puede medir el grosor de la pared gástrica, se aplican los mismos criterios para definir la respuesta completa. Sin embargo, la reducción del máximo grosor en más de un 33% puede considerarse como respuesta parcial. La aplicación de los criterios de RECIST puede facilitar este problema al usar sólo medidas unidimensionales.

Con respecto al esquema de quimioterapia que debe ser empleado en esta situación particular del cáncer de estómago, dista de estar definido. No obstante, parece razonable utilizar esquemas de tercera generación, que hayan demostrado una mayor eficacia en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado (36). Sin embargo, hay que tener en cuenta que uno de los indicadores más claros de la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante es la obtención de la remisión completa patológica. Con los regímenes ensayados hasta la actualidad, la ausencia de tumor viable en la pieza resecada es un hallazgo infre- cuente en los estudios de quimioterapia preoperatoria del cáncer gástrico, por lo que los esquemas de trata- miento han de ser mejorados. El empleo de 5-FU en perfusión continua prolongada, modulado con ácido folínico o perfusión continua, junto con cisplatino y antraciclina, forman la base de los esquemas más acti- vos empleados en la actualidad.

La mejora de la supervivencia a largo plazo es el objetivo básico de todo ensayo terapéutico en quimio- terapia neoadyuvante. En todos los estudios analizados de pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, la supervivencia mediana apreciada oscila entre 16-18

meses, lo que contrasta con las series históricas, en las que estos pacientes sobreviven entre 4 y 6 meses. Sin embargo, es posible que los pacientes incluidos en estudios clínicos tengan algún sesgo de selección, por lo que no se pueden extraer conclusiones sólidas con respecto al efecto definitivo de la quimioterapia preoperatoria sobre la supervivencia. Este efecto podría ser más claro en los enfermos con tumores irresecables de entrada y que son resecados tras quimioterapia; pero en los que son tratados en base a criterios clínicos de extensión locoregional es imposible valorar si tales resultados podrían haberse obtenido sólo con la cirugía.

Por otra parte, las tasas de recaída son muy elevadas, incluso en los pacientes con resecciones radicales postquimioterapia, en los que se aproximan a un 60%. Tales recaídas incluyen las locales (ganglionares y peritoneales) y las sistémicas (hepáticas, pulmonares y cerebrales). Varios estudios han detectado una mayor prevalencia de metástasis peritoneales en los pacientes que han recibido previamente quimioterapia neoadyuvante. Este hallazgo sugiere una vía experimental de estudio de cara al empleo de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria además de la quimioterapia preoperatoria (37).

Otro punto muy importante a considerar es la tolerabilidad y toxicidad del tratamiento, que puede inducir un deterioro en el estado general del enfermo, con el consiguiente retraso en el tratamiento quirúrgico y el riesgo de aumentar la morbilidad y la mortalidad postoperatoria. La mielosupresión con neutropenia y trombopenia son los efectos graves más comunes. En las series publicadas la incidencia de efectos adversos severos es muy baja y la tolerancia del tratamiento parece aceptable, sin que se hayan incrementado las complicaciones postoperatorias.

La definición de tumor gástrico localmente avanzado es otro área de controversia. Para un cirujano sólo se hará después de una laparotomía que establezca el criterio de irresecabilidad. Sin embargo, para el oncólogo médico puede bastar la evidencia radiológica o endoscópica de que ese tumor tiene bajas posibilidades de ser resecado con intención curativa. No obstante, hay que tener en cuenta que las técnicas de imagen son en general poco sensibles para definir el grado real de extensión local y regional del cáncer de estómago. Por ejemplo, el TAC tiene una baja sensibilidad para la detección de adenopatías metastásicas, aunque puede ser adecuado en el estudio de la extensión local del tumor primario (38). La ecografía endoscópica y la laparoscopia pueden incrementar la sensibilidad diagnóstica del estudio clínico de extensión. La primera es capaz de definir con alta sensibilidad y especificidad la extensión transmural y la presencia de adenopatías regionales metastásicas (39), mientras que la laparoscopia puede detectar una carcinomatosis peritoneal o pequeñas metástasis hepáticas que no son diagnosticadas por medios convencionales en casi un 20% de los pacientes que podrían ser objeto de quimioterapia neoadyuvante. Estos pacientes, al ser en realidad enfermos con diseminación metastática, no se beneficiarían del abordaje preoperatorio y su inclusión en estos ensayos puede oscurecer los bene-

ficios reales de la quimioterapia neoadyuvante. La alta resecabilidad obtenida en algunos estudios puede deberse a una selección estricta de pacientes, en los que la laparoscopia ha permitido la exclusión de pacientes con carcinomatosis peritoneal o metástasis hepáticas (17).

