



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



CÁNCER DEL APARATO DIGESTIVO

Cáncer de esófago, estómago y GIST

H. Medina-Franco

Dirección de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 26 de mayo de 2014; aceptado el 23 de junio de 2014

En las siguientes páginas se presentarán los resultados de los trabajos más relevantes en cáncer del tracto digestivo superior presentados durante la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) celebrada en la ciudad de Chicago, IL, EUA del 4 al 6 de mayo de 2014, así como los presentados en el 67° Simposio anual de cáncer de la Sociedad de Oncología Quirúrgica (SSO) celebrado en Phoenix, AZ del 12 al 15 de marzo del presente año.

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago ha sufrido una transformación epidemiológica en Occidente durante las últimas décadas, con un descenso significativo en la incidencia de cáncer epidermoide e incremento del adenocarcinoma. Un trabajo presentado en la DDW que analiza la base de datos SEER del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos de 1973 a 2010, demostró que comparado con el año índice de 1973, el incremento de la incidencia de adenocarcinoma de esófago fue 700%, siendo la neoplasia epitelial de más rápido aumento en ese país; infortunadamente la proporción de casos en etapas iniciales con potencial curativo solo alcanza 20%¹. Esta baja frecuencia de lesiones tempranas en Occidente limita la aplicación de resección endoscópica en nuestro medio, aun cuando ha demostrado su eficacia. En un estudio prospectivo japonés de 330 pacientes con cáncer epidermoide confinado a la mucosa sometidos a resección endoscópica, los autores demostraron una recurrencia

local de 3.9% aunque 22% de los pacientes presentaron lesiones metacrónicas múltiples; la supervivencia cáncer específica a 5 años fue del 99.1%². En países occidentales es más frecuente el adenocarcinoma, y los criterios para resección endoscópica se derivan fundamentalmente de estudios orientales. En un análisis de la base de datos SEER, de 13,996 pacientes con adenocarcinoma del esófago, se seleccionaron 715 con tumores Tis, T1a y T1b; similar a estudios orientales, en el análisis multivariado, el tamaño del tumor, su diferenciación y la etapa (T) se asociaron a metástasis ganglionares. El estudio concluye que para pacientes con tumores Tis o T1a bien diferenciados, menores de 2 cm, el riesgo de metástasis ganglionares es menor que la mortalidad de la esofagectomía, por lo que recomiendan terapia endoscópica en este grupo de pacientes³. En nuestro medio la mayoría de los pacientes con cáncer de esófago se presenta con etapas avanzadas de la enfermedad. Actualmente, con base en el estudio CROSS (368 pacientes, 75% adenocarcinoma)⁴ y dos meta-análisis^{5,6}, la quimiorradioterapia neoadyuvante (incremento en la supervivencia a 5 años de 34 a 47%) se considera estándar de tratamiento en estos casos, aun cuando hay reportes de grupos que argumentan tener los mismos resultados con cirugía exclusivamente^{7,8}. Un argumento en contra del uso de tratamiento neoadyuvante es el supuesto incremento en la morbilidad quirúrgica en estos pacientes. En un estudio presentado en la SSO de la Universidad de Pittsburgh en 375 pacientes con cáncer de esófago avanzado (estadio II o mayor) sometidos a esofagectomía de mínima invasión, el

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan DF 14000. Teléfono y fax: 55-55739321.
Correo electrónico: herimd@hotmail.com (H. Medina-Franco)

tratamiento neoadyuvante tuvo un impacto mínimo en los resultados quirúrgicos inmediatos⁹. Finalmente, la tomografía por emisión de positrones se continúa posicionando como un instrumento muy valioso para predecir respuesta al tratamiento neoadyuvante: en un estudio de 77 pacientes, de los cuales en 28.6% se logró respuesta patológica completa con el tratamiento de quimiorradiación preoperatoria, un descenso de 45% del SUV tuvo un valor predictivo positivo de 91.7% para predecir enfermedad residual¹⁰.

