

## Estado actual del tratamiento multidisciplinario del cáncer gástrico avanzado

Rafael Calpena<sup>a,b</sup>, Francisco Javier Lacueva<sup>a,b</sup>, Israel Oliver<sup>a,b</sup>, Pilar Cansado<sup>a</sup>, Francisco Pérez<sup>a</sup>, David Costa<sup>a</sup>, Antonio F. Compañ<sup>b</sup> y María Teresa Pérez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Elche. Elche. <sup>b</sup>Departamento de Patología y Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante. España.

### Resumen

La cirugía continúa siendo el único tratamiento curativo para los enfermos con carcinoma gástrico avanzado. Sin embargo, la recidiva es muy frecuente en estos enfermos. Durante los últimos 15 años, el debate se ha focalizado en la efectividad de la cirugía radical, fundamentalmente en lo concerniente a la realización de linfadenectomías ampliadas, y en la búsqueda de tratamientos locoregionales y sistémicos, sobre todo la quimioterapia, atendiendo al patrón de recidiva de esta neoplasia.

En esta revisión hemos analizado los resultados obtenidos por estos tratamientos basándonos en los estudios que parecían aportar una mayor evidencia científica. Las principales conclusiones son: *a)* continúa sin demostrarse la efectividad de la linfadenectomía ampliada al segundo nivel y, en el caso más favorable, se limitaría a los estadios II y IIIa; *b)* el incremento de la morbimortalidad asociada a este tipo de cirugía podría minimizarse evitando la resección de la cola de páncreas y restringiendo la realización de esplenectomías a pacientes seleccionados; *c)* los estudios de metaanálisis muestran que la quimioterapia ofrece resultados insuficientes, aunque existen estudios recientes que deben ser contrastados; *d)* parece interesante tener en cuenta el patrón de quimiorresistencia de estas neoplasias para seleccionar a los enfermos que van a ser tratados con quimioterapia y elegir la asociación de fármacos en función del mismo; *e)* la información extraída del lavado peritoneal puede ser un factor predictor de recidiva muy útil si mejora su sensibilidad y el valor predictivo negativo, y *f)* el seguimiento exhaustivo de estos enfermos no puede recomendarse de forma sistemática debido a la baja sensibilidad de los métodos disponibles para detectar la carcinomatosis peritoneal pre-

coz, así como a la ausencia de un tratamiento efectivo de la recidiva.

**Palabras clave:** *Carcinoma gástrico. Linfadenectomías. Quimioterapia. Factores pronóstico. Recidiva. Seguimiento.*

### CURRENT STATUS OF MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF ADVANCED GASTRIC CANCER

Surgery remains the only curative treatment for advanced gastric carcinoma but recurrence is frequent. Given the recurrence pattern of this neoplasm, in the last fifteen years debate has focussed on the effectiveness of radical surgery, mainly extended lymphadenectomies and on the search for locoregional and systemic treatments, mainly chemotherapy.

In the present review we analyze the results of these treatments reported in the studies providing the best scientific evidence. The main conclusions are as follows: *a)* The effectiveness of lymphadenectomy including second-echelon lymph nodes has not been demonstrated and, at most, should be limited to stages II and IIIa. *b)* The increase in morbidity and mortality associated with this type of surgery could be minimized by avoiding resection of the tail of the pancreas and restricting splenectomy to selected patients. *c)* Meta-analyses show that the results of chemotherapy are unsatisfactory, although the results of recent studies should be verified. *d)* The pattern of chemoresistance of these neoplasms should be considered to select candidates for chemotherapy and choose the most appropriate drug combinations. *e)* Information from peritoneal lavage could be a useful predictive factor of recurrence if its sensitivity and negative predictive value are improved. *f)* Exhaustive follow-up of these patients should not be routinely performed, because of the low sensitivity of available methods for detecting early peritoneal carcinomatosis and the lack of an effective treatment for recurrences.

**Key words:** *Gastric carcinoma. Lymphadenectomies. Chemotherapy. Prognostic factors. Recurrence. Follow-up.*

Correspondencia: Prof. R. Calpena Rico.  
Servicio de Cirugía General. Hospital General  
Universitario de Elche.  
Camí de l'Almazara, 4. 03202 Elche. Alicante. España.  
Correo electrónico: rafael.calpena@umh.es

Aceptado para su publicación en mayo de 2003.

