

Casos Clínicos

Rol de la Quimioterapia en el Cáncer Gástrico avanzado.

Autores: * Dr. Jaime Sánchez S., ** Dr. Jorge Jiménez B., *** Dra. María Poveda A.

* Cirujano Oncólogo ION SOLCA
 ** Residente Postgrado Cirugía Oncológica
 *** Médico Clínico

ABSTRACTO

Presentamos el caso de un paciente masculino, 50 años de edad, sometido a gastrectomía total más linfadenectomía D2 por un Adenocarcinoma gástrico y que recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia. El tratamiento combinado adyuvante ha sido evaluado a través de múltiples ensayos, sin embargo el impacto sobre la sobrevida de estos pacientes persiste siendo pobre, lo cual conlleva a un mal pronóstico. Algunos regímenes de agentes quimioterápicos administrados de forma combinada han sido alentadores. El desarrollo de agentes nuevos crea grandes expectativas. Al momento, el tratamiento quirúrgico constituye la principal consideración en el tratamiento de estos pacientes.

A propósito del caso, analizamos su evolución y respuesta al tratamiento adyuvante recibido, así como una revisión de las opciones del tratamiento actual.

Palabras claves: Quimioterapia, Cáncer Gástrico.

ABSTRACT

We present the case of a 50 years old male patient, subjected to total gastrectomy plus D2 lymph node dissection of a gastric Adenocarcinoma, that received adjuvant treatment with chemotherapy and radiotherapy. The adjuvant combined treatment has been evaluated through multiple trials, however the impact in survivor of these patients persists being poor, which leads to a bad prognosis. Some chemotherapeutic agents are been administered as combined treatment with encouraging results. The development of new agents creates big expectations. To the moment, the surgical treatment constitutes the main curative consideration in the treatment of these patients.

On purpose of the case, we analyze the patient's outcome and response to the adjuvant treatment received, as well as a revision of the options of current treatment.

Key Words: Chemotherapy, Gastric Cancer.

Introducción

A pesar de la disminución en la incidencia en muchos países industrializados, el cáncer gástrico sigue siendo uno de los tumores malignos más frecuentes en todo el mundo con una alta tasa de mortalidad. La sobrevida no ha mejorado a pesar de los tratamientos. Aunque este tumor es potencialmente curable con cirugía cuando se diagnóstica en un estadio temprano, el pronóstico en pacientes con enfermedad irreseccable o metastásica es malo, con una mediana de supervivencia de 3 a 4 meses cuando reciben el tratamiento de apoyo por sí sólo, y de 7 a 9 meses cuando se trata con quimioterapia paliativa.

El tratamiento de elección y el que ofrece probabilidades de curación es la cirugía, que consiste en la resección subtotal o total del segmento gástrico comprometido, con la eliminación de todas las barreras

ganglionares perigástricas. No hay suficiente evidencia para recomendar la quimioterapia adyuvante como tratamiento rutinario, muchos pacientes se han tratado basados nada más que en la costumbre y en datos no confirmados de aumento de la sobrevida. El beneficio mediano de supervivencia en enfermedad avanzada esta en el rango de tres a nueve meses. El uso de la quimioterapia en el cáncer gástrico avanzado se justifica en pacientes seleccionados.

Presentación del caso.

Reportamos el caso de un paciente de sexo masculino, 50 años de edad, que consulta al instituto en Nov.03 por presentar cuadro de dolor epigástrico acompañado de vómito post prandial precoz. Se realizo EDA en la que se reporta lesión tumoral que involucra cuerpo y antro gástrico, el reporte histopatológico indico ADK indiferenciado con células en anillo de sello. La TAC confirmo la lesión a nivel de cuerpo y antro gástrico con proceso estenótico y la presencia de ganglios peri gástricos. (Fig.1) Con este cuadro es sometido a Laparotomía exploratoria realizándose Gastrectomía Total más esófago yeyunoanastomosis en Y de Roux.

Correspondencias y Separatas:

Dr. Jaime Sánchez S.
 Servicio de Ginecología Oncológica
 ION Solca Guayaquil
 Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
 Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer





Fig. N° 1: TAC pre-operatorio.

El estudio anatomopatológico demostró Adenocarcinoma Gástrico de células en anillo de sello infiltrante hasta tejido adiposo perigástrico, bordes quirúrgicos libres de tumor con metástasis a 28 de 33 ganglios. Su postoperatorio evolucionó favorablemente. La Jefatura de Clínica decide que el paciente reciba tratamiento adyuvante de quimioterapia más radioterapia concomitante. Completa 5 ciclos de quimioterapia con 5-Fluoracilo más Leucovorina y radioterapia 45 Gy en Mayo del 2004. Durante su tratamiento adyuvante paciente presenta cuando neumónico que ameritó hospitalización.

Su evolución aparentemente fue normal. Estudios tomográficos y endoscópicos de control no demostraron actividad tumoral así como también los marcadores tumorales al finalizar el tratamiento adyuvante. (Fig.2)(Fig.3).

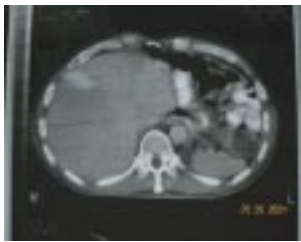


Fig. N°2: TAC de control.

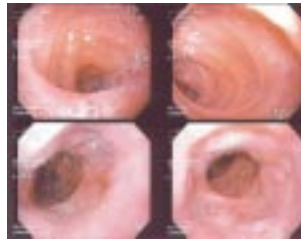


Fig. N°3: Endoscopia digestiva alta de control.

En Septiembre del 2004 paciente presenta dolor abdominal post-prandial precóz y vómitos, por lo que se solicitó un Tránsito esófago intestinal evidenciándose paso adecuado del medio de contraste.(Fig.4).

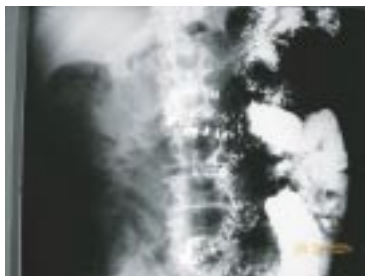


Fig.N°4: Tránsito esófago intestinal (Paso adecuado del medio de contraste).

El 28 de Septiembre del 2004 paciente es ingresado en el Servicio de Emergencias por presentar cuadro de 48 horas de evolución compatible con abdomen agudo obstructivo por lo que es sometido a Laparotomía de Emergencia, dentro de los hallazgos se mencionan asas de intestino delgado y grueso, vólvulo del asa aferente de la anastomosis con signos francos de isquemia, Carcinomatosis intestinal, múltiples implantes a nivel de retroperitoneo y fondo de saco de Douglas. Se realizó resección más anastomosis con Cecostomía (Fig. 5, 6 y 7).



Fig. N° 5: Vólvulo de asa aferente.



Fig. N° 6: Signos de carcinomatosis.



Fig.N° 7: Anastomosis más cecostomía.

Su postoperatorio evolucionó en forma adecuada, con tránsito intestinal reestablecido.

Discusión.

Hemos documentado el caso de un paciente de sexo masculino, 50 años de edad sometido a laparotomía exploratoria realizándose gastrectomía total más esófago-yeyunoanastomosis en Y de Roux y cuyo estudio anatomopatológico demostró un Adenocarcinoma Gástrico de células en anillo de sello infiltrante hasta el tejido adiposo perigástrico con metástasis a 28 de 33 ganglios. Posteriormente recibió tratamiento adyuvante de quimioterapia y radioterapia, con una evolución aparentemente favorable. Nueve meses posterior a la cirugía el paciente ingresa a quirófano por cuadro de abdomen agudo obstructivo, dentro de los hallazgos se evidenciaron signos de Carcinomatosis intestinal, con múltiples implantes en retroperitoneo y fondos de saco de Douglas.

La quimioterapia adyuvante del Cáncer Gástrico después de la resección quirúrgica es un tema controversial (1). Ciertamente hay resultados satisfactorios en algunos estudios que indican el beneficio potencial en la sobrevida de los pacientes tratados con cirugía curativa. Los resultados negativos se basaban en la carencia de evidencia en mostrar los beneficios de usar diversos esquemas de quimioterapia adyuvante (2). El meta análisis correspondiente a un



estudio que se hizo sobre la base de doce trabajos aleatorios controlados, indicó que sólo 1 de cada 25 pacientes se beneficiaba con aumento en la sobrevida, planteándose de esta manera la discusión (2, 3). Al realizar una revisión de la sobrevida con ciertos esquemas de quimioterapia de acuerdo a diferentes autores, las diferencias no eran significativas (4).

Los motivos del fracaso de la quimioterapia adyuvante serían: regímenes inadecuados, selección de drogas con baja respuesta, dosis de fármacos irregular por toxicidad, mal diseño de algunos estudios, selección inadecuada de pacientes, muestras pequeñas, tiempo inadecuado en el inicio de la quimioterapia, entre otros (2).

Si bien anteriormente no existía la suficiente evidencia para recomendar la quimioterapia adyuvante como tratamiento rutinario, esto daba como resultado que muchos pacientes sean tratados en base a la costumbre y no en base a datos confirmados de aumento de sobrevida. En la actualidad varios regímenes terapéuticos de quimioterapia han permitido evidenciar una mejor sobrevida en aquellos que la recibieron.

En 1991; Krook y colaboradores, usando un esquema intensivo con 5-Fu más Adriamicina, no lograron demostrar una mejoría de la sobrevida de los pacientes que recibieron la quimioterapia en comparación al grupo control que no la recibió (5). En el trabajo publicado por Allum y colaboradores en la revista Lancet, los resultados obtenidos en 411 pacientes que recibieron un esquema de quimioterapia con 5-Fu, Vincristina, Ciclofosfamida y Metrotexate seguidos por Mitomicina C, no demostraron beneficio en comparación con los controles(6). En igual forma Mc Donald en 1995, al utilizar esquemas con FAM, no demostró beneficio significativo en los pacientes estudiados.

Nery y colaboradores publicaron en el British Journal of Cancer un ensayo randomizado de quimioterapia adyuvante con Epidodoxorrubicina, Leucovorina y 5-FU después de resección curativa para cáncer gástrico con un periodo de 5 años de seguimiento y con un tiempo de supervivencia mediano de 18 meses para los controles y de 31 meses para los pacientes tratados (1).

El beneficio mediano de supervivencia en enfermedad avanzada esta en el rango de tres a nueve meses. El uso de la quimioterapia en el cáncer gástrico avanzado se justifica en pacientes seleccionados; pacientes más jóvenes, con buen status funcional, baja carga tumoral, entre otros factores (7, 8, 9).

La mayoría de los regímenes quimioterapéuticos actuales incluyen al 5-FU como droga de elección, permitiendo que muchos investigadores la utilicen como droga única o combinada con otros agentes con el afán de mejorar relativamente los rangos de baja respuesta y pobre sobrevida, a pesar de lo cual no se ha tenido mayor éxito al observar sus resultados en ensayos randomizados bien controlados (10,11,12).

Nuevas drogas fueron desarrolladas como alternativas en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, entre ellas: los taxanos, el inhibidor de topoisomerasa Irinotecan, y la tercera generación de derivados del platino, con los cuales se han logrado regímenes más efectivos, mejor tolerados y con rangos de respuesta de hasta el 65% demostrados en ensayos de Fase II (13,14). Otras drogas tales como la Fluoro pirimidinas S-1 y la Capecitabina proveen actualmente atractivas alternativas a la infusión estándar de 5-FU (15,16). Los esfuerzos en la investigación de hoy en día se centran en las terapias tales como los inhibidores del receptor de factor epidérmico, solo o como terapia combinada (17).

Muchos agentes para el tratamiento de la enfermedad neoplásica gastrointestinal se hallan en estudio, a través de los cuales sea posible lograr una mayor eficacia sin perfiles de toxicidad intolerables y con facilidad para su administración. Un ejemplo de ellos es el Pemetrexed (Alimta), un agente antifolato de actividad dirigida que inhibe a múltiples enzimas de importancia en el metabolismo del folato (Timidilato, y Dihidrofolato reductasa, entre otras) (18,19). Los resultados preliminares en ensayos de Fase II con Pemetrexed como agente único en pacientes con cánceres gástricos localmente avanzados o metastáticos han mostrado un rango de respuesta del 28% con eventos de efectos adversos tolerables en pacientes tratados con ácido fólico y con suplementos de vitamina B-12 (20, 21).

El tratamiento del cáncer gástrico constituye un reto en la actualidad. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, el pronóstico para pacientes con enfermedad avanzada es desalentador. Por tal motivo, existe un considerable interés en la investigación y desarrollo de nuevos agentes citotóxicos y de terapias específicas. Los taxanos, solos o en combinación han evidenciado una buena opción en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. La cirugía constituye hoy en día una excelente alternativa de tratamiento, especialmente en aquellos cánceres localizados a nivel distal en los cuales la Gastrectomía subtotal es curativa. Por otra parte, los ensayos de Fase III deberán de constantemente proveer de estudios que redefinan el rol de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

Bibliografía

1. B. Neri, G.Cini, F.Andreoli. Ensayo randomizado de Quimioterapia adyuvante frente a control después de resección curativa para cáncer gástrico. British Journal of Cancer 2001; 84: 878-80.
2. Braghetto. Cáncer gástrico tratamiento quirúrgico y coadyuvante . American College Of Surgery. Chile. May.2001.
3. F.Pimentel, Guzman S. Cáncer Gástrico. Revista Médica Chilena 1989; 116: 525-530.
4. K. Prout Matias. Estudio sobre Cáncer Gástrico. Oncología 2004; 49 (4).
5. Krook J. Chemotherapy for resected gastric cancer. Cancer 1991; 67.
6. Allum W., Kelly K. Adjuvant chemotherapy. Lancet 1989;1: 571



7. K. Janunger, L. hafstrom. Descripción sistemática de los efectos de la quimioterapia en el cáncer gástrico. *Anales de Oncología* 2001; 40(2):309-26.
8. T. Yamao. Estudio de fase I-II de Irinotecan combinado con Mitomicina C en pacientes con cáncer gástrico avanzado. *Annals of Oncology* 2002. 11:231-238.
9. B. Glimelius. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5: 189-190.
10. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Annals of Internal Medicine* 1980; 93: 533-536.
11. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253:2061-2067.
12. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 2648-2657.
13. Ajani JA, Baker J, Pisters PW et al. Irinotecan plus cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Oncology (Huntingt)* 2001; 15: 52-54.
14. Louvet C, André T, Tigaud JM et al. Phase II trial of oxaliplatin (OXA) in combination with 5-FU and folinic acid (FA)—FOLFOX6 regimen—as first-line treatment for advanced or metastatic gastric cancer (A/MGC) patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 265.
15. Chollet P, Schoffski P, Weigang-Kohler K et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). *European Journal of Cancer* 2003;39: 1264-1270.
16. Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S et al. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2003; 64:232-236.
17. Kopp R, Rothbauer E, Ruge M et al. Clinical implications of the EGF receptor/ligand system for tumor progression and survival in gastrointestinal carcinomas: evidence for new therapeutic options. *Recent Results Cancer Research* 2003; 162: 115-132.
18. Shih C, Chen VJ, Gossett LS et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Research* 1997; 57: 1116-1123.
19. Hanauske AR, Chen V, Paoletti P et al. Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors. *The Oncologist* 2001; 6: 363-373.
20. Celio L, Bajetta E, Buzzoni R et al. Efficacy and toxicity of pemetrexed disodium (Alimta) with folic acid (FA) in gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 166a.
21. Eric Van Cutsem. The Treatment of Advanced Gastric Cancer: New Findings on the Activity of the Taxanes. *The Oncologist* 2004; 9, 9-15.



**Protéjase durante la
exposición al sol**



**Sociedad de Lucha Contra el Cáncer
Guayaquil - Ecuador**

