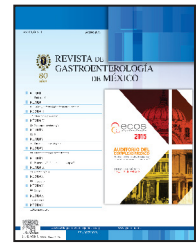


REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## ONCOLOGÍA

# Cáncer de esófago, estómago y GIST

F. D. Huitzil-Meléndez y V. Rosas-Camargo

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán"

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 15 de junio de 2015

## Cáncer de esófago

La esofagectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más complejos debido a la alta morbimortalidad. Se han introducido técnicas mínimamente invasivas con el objetivo de disminuir dichas complicaciones; sin embargo, se han cuestionado los resultados en términos oncológicos. Aral M. y cols. presentaron los resultados de un estudio de casos y controles basado en datos prospectivos ( $n = 65$ ); encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad intrahospitalaria (0 vs. 22%, cirugía de mínima invasión y esofagectomía, respectivamente) y número de ganglios resecaos ( $18.5 \pm 8.9$  vs.  $15.3 \pm 10.6$ ,  $p = 0.049$ ), sin diferencias significativas en recurrencia y supervivencia libre de enfermedad.<sup>1</sup> En términos oncológicos, la cirugía de mínima invasión es comparable a la esofagectomía abierta; sin embargo, los resultados deben tomarse en el contexto del diseño y tamaño de muestra del estudio.

Se ha reportado que la respuesta patológica completa (RPC) después de tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia (QRT) concomitantes es un factor independiente de mejor supervivencia en pacientes con cáncer de esófago y de la unión esófago-gástrica (UEG); sin embargo, se han incluido adenocarcinomas y tumores de células escamosas.<sup>2</sup> Alnaji R. M. y cols. presentaron los resultados de 205 pacientes con adenocarcinoma tratados con QRT neoadyuvante y esofagectomía.<sup>3</sup> La tasa de RPC fue de 19%. Las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia a 3 años para los pacientes con RPC fueron mejores en

comparación con los pacientes con respuesta patológica incompleta (86 y 80 meses vs. 48 y 39 meses, respectivamente). Estos resultados confirman que la respuesta patológica completa es un predictor independiente de supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en pacientes con adenocarcinoma de esófago y UEG.

Recientemente se presentaron los resultados del estudio fase III aleatorizado denominado OEO5 que evaluó el papel de la quimioterapia neoadyuvante extendida seguida de cirugía en pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado (2 ciclos de cisplatino/5-fluorouracilo vs. 4 ciclos de epirrubicina/cisplatino/capecitabina). Se incluyeron 897 pacientes (451 vs. 446). La toxicidad grado 3/4 fue mayor en el brazo de quimioterapia extendida (47 vs. 30%). Las tasas de complicaciones y mortalidad posquirúrgica fueron similares en ambos grupos. La tasa de supervivencia a 3 años fue 39 vs. 42%, 2 ciclos vs. 4 ciclos, respectivamente (HR 0.92: 0.79-1.08,  $p = 0.3017$ ). Mayor número de medicamentos y ciclos de quimioterapia no necesariamente se traduce en un beneficio en supervivencia global, sí en mayor toxicidad.<sup>4</sup>

En el escenario del cáncer de esófago en etapa temprana, específicamente adenocarcinoma intramucoso (T1a), en series quirúrgicas la prevalencia de ganglios positivos se considera baja ( $< 2\%$ ); sin embargo, esta cifra puede estar subestimada debido a la selección de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. Con el objetivo de establecer la prevalencia del involucro ganglionar (N) en el adenocarcinoma intramucoso de esófago, Prabhu A. y cols. presentaron