TABLA 1. Supervivencia por estadios en hospitales asiáticos y occidentales

Estadio	Noguchi <sup>54</sup>	Park <sup>55</sup>	Wanebo <sup>3</sup>	Siewert <sup>4</sup>	Bonenkamp <sup>5</sup>
IA	100%	96,4%		85,7%	81%
IB	89,9%	87,7%	50%	68,7%	61%
II	71,7%	53,2%	29%	55,2%	42%
IIIA	47,9%	37,4%		38,4%	28%
IIIB	28,8%	25%	13%	17,5%	13%
IV	11,5%	8,8%	3%	16,1%	

Correspondiente a pacientes a los que se realizaron linfadenectomías ampliadas, excepto en la serie de Wanebo donde, además, los estadios I y III se analizan globalmente.

## Introducción

El carcinoma gástrico continúa siendo una enfermedad prevalente en los países occidentales. Si exceptuamos la localización cardial, su incidencia está descendiendo de forma gradual en los países occidentales, principalmente por el cambio en la composición y conservación de alimentos, además de otros factores ambientales, aunque la mortalidad atribuible a esta neoplasia sigue siendo alta<sup>1</sup>. La tasa de mortalidad por cáncer gástrico en España muestra una tendencia descendente similar a la de los países de nuestro entorno. Sin embargo, es la cuarta causa de muerte por cáncer en varones tras las localizaciones primarias en el pulmón, el colon, el recto y próstata, así como la tercera en mujeres tras el carcinoma de mama y el colorrectal<sup>2</sup>.

Distintos estudios llevados a cabo en países occidentales demuestran que alrededor del 60% de estos pacientes son diagnosticados en estadio III o IV<sup>3-5</sup>. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo en estos enfermos, pero alrededor del 80% presentará una recidiva con un pronóstico fatal ante la inexistencia de un tratamiento efectivo.

El propósito de esta revisión es analizar la efectividad de la cirugía y la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma gástrico avanzado, así como aquellos factores que parecen incidir en su recidiva.

## Factores pronóstico

La cirugía es el único tratamiento con capacidad de curar a los enfermos con carcinoma gástrico; sin embargo, los resultados obtenidos en términos de supervivencia son insatisfactorios, excepto en el caso

de los carcinomas precoces (tabla 1). Por este motivo, se han llevado a cabo multitud de estudios con el fin de identificar los factores pronóstico que puedan predecir la evolución de estos enfermos y ayuden a considerar tratamientos más agresivos. La mayoría de los estudios coinciden en que la supervivencia de los pacientes con carcinoma gástrico avanzado es el resultado de la interacción de múltiples factores. En este sentido, se han dividido en variables relacionadas con el paciente, con las características del tumor y con el tipo de tratamiento realizado (tabla 2). El análisis de estas variables asocia el pronóstico de estos enfermos especialmente a algunas características biológicas del tumor y también al tratamiento realizado.

### Variables relacionadas con el paciente

En algunos estudios se ha identificado la edad (> 65-70 años) como un factor pronóstico independiente relacionado con la mortalidad operatoria y la supervivencia<sup>6-8</sup>, aunque no se confirma en otros<sup>9</sup>. No hay estudios con un alto grado de evidencia que muestren que las otras variables reseñadas se comporten como un factor pronóstico independiente<sup>10</sup>.

### Variables relacionadas con el tumor

Se han estudiado principalmente la localización, el tamaño, la forma macroscópica, el tipo histológico, la diferenciación, el estadio TNM, la citología del lavado peritoneal y, más recientemente, determinadas características celulares y moleculares. Diversos estudios revelan que los tumores localizados en el tercio distal conllevan un pronóstico más favorable que los situados en el tercio proximal<sup>7-9,11</sup>, probablemente debido a que estos últimos se asocian con una mayor diseminación linfática y a un diagnóstico más tardío. Asimismo, el tamaño tumoral (< 4, 4-10 y > 10 cm) parece comportarse como una variable pronóstico independiente en algunos estudios<sup>7,9</sup>, pero no en otros, tras el análisis multivariable<sup>11</sup>.

Entre las características histopatológicas, la forma macroscópica (clasificación de Borrmann<sup>12</sup>), el tipo histológico (clasificación de Lauren<sup>13</sup>) y el grado de diferenciación han sido las variables más profusamente estudiadas. Aunque hay una creencia generalizada de que los carcinomas con formas ulceradas o vegetantes, de tipo intesti-

TABLA 2. Clasificación de factores pronóstico en categorías

Paciente	Tumor	Tratamiento
Edad	Localización	Resecabilidad
Sexo	Tamaño	Tipo de resección
Enfermedades asociadas	Forma macroscópica	Tipo de linfadenectomía
Duración de los síntomas	Tipo histológico	Morbimortalidad postoperatoria
Estado inmunológico	Grado de diferenciación	Transfusión peroperatoria
Estado nutricional	TNM	Radioterapia
	Citología peritoneal	Quimioterapia
	Características biológicas. Factores de quimiorresistencia	Inmunoterapia

TNM: tumor-adenopatías-metástasis.

nal bien diferenciado, se asocian con una supervivencia mayor, la mayoría de los estudios con un elevado tamaño muestral no la confirman tras el análisis multivariable<sup>7-9,11,14</sup>.