Cáncer de estómago

De acuerdo con la tendencia epidemiológica en países occidentales, en un análisis de cáncer gástrico en pacientes del Hospital Juárez de México¹¹, de 417 casos, 55.2% correspondieron al tipo difuso, el cual se asoció con características histopatológicas adversas como pobre diferenciación, invasión perineural y márgenes quirúrgicos positivos. Es de destacar que entre los casos de tipo difuso, el 40% se presentó en menores de 50 años, situación semejante a lo reportado en nuestra institución¹². Similar al caso del esófago, la resección endoscópica de tumores gástricos se basa en la capacidad de predecir la ausencia de enfermedad metastásica ganglionar y la mayoría de los estudios proviene de países orientales. En un análisis de la base de datos SEER presentada en la DDW, se evaluó la incidencia de metástasis ganglionares en tumores T1a, T1b y T2 (2,055 casos); en el análisis multivariado, el estadio del tumor (T), diferenciación, tamaño y edad del paciente se asociaron a metástasis ganglionares; así, en tumores de bajo grado, < 2 cm y T1a, la incidencia de metástasis ganglionares es < 5%, por lo que pueden considerarse para resección endoscópica¹³. En relación a la patogénesis del cáncer gástrico, en un trabajo premiado en la DDW se demostró reactivación viral en pacientes con cáncer gástrico positivo al virus de Epstein-Barr, lo que apoya la hipótesis de que dicha infección puede contribuir al desarrollo de la neoplasia¹⁴. En relación al tratamiento quirúrgico, se ha propuesto por varios autores el papel benéfico de la resección quirúrgica del cáncer gástrico aun en presencia de metástasis (estadio IV)¹⁵. En este sentido, el trabajo más importante se presentó en la sesión plenaria de la SSO: el estudio REGATTA incluyó 164 pacientes de Japón y Corea con cáncer gástrico estadio IV por un solo factor, ya fueran metástasis en ganglios distantes, hepáticas o peritoneales, quienes fueron asignados de manera aleatoria a resección quirúrgica + quimioterapia vs. únicamente quimioterapia, teniendo como principal variable de desenlace la supervivencia global. El estudio fue detenido cuando en el análisis de intervalo se determinó que la supervivencia a 2 años fue de 25.7% para el grupo de cirugía vs. 31.4% para el de quimioterapia exclusivamente, eliminando la posibilidad estadística de beneficio de la resección quirúrgica. En forma interesante, en el análisis de subgrupo, en tumores del tercio superior, la quimioterapia sola fue significativamente mejor mientras que en tumores del tercio distal del estómago, la resección quirúrgica combinada con quimioterapia tuvo un efecto benéfico (HR 0.35, IC 95% 0.16-0.79); sin embargo, en forma global el estudio se considera negativo y la hipótesis del análisis de subgrupo deberá ser confirmada en otro estudio¹⁶. Otros trabajos presentados