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI. Tlalpan. C. P. 14080. México D.F. Teléfono: 54870900 ext. 2254.  
Correo electrónico: drdavidhuitzil@gmail.com (F. D. Huitzil-Meléndez)

un análisis basado en una serie poblacional (SEER, por las siglas en inglés de *Surveillance, Epidemiology, and End Results*). Identificaron 4,677 casos de adenocarcinoma de esófago, de los cuales 1,300 (27.8%) fueron etapa I. La prevalencia de ganglios positivos (N1, N2 o N3) fue 8 y 22.9% en etapa 1a y 1b, respectivamente. Como es esperado, la prevalencia aumenta con respecto al incremento de la etapa (T). Esta prevalencia es mayor a la reportada en series quirúrgicas. Una limitación del estudio es que no se informa cómo se realizó el diagnóstico tanto de T como de N.<sup>5</sup>

En etapas avanzadas, después de falla a quimioterapia de primera y segunda línea las opciones terapéuticas son limitadas y el pronóstico es pobre. Recientemente se exploró el papel de uno de los inhibidores multi-kinasa que ha demostrado beneficio en otros tumores gastrointestinales. Regorafenib demostró beneficio discreto en la supervivencia libre de progresión comparado con placebo (11.1 vs. 3.9 semanas) en pacientes pretratados.<sup>6</sup>

## Cáncer de estómago

A nivel mundial, el cáncer de estómago es una de las principales causas de muerte por cáncer.<sup>7</sup> La mayoría son adenocarcinomas; tradicionalmente, se han subdividido de acuerdo con la clasificación de Lauren y la de la Organización Mundial de la Salud; sin embargo, la utilidad clínica de estos sistemas de clasificación es limitada. Según el TCGA (siglas en inglés de *The Cancer Genome Atlas*), el cáncer gástrico se puede dividir en cuatro subtipos moleculares: tumores positivos para el virus de Epstein-Barr, caracterizado por mutaciones en *PIK3CA* (siglas en inglés de *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase*), hipermetilación del ácido desoxirribonucleico y amplificación de *Janus Kinasa 2*, *PD-L1* y *PD-L2* (siglas en inglés de *Programmed Death-Ligand 1 y 2*, respectivamente); tumores con inestabilidad microsatelital, los cuales muestran elevadas tasas de mutaciones; tumores genómicamente estables, caracterizados por mutaciones en *RHOA* (siglas en inglés de *Ras homolog gene family, member A*); y tumores con inestabilidad cromosómica, los cuales muestran marcada aneuploidia y amplificaciones focales del receptor de tirosina cinasa.<sup>8</sup> El entendimiento de la carcinogénesis en humanos se ha basado principalmente en modelos animales de pre-neoplasia gástrica (infección de ratones con *H. felis* y sobreexpresión de interferón gamma); sin embargo, en el contexto de dicha clasificación molecular se desconoce si estos modelos son representativos de la carcinogénesis en humanos. El-Zaatari M. y cols. presentaron un análisis de expresión comparativa entre dos modelos animales de pre-neoplasia fúndica vs. subtipos de cáncer gástrico humano de acuerdo al TCGA. El análisis de los modelos animales demostró similitud con el subtipo de infección por virus de Epstein-Barr e inestabilidad microsatelital, pero no con los subtipos genómicamente estables o cromosómicamente inestables. La importancia de esta nueva clasificación molecular radica en el desarrollo e implementación de tratamientos dirigidos a subgrupos definidos de pacientes con cáncer gástrico. En este sentido, el estudio denominado KEYNOTE-012 presentó los resultados de seguridad y eficacia de pembrolizumab (anticuerpo monoclonal anti-PD-1, por las siglas en inglés de *Programmed Death 1*) en pacientes con cáncer de estómago avanzado y

expresión de *PD-L1* altamente pretratados. Pembrolizumab demostró un perfil de toxicidad manejable y actividad tumoral prometedoras (tasa de respuesta objetiva de 22%, tasa de supervivencia libre de progresión a 6 meses de 24% y tasa de supervivencia global a 6 meses de 69%).<sup>9</sup>