Existe un alto nivel de evidencia en cuanto a que el grado de invasión parietal, la invasión linfática y la presencia de metástasis a distancia son las variables pronósticas independientes de primer orden. El grado de invasión parietal se correlaciona con la exfoliación de células libres en la cavidad peritoneal<sup>15</sup> y con la presencia de metástasis ganglionares<sup>15,16</sup>. Así, la mitad de los pacientes con un carcinoma gástrico que infiltra la serosa desarrollarán una recidiva peritoneal<sup>15</sup>. La detección de estas células exfoliadas, que son viables, mediante el estudio citológico del lavado peritoneal se consolida como un factor predictivo de recidiva independiente importante. La citología del lavado peritoneal tiene una gran especificidad y un valor predictivo positivo elevado aunque, desafortunadamente, la sensibilidad y el valor predictivo negativo de esta prueba son bajos, ya que sólo detecta la presencia de células tumorales en menos del 30% de los tumores en los que está invadida la serosa<sup>17-19</sup>. Por ello, se están utilizando nuevas técnicas de detección, fundamentalmente basadas en la determinación de los valores de ARNm, que parecen aumentar la sensibilidad y el valor predictivo negativo<sup>20,21</sup>.

Unido al grado de invasión parietal, la afección metastásica ganglionar se presenta de forma unánime como el factor pronóstico independiente más importante<sup>7,9,11,22,23</sup>. Así, cuando se estadifica correctamente la categoría N tras la realización de una linfadenectomía D2, la supervivencia a los 5 años para los N1 es del 53% y para los N2 del 26%<sup>23</sup>. Finalmente, la presencia de metástasis peritoneales o a distancia conlleva un pronóstico ominoso. En el caso de la existencia de metástasis hepáticas sincrónicas, el beneficio de la resección quirúrgica sólo consigue la curación en un número reducido de pacientes<sup>24</sup>, a diferencia de lo que ocurre en el caso de las metástasis secundarias a carcinoma colorrectal.

En los últimos años se han estudiado distintas características celulares y moleculares con el fin de conocer cuáles generan una evolución desfavorable, establecer una secuencia oncogénica y explorar nuevas alternativas terapéuticas<sup>10,25</sup>. Entre las más estudiadas figuran algunas proteasas y sus inhibidores, como la urocinasa (uPA), su inhibidor específico PAI-1<sup>26,27</sup> y algunas metaloproteinasas<sup>28</sup>; moléculas de adhesión, como la E-caderina, que se correlaciona con el proceso de indiferenciación<sup>29</sup>; factores de crecimiento, como VEGF<sup>30</sup>; oncogenes, como el c-erbB-2<sup>31</sup>, y genes supresores, como p53<sup>32-34</sup>. Todas estas características parecen conferir un peor pronóstico, aunque no de forma independiente al TNM salvo, quizá, la sobreexpresión de urocinasa y PAI-1<sup>26,27</sup>. Alguna de estas y otras características tumorales celulares o moleculares son asimismo importantes porque pueden conferir quimiorresistencia frente a algunos de los fármacos más utilizados en tratamientos coadyuvantes 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<sup>35,36</sup>, que puede generar resistencia a fármacos como la adriamicina, el 5-fluorouracilo y el etopósido<sup>37</sup>, y

modular a otros factores de quimiorresistencia, como la glucoproteína-P<sup>38,39</sup>. Esta proteína de membrana actúa como una bomba expulsora de un amplio abanico de fármacos que impide su acumulación intracelular y la acción citotóxica<sup>40</sup>. Estos hallazgos experimentales pueden tener su correspondencia clínica, como sugiere un estudio realizado con carcinomas gástricos irresecables, donde se observó que los tumores sin alteración en el gen p53 tenían una tasa de respuesta mayor a la quimioterapia, permitiendo la resección posterior en algunos casos<sup>41</sup>. Paralelamente, la sobreexpresión de dos proteínas, como la timidilato sintetasa y la ERCC1, que actúan, respectivamente, en la síntesis de ADN y del proceso de escisión y reparación de ADN, pueden tener incidencia en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante basada en 5-fluorouracilo y cisplatino, así como en la supervivencia, como se ha observado en dos estudios realizados con carcinomas gástricos<sup>42,43</sup>.

