

Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados de quimioterapia intraperitoneal adyuvante para cáncer gástrico resecable

Yan TD, Black D, MStat D *et al.* A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2702-13.

Objetivo: Establecer si la quimioterapia intraperitoneal (QTIP) adyuvante luego de resección quirúrgica completa, mejora la sobrevida en cáncer gástrico avanzado.

Diseño: Metaanálisis.

Sitio: Análisis multicéntrico internacional.

Métodos: Se consideraron estudios fase III que compararan QTIP postoperatoria de cualquier tipo *versus* cirugía sola para cáncer gástrico avanzado, sin restricción de lenguaje. Se realizó un metaanálisis con los estudios de mejor calidad: aleatorios, con grupos balanceados, con criterios de elegibilidad, con valoración del resultado por observador "ciego" y que se analizara por "intento de tratamiento".

Resultados: De 13 estudios considerados, se incluyeron 10 en el metaanálisis. Se documentó una mejoría significativa en la sobrevida global con el uso de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal intraoperatoria (QHIP) sola (riesgo relativo = 0.60; 95% IC 0.43-0.83; $p = 0.002$) o asociada a quimioterapia temprana intraperitoneal postoperatoria (RR = 0.45; 95% IC 0.29-0.68; $p = 0.0002$). Hubo tendencia a mejoría en la sobrevida con la quimioterapia normotérmica intraperitoneal, pero no fue estadísticamente significativa ni para su utilización postoperatoria temprana o tardía. No se documentó incremento en la mortalidad quirúrgica con la QTIP (RR = 1.03; 95% IC 0.28-3.75; $p = 0.96$), pero sí se asoció a un riesgo mayor de abscesos intraabdominales (RR = 2.37; 95% IC = 1.32-4.26; $p = 0.003$) y neutropenia (RR = 4.33; 95% IC 1.49-12.61; $p = 0.007$), con incremento de ambas complicaciones (137 y 333%, respectivamente).

Conclusiones: La QHIP con o sin QTIP postoperatoria, se asocia a mejoría significativa en la sobrevida global después de la resección de cáncer gástrico avanzado, pero incrementa el riesgo de sepsis abdominal y neutropenia.

Comentario

En México, el cáncer gástrico se presenta en estadios III-IV en más del 70% de los casos.¹ La sobrevida a 10 años de estos pacientes es de 10-30%.²⁻³ Menos de 30% de los pacientes resultan curados sólo con cirugía, por lo que es necesario contar con terapias adyuvantes. Recientemente, se informaron dos estudios fase III que demostraron incrementar la sobrevida de pacientes con cáncer gástrico avanzado utilizando quimiorradiación⁴ o quimioterapia perioperatoria⁵ con una alta toxicidad asociada. La QTIP como estrategia adyuvante, ha sido evaluada en varios estudios desde su uso original para ascitis maligna, pero hasta ahora un metaanálisis nos brinda evidencia del beneficio en la sobrevida global de los pacientes con tumores gástricos avanzados. La controversia actual, en ausencia de estudios comparativos directos, entre estas tres estrategias, es cuál conducta seguir ante un paciente con una neoplasia avanzada y alto riesgo de recurrencia. Además de buscar crudamente la mejoría en la sobrevida demostrada por estas tres estrategias, debe evaluarse la experiencia de cada centro y la disponibilidad de las terapias. Así, la elevada tasa de complicaciones asociada a la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal demostrada en este metaanálisis hace difícil que esta estrategia se popularice. Por otra parte, la quimioterapia perioperatoria *vs.* quimiorradiación, dependerá de su disponibilidad y de la experiencia en la administración de radioterapia. Por supuesto que se esperan nuevas estrategias para mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes, incluyendo terapias noveles con blancos moleculares como el bevacizumab (anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial),⁶ así como el establecimiento de que subgrupos de pacientes se benefician con estas terapias.

Bibliografía

1. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:515-9.
2. Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K *et al.* Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients. *Br J Cancer* 2001;84:1602-9.