Con el objetivo de mejorar el pronóstico en pacientes con cáncer de estómago se han combinado diferentes estrategias de tratamiento tanto preoperatorias (neoadyuvantes) como posoperatorias (adyuvantes). Sin embargo, en los pacientes que tienen un abordaje quirúrgico inicial la probabilidad de completar el tratamiento posoperatorio (quimioterapia, QRT) varía de 20 a 60%. Se presentaron los resultados de un estudio retrospectivo (n = 155) que comparó el inicio del tratamiento adyuvante y la probabilidad de completar el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer gástrico localizado tratados con cirugía inicial o con quimioterapia perioperatoria.<sup>10</sup> Comparado con el abordaje quirúrgico inicial, los pacientes que reciben quimio(radio)terapia es más probable que reciban al menos un tratamiento sistémico (100 vs. 56%, p < 0.001), inicien tratamiento sistémico posoperatorio (94 vs. 56%, p < 0.001) y reciban todo el tratamiento planeado (66 vs. 44%, p = .013). En cáncer gástrico localizado, la probabilidad de recibir tratamiento multimodal completo es mayor en el abordaje perioperatorio comparado con el abordaje quirúrgico inicial, por lo que las estrategias terapéuticas perioperatorias deben ser favorecidas.

## GIST (tumores del estroma gastrointestinal)

Brudvik K. W. y cols. presentaron su experiencia después de metastasectomía hepática en sarcomas (n = 146). En el subgrupo de pacientes con GIST (n = 49), la mayoría tuvo tratamiento previo con inhibidores de tirosina cinasa (TKI). Veintidós pacientes tuvieron resección de más de tres segmentos hepáticos y 13 tuvieron ablación con radiofrecuencia concomitante. La tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue 40% y la tasa de supervivencia global a 5 años fue 50%. El sitio de primera recurrencia pos-metastasectomía fue el hígado, seguido de ganglios linfáticos y peritoneo. La metastasectomía hepática impacta significativamente en la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia global, y debe considerarse como una opción terapéutica.<sup>11</sup>

## Financiamiento

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

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Aral M, Santos-Sousa, Costa-Maia J. Is minimally invasive esophagectomy oncologically safe? Results of a case-control study (abstract). *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1). Mo1642.

2. Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2074-2084.
3. Alnaji RM, Du W, Singla S, et al. Complete pathologic response is an independent predictor of improved survival following neoadjuvant chemoradiation for esophageal adenocarcinoma (abstract). *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1). Mo1641.
4. Alderson D, Langley RE, Nankivell MG, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: Results from the UK Medical Research Council randomised OEO5 trial (ISRCTN 01852072). Presentación oral en: ASCO Annual Meeting; 2015 29 de mayo al 2 de junio; Chicago, ILL. 4002.
5. Prabhu A, Kwon RS, Wamsteker EJ, et al. The prevalence of lymph-node metastases in patients with intramucosal esophageal adenocarcinoma: A population-based assessment (abstract). *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1). Sa1083.
6. Pavlakis N, Sjoquist KM, Tsobanis E, et al. INTEGRATE: A randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled study of regorafenib in refractory advanced esophagogastric cancer (AOGC): A study by the Australasian Gastrointestinal Trial Group (AGITG)-Final overall and subgroup results. Presentación oral en: ASCO Annual Meeting; 2015 29 de mayo al 2 de junio; Chicago, ILL. 4003.
7. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
8. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513:202-209.
9. Bang Y-J, Chung H-C, Shankaran V, et al. Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-012. Presentación oral en: ASCO Annual Meeting; 2015 29 de mayo al 2 de junio; Chicago, ILL. 4001.
10. Fuentes E, Ahmad R, Hong TS, et al. Patients with gastric cancer undergoing perioperative chemotherapy versus a surgery-first approach. Presentación oral en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. 703.
11. Brudvik KW, Patel SH, Aloia TA, et al. Survival after resection of gastrointestinal stromal tumor and sarcoma liver metastases in 146 patients. Presentación oral en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. 223.