### *Variables relacionadas con el tratamiento*

Actualmente, la cirugía es la única alternativa terapéutica que ofrece posibilidades de curación del carcinoma gástrico. Esto se constata de forma unánime en muchos estudios, donde la resección que conlleva la extirpación tumoral completa macroscópica y microscópica (R0) se comporta como un factor pronóstico favorable independiente<sup>8,22</sup>. La importancia de la radicalidad de la resección sobre el pronóstico se centra sobre todo en la realización de linfadenectomías ampliadas al segundo nivel ya que, aunque la gastrectomía total conlleva una mortalidad superior a la gastrectomía subtotal, no influye sobre el pronóstico, siempre que se respete un margen libre de tumor de 6 cm o superior para el tipo difuso<sup>6,44,45</sup>. Asimismo, la morbimortalidad postoperatoria tiene un efecto pronóstico independiente constatado<sup>5,22,45</sup> que incluso puede condicionar un posible beneficio de la supervivencia atribuible a las linfadenectomías ampliadas<sup>46</sup>. Por su importancia, a continuación analizaremos más detenidamente los estudios que han evaluado la realización de linfadenectomías ampliadas, así como el análisis de los tratamientos adyuvantes, como la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia, sobre la supervivencia en el carcinoma gástrico avanzado.

### **Linfadenectomía ampliada frente a estándar**

El beneficio, en términos de supervivencia global, aportado por la linfadenectomía ampliada o D2 en el tratamiento del carcinoma gástrico continúa siendo una incógnita. En la década de los cincuenta, algunos cirujanos occidentales<sup>47,48</sup> observaron que el 80% de los pacientes a los que se les había resecado un carcinoma gástrico presentaban recidiva locorregional, por lo que propugnaron la realización de linfadenectomías radicales para mejorar la supervivencia global. Sin embargo, esta propuesta fue abandonada por la mayoría de los centros al producirse un incremento en la morbimortalidad. Por el contrario, numerosos estudios retrospectivos japoneses llevados a cabo en la década de los ochenta<sup>23,49,50</sup> mos-

traron una mejoría en la supervivencia con la realización de linfadenectomías radicales, por lo que la Sociedad Japonesa para el Estudio del Cáncer Gástrico recomendó la realización de linfadenectomías de segundo nivel (D2) para el tratamiento de esta neoplasia.

En Europa se han realizado, en la década de los noventa, diversos estudios comparativos con distintos grados de evidencia que han aportado resultados contradictorios. Así, estudios prospectivos no aleatorizados, como los de Siewert<sup>4</sup> y Pacelli<sup>51</sup>, objetivaron una mejoría de la supervivencia en subgrupos de pacientes a los que se realizó una linfadenectomía D2. En el estudio alemán, el aumento de la supervivencia se circunscribió a los estadios II y IIIa. En el estudio italiano se observó un aumento de la supervivencia en los pacientes en estadio III, pero el análisis se realizó tras excluir las muertes postoperatorias y, sorprendentemente, la mortalidad global en el grupo D2 fue la mitad que en el grupo D1. Por otra parte, los estudios prospectivos aleatorizados llevados a cabo en los Países Bajos<sup>5</sup> y en el Reino Unido<sup>52</sup> no refrendaron esta mejoría de la supervivencia en el grupo de pacientes a los que se realizó linfadenectomía D2 que, además, tuvieron una mayor morbimortalidad. Tras el análisis de estos dos estudios se han detectado algunos defectos en la configuración y realización que han podido alterar sus resultados<sup>6,46,52</sup>. Por una parte, el aumento de la morbimortalidad objetivada en los pacientes a los que se efectuaron linfadenectomías D2 se ha atribuido a la realización sistemática de resecciones pancreáticas y de esplenectomías para la linfadenectomía de las estaciones ganglionares 10 y 11. Por otra, se ha subrayado el escaso número de resecciones gástricas/año realizadas por algunos de los cirujanos participantes en los estudios.

La situación actual del problema, en el contexto de la medicina basada en la evidencia, obliga a la realización de nuevos estudios prospectivos aleatorizados mejor diseñados para confirmar el efecto beneficioso de la linfadenectomía D2 que, en caso de existir, alcanzaría sólo a un grupo limitado de pacientes (estadios II y IIIa). Sin embargo, conviene reseñar que la realización sistemática de linfadenectomías D1 conlleva una infraestadificación en un tercio de estos pacientes, sobre todo cuando el número de ganglios examinados es escaso<sup>53</sup>, y que la linfadenectomía D2 puede ser realizada con una morbimortalidad similar por cirujanos expertos cuando