3. Sasako M. Principles of surgical treatment of curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:274S-275S.
4. McDonald JS, Smalley SR, Benedetti J *et al*. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001;345:725-30.
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP *et al*. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Eng J Med* 2006;355:11-20.
6. Chua YJ, Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2687-90.

Dr. Heriberto Medina-Franco

Dirección de Cirugía. Sección de Cirugía Oncológica.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

Terlipresina mejora la función renal de pacientes con cirrosis y ascitis sin síndrome hepatorenal (SHR).

Krag A, Møller S, Henriksen JH *et al*. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863-71.

Objetivo: Evaluar los mecanismos fisiopatológicos de la terlipresina en cirrosis con ascitis refractaria y no refractaria.

Diseño: Ensayo clínico controlado comparativo con placebo con grupo abierto.

Sitio: Centro de tercer nivel en Dinamarca.

Pacientes y métodos: Estudiaron 23 pacientes con cirrosis y ascitis que fueron divididos en dos grupos: Grupo N conformado por 15 pacientes con cirrosis y ascitis no refractaria que se sortearon para recibir terlipresina ($n = 11$, 2 mg) o placebo ($n = 4$). Grupo R compuesto por 8 pacientes con cirrosis y ascitis refractaria que recibieron 2 mg de terlipresina en forma abierta. Se excluyeron pacientes con síndrome hepatorenal (SHR) Se evaluó la tasa de filtración glomerular y el aclaramiento de sodio, litio, agua y osmolaridad antes y después de la intervención.

Resultados: La presión arterial media aumentó en los grupos tratados con terlipresina: sin ascitis refractaria (16 ± 16 mmHg $p < 0.005$) y con ascitis refractaria (19 ± 11 mmHg $p < 0.005$). La tasa de filtración glomerular incrementó en los grupos N y R (69 ± 19 a 92 ± 25 mL/min y 31 ± 19 mL/min a 41 ± 31 mL/min, respectivamente) no existieron cambios en el filtrado

glomerular en pacientes con placebo. El grupo N aumentó el aclaramiento de Na, litio y osmolaridad.

Conclusiones: La terlipresina mejoró la filtración glomerular e incrementó natriuresis en comparación con placebo.

Comentario

Varios estudios han evaluado la eficacia de la terlipresina en pacientes con SHR. Este artículo es uno de los pocos que estudia el efecto de la terlipresina en pacientes con ascitis (refractaria o no) sin SHR y muestra resultados fisiológicos favorables al inducir una mejoría significativa en la función renal de los pacientes. Esto es esperable al disminuir la vasodilatación esplácica actuando sobre los receptores V1 e induciendo vasoconstricción esplácica, con la consecuente mejoría en la función renal de estos pacientes con incremento en la excreción de sodio y del filtrado glomerular. Otros estudios han sugerido que la terlipresina tiene efectos favorables en la hemodinamia en pacientes con ascitis,^{1,2} siendo incluso comparable su efecto con la administración de albúmina en pacientes sometidos a paracentesis de gran volumen. Sin embargo, los efectos en los pacientes con alteraciones cardiovasculares no están del todo elucidados.³ Aunque el perfil de seguridad de la terlipresina en estos pacientes parece ser alto, aún se debe definir en el futuro su impacto sobre el flujo miocárdico y la presión pulmonar. Este estudio abre la posibilidad de emplear terlipresina en el terreno clínico en presencia de ascitis importante, favoreciendo la eliminación de sodio, aunque el impacto clínico en formación de ascitis deberá aclararse.

Bibliografía

1. R Moreau, T Asselah, B Condat, C de Kerguenec *et al*. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002;50:90-4.
2. Singh V, Kumar R, Kanwal CN *et al*. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: A randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:303-7.
3. Ranger GS. Terlipressin and arterial blood volume after paracentesis for tense ascites in cirrhosis. *Gut* 2002;51:755.

Dr. Gustavo López-Arce

Dr. Eric López-Méndez

Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".