Otro aspecto fundamental, pendiente todavía de ser evaluado en los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, se refiere a los factores pronósticos y predictivos de la respuesta al tratamiento. Aunque los datos de que se disponen son aún preliminares, dado el número reducido de pacientes que las series recogen, parece que el *performance status* y la presencia de linitis plástica son los factores pronósticos que mayor influencia tienen sobre la respuesta al tratamiento (29). La cuantificación del enzima timidilato-sintetasa (TS) se ha mostrado como un factor predictivo importante, tanto de la respuesta al tratamiento quimioterápico preoperatorio, como de la supervivencia (40). Un 53% de los pacientes con niveles bajos de TS respondieron al tratamiento neoadyuvante y su mediana de supervivencia excedió los 43 meses, mientras que de los que presentaban un alto contenido de TS, sólo respondieron un 11% y su mediana de supervivencia fue de 6 meses.

La selección de pacientes es esencial para interpretar adecuadamente los resultados. Una estadificación extensa y minuciosa, que incluya la ultrasonografía endoscópica y la laparoscopia puede minimizar el número de pacientes metastáticos que no son detectados por las técnicas convencionales de imagen. Por otra parte la administración de todo el tratamiento quimioterápico antes de la gastrectomía evita el frecuente problema de no poder completar la quimioterapia en pacientes gastrectomizados, debido a complicaciones postoperatorias y a una peor tolerancia (41-43).

Otra aproximación experimental consiste en una estrategia en tres tiempos, en la que los pacientes reciben primero quimioterapia sistémica basada en paclitaxel, fluorouracilo y cisplatino, seguida de quimioradioterapia concomitante, para acabar con una resección quirúrgica de intención radical (44). Tal abordaje ha sido propuesto por investigadores de M. D. Anderson y sus resultados nos indican que tal estrategia es factible en la mayoría de los casos. Además aprecian un 20% de remisiones completas patológicas y un 12% más de remisiones histológicas casi completas. La tasa de resecciones R0 es del 78% y la mediana de supervivencia no se ha alcanzado a los 41 meses. Además los resultados del tratamiento en cuanto a riesgo de recaída y muerte dependen de los resultados de la infraestadificación patológica y no de los datos derivados de la estadificación inicial (45,46). Estos hallazgos han de ser confirmados en estudios multicéntricos randomizados que determinen el papel de la asociación concomitante de quimioradioterapia preoperatoria en el cáncer de estómago localmente avanzado.

En conclusión, cuando se trata de pacientes con cáncer gástrico irresecable, demostrado con criterios quirúrgicos, la quimioterapia es capaz de inducir un porcentaje de respuestas elevado, con una alta tasa de resecabilidad posterior con intención radical de hasta el 70%. Aunque en este contexto no hay estudios

randomizados, esta indicación de quimioterapia preoperatoria es bien aceptada y se considera el tratamiento de elección. Con respecto a los tumores localmente avanzados, definidos así, en ausencia de estadio quirúrgico, y en base a técnicas de imagen y factores pronósticos desfavorables como la localización en cardias, longitud superior a 7 cm, adenopatías patológicas en TAC o ecografía endoscópica, o invasión de estructuras adyacentes, el empleo de quimioterapia preoperatoria parece bien fundamentado en estudios

clínicos y en pacientes resecables puede tener un efecto significativo en la supervivencia (15).

CORRESPONDENCIA:

A. Cervantes Ruipérez
Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia

BIBLIOGRAFÍA

- Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJH. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003; 14 (Supl. 2): 31-6.
- Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, et al. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3647-50.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
- Cervantes A, Georgoulas V, Falcone A. State of the art treatment for gastric cancer: future directions. *Eur J Cancer Suppl* 2004; 2: 40-7.
- Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy. *Cancer* 2000; 88: 921-32.
- Roder JD, Botcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 621-31.
- 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 trial. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30.
- Maruyama K, Okahayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-21.
- Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, et al. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *B J Surg* 1996; 83: 1144-7.
- Bonenkamp JJ, Songun L, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-8.
- Milbum Jessup J. Is bigger better? *J Clin Oncol* 1995; 13: 507.
- Bunt AMG, Hermans J, Smit VT, et al. Surgical/Pathologic-Stage migration confounds comparison of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995; 13: 19-25.
- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-52.
- Macdonald JS, Smalley S, 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.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: Final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2005; 23: 4001.
- Fisher B, Saffer FA, Rudock C, Coyle J, Gunduz N. Effect of local or systemic treatment prior to primary tumour removal on the production and response to serum growth stimulating factor in mice. *Cancer Res* 1989; 49: 2002-9.
- Fink V, Stein HJ, Schuhmacher C, Wilke HJ. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Update. *World J Surg* 1995; 19: 509-16.
- Fujimoto S, Akao T, Itoh B. A study of survival in patients with stomach cancer by a combination of preoperative intraarterial infusion therapy and surgery. *Cancer* 1976; 37: 1648-53.
- Stephens FO, Adams BG, Crea P. Intra-arterial chemotherapy given preoperatively in the management of carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 370-4.
- Bonatsos C, Aust J, Meisner D, Poisez B, Comis R. Preoperative chemotherapy for patients with locally advanced gastric carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985; 4: 83.
- Moertel CG. The natural history of advanced gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126: 1071-4.
- Plukker JTh, Mulder NH, Sleijfer DTH, et al. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: Phase II study with methotrexate and 5-Fluorouracil. *Br J Surg* 1991; 78: 955-8.
- Wilke HJ, Preusser P, Fink V, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and non resectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318-26.
- Wilke HJ, Preusser P, Fink V, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990; 17 (Supl. 2): 61-70.
- Kato M, Kinoshita K, Sawa T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in far advanced gastric cancer-effect of preoperative chemotherapy by PMUE (CDDP, MMC, UFT, etoposide). *Gan To Kagaku Rioho* 1990; 17: 391-6.
- Schuhmacher CP, Fink U, Becker C, et al. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 2001; 91: 918-27.
- Cascinu S, Scartozzi M, Labianca R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin 5-fluorouracil, epirubicin, 6S-leucovorin, glutathione and filgrastim in patients with locally advanced unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90: 1521-5.
- Díaz-Rubio E, Jimeno J, Aranda E, et al. Etoposide (E) + epirubicin (E) + cisplatin (P) combination chemotherapy EEP in advanced gastric cancer: negative impact on clinical outcome. *Ann Oncol* 1992; 3: 861-3.
- Rougier Ph, Lasser Ph, Ducreux M, Mahjoubi M, Bognel C, Elias D. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 (Supl. 3): 59-69.
- Rougier Ph, Mahjoubi M, Lasser Ph, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. A phase II trial with combined continuous intravenous 5-Fluorouracil and bolus cisplatin. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1269-75.
- Findlay M, Cunningham D, Norman A, et al. A phase II study in advanced gastroesophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-Fluorouracil. *Ann Oncol* 1994; 5: 609-16.
- Fujimoto A, Akao T, Itoh B, et al. A study of survival in patients with stomach cancer treated by a combination of preoperative intra-arterial chemotherapy and surgery. *Cancer* 1976; 37: 1648-53.
- Mai M, Ogino T, Veda H, et al. Study on neoadjuvant chemotherapy of Borrmann 4 type carcinoma of the stomach and its clinical significance. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi* 1990; 20: 586-97.

34. Stephens FO, Adams BG, Crea P. Intra-arterial chemotherapy given preoperatively in the management of carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 370-4.
35. Kang YK, Choi DW, Kim CM, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on the surgical outcome of locally advanced gastric adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 173.
36. Cervantes A, Villar-Grimalt, Abad A, et al. 5-Fluorouracil, Folinic Acid, Epi-doxorubicin and Cisplatin (FLEP) Combination Chemotherapy in Advanced Measurable Gastric Cancer. A Phase II Trial of the Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). *Ann Oncol* 1993; 4: 753-8.
37. Leichman L, Silverman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: A University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1933-42.
38. Sussman SK, Halvorsen RA, Illescas FF, et al. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology* 1988; 167: 335-40.
39. Aibe T, Fujimura H, Yanai H, et al. Endosonographic diagnosis of metastatic lymph nodes in gastric carcinoma. *Endoscopy* 1992; 24 (Supl. 1): 315-9.
40. Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, et al. Thymidylate synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach: a predictor for primary tumour response and overall survival. *J Clin Oncol* 1996; 14: 176-82.
41. Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, et al. Enhanced Staging and All Chemotherapy Preoperatively in Patients with Potentially Resectable Gastric Carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2403-11.
42. Chao JC, Ajani JA. Therapy of localized gastric cancer: preoperative and postoperative approaches. *Ann Oncol* 2002; 12 (Supl. 4): 7-12.
43. Scartozzi M, Berardi R, Pierantoni C, Cascinu S. Pre-operative treatment modalities in gastric cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16 (Supl. 4): 106-9.
44. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan J, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-80.
45. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-Based Chemoradiotherapy in Localized Gastric Carcinoma: Degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-44.
46. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage and residual carcinoma as predictor of survival in patients with esophageal or esophagogastric junction carcinoma treated with preoperative chemoradiation. *Cancer* 2005; 103: 1347-55.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|--------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 40 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 60 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 95 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 232 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 315 \$ |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2005

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por **ARAN EDICIONES, S.L.**

Les saluda atentamente,

(Firma)

_____ de _____ de 20____

DOCUMENTO PARA EL BANCO

Más información o envíos a:

ARAN EDICIONES, S.L. Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Teléfono (91) 745 17 28 - Fax: (91) 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com