en la SSO del Grupo de Colaboración en Cáncer Gástrico que incluye 7 instituciones de los Estados Unidos, demostraron que el incrementar la resección quirúrgica por un margen proximal positivo en el estudio transoperatorio no se asoció con una reducción de la recurrencia local ni una mejoría en la sobrevida global¹⁷, en forma similar a lo que ocurre con el tradicional margen de 5 cm para tumores distales, donde se demuestra que márgenes < 3 cm son suficientes dado que el pronóstico está determinado por otras características intrínsecas del tumor¹⁸. Finalmente, en cuanto a factores pronósticos, se presentaron trabajos donde se implica a las células tumorales circulantes¹⁹, transfusiones perioperatorias²⁰, complicaciones quirúrgicas²¹, y marcadores de inflamación como una elevada relación de neutrófilos/linfocitos^{22,23}, como marcadores de pronóstico adverso para supervivencia en adenocarcinoma gástrico.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Este grupo de tumores puede alcanzar gran tamaño y requerir resección multivisceral²⁴. En un estudio de la Universidad de Toronto, de 110 pacientes sometidos a cirugía por GIST, el 33% requirió resección multivisceral; si bien en este último grupo como es esperable se presentó mayor pérdida sanguínea y mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas, no hubo diferencia en supervivencia a 5 años (80 vs. 90.5%) comparada con aquellos pacientes que no requirieron resección de otras vísceras, por lo que dicho abordaje agresivo está justificado²⁵. En un análisis de una base de datos de Canadá y Estados Unidos, se investigó el impacto de la cirugía de mínima invasión (CMI) para la resección de tumores GIST: se incluyeron 397 pacientes, de los cuales 186 (47%) fueron sometidos a CMI (19 convertidos a cirugía abierta); en este último grupo los pacientes tenían tumores más pequeños ($p < 0.01$). Los pacientes del grupo de CMI tuvieron menor pérdida sanguínea, menos complicaciones y menor estancia hospitalaria; no hubo diferencia en ruptura tumoral ni en proporción de resección R0 (98% en CMI vs. 92% en abierta; $p = 0.07$), como tampoco en riesgo de recurrencia o supervivencia global, por lo que los autores recomiendan la CMI como la técnica quirúrgica preferible, haciendo notar la necesidad de seleccionar los casos²⁶. Se ha demostrado mejoría en la sobrevida con la utilización de imatinib (Glivec®) adyuvante por 3 años en tumores de alto riesgo²⁷; sin embargo, en un análisis del SEER, de 1,043 pacientes con GIST solo 244 recibieron terapia adyuvante y se documentó que por cada 6 meses de incremento en la duración del uso de imatinib adyuvante se redujo en forma significativa la mortalidad ($p < 0.001$)²⁸.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gamboa AM, Kim S, Chen Z, et al. Trends in the incidence of esophageal adenocarcinoma and early stage esophageal adenocarcinoma in the United States. Accepted abstracts DDW 2014 [CD-ROM]. Chicago, IL: DDW; 2014.
2. Shimizu Y, Oda I, Yoshio T, et al. Long-term outcomes of endoscopic resection for early-stage esophageal squamous cell neoplasms: a multicenter prospective study. Accepted abstracts DDW 2014 [CD-ROM]. Chicago, IL: DDW; 2014.
3. Gamboa AM, Kim S, Woods KE, et al. Treatment allocation in early stage esophageal adenocarcinoma: the national incidence rates and predictors of lymph node involvement. Accepted abstracts DDW 2014 [CD-ROM]. Chicago, IL: DDW; 2014.
4. Van Hagen P, Hulshof MC, von Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Eng J Med* 2012;366:2074-2084.
5. Fiorica F, DiBona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-930.
6. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-692.
7. Reeh M, Nentwich MF, Kutup A, et al. Locally advanced esophageal carcinoma without neoadjuvant therapy: is still worth to operate? A single institutional experience. Accepted abstracts DDW 2014 [CD-ROM]. Chicago, IL: DDW; 2014.
8. Okumura H, Uchikado Y, Omoto I, et al. The usefulness of neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer with multiple lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S33-34.
9. Nason KS, Luketich JD, Zahoor H, et al. Induction therapy does not influence perioperative outcomes in patients with locally advanced esophageal adenocarcinoma: a propensity matched analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S33.
10. Kukar M, Alnaji RM, Jabi F, et al. Relative delta SUV of less than 45% on F18-FDG positron emission tomography (PET) predicts residual disease in patients with locally advanced esophageal adenocarcinoma undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S33.
11. Martinez MG, Zamarripa-Dorsey F, Angeles Labra A, et al. Clinicopathologic characteristics of gastric adenocarcinoma in Mexican patients: ten-year experience in a tertiary referral center. Accepted abstracts DDW 2014 [CD-ROM]. Chicago, IL: DDW; 2014.
12. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortés-González R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:515-519.
13. Luke JA, Kim S, Gamboa AM, et al. Incidence and predictors of lymph node involvement in early stage gastric adenocarcinoma in the United States. Accepted abstracts DDW 2014 [CD-ROM]. Chicago, IL: DDW; 2014.
14. Camargo MC, Michel A, Kim KY, et al. Anti-viral antibodies in Epstein-Barr virus (EBV) positive and negative gastric cancer. Accepted abstracts DDW 2014 [CD-ROM]. Chicago, IL: DDW; 2014.
15. Medina-Franco H, Contreras-Saldívar A, Ramos-De la Medina A, et al. Surgery for stage IV gastric cancer. *Am J Surg* 2004;187:543-546.
16. Fujitani K, Han-Kwang Y, Mizusawa J, et al. RCT comparing gastrectomy (Gx) plus chemotherapy (CTX) with CXT alone in advanced gastric cancer (AGC) with a single non-curable factor: JCOG 0705/KGCA01 Study. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S7.
17. Squires MH, Kooby DA, Pawlik T, et al. Utility of the proximal margin frozen section for resection of gastric adenocarcinoma: a 7-institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S36.
18. Squires MH, Kooby DA, Poultides G, et al. Is it time to abandon the 5 cm margin rule during resection of distal gastric adenocarcinoma? A multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S155.
19. Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, et al. Clinical significance and HER-2 expression of circulating tumor cells in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S36.
20. Squires MH, Kooby DA, Poultides GA, et al. The effect of perioperative transfusion on recurrence and survival following gastric cancer resection: a 7-institution analysis of 765 patients from the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S161.
21. Jin LX, Moses LE, Yan Y, et al. The effect of postoperative morbidity on survival after resection for gastric adenocarcinoma: results from the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(Suppl 1):S163.
22. Saunders ND, Haverick E, Howard JH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in gastric cancer portends poor prognosis regardless of stage. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S170.
23. Medina-Franco H, Cortes-Gonzalez R, Jaramillo K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of surgical mortality and survival in complex surgery of the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S177.
24. Medina-Franco H, Aguilar-Jiménez JR, Zerón-Medina-Cuairán J. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Análisis de factores pronósticos en un grupo de pacientes mexicanos. *Gac Mex* 2009;145:91-96.
25. Abramowitz D, Racz J, Brar SS, et al. Multivisceral resections for gastrointestinal stromal tumors: are the risks justifiable? *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S145.
26. Bischof D, Kim Y, Blazer III DG, et al. Open versus minimally invasive management of gastric gastrointestinal stromal tumors: an international multi-institutional analysis of short and long-term outcomes. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 1):S29.
27. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs. three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1265-1272.
28. O'Connor VO, Deutsch GB, Arena EA, et al. A decade of experience with postoperative imatinib mesylate for gastrointestinal stromal tumors: does the duration of treatment increase long-term survival? *Ann Surg Oncol* 2014;21 (Suppl 1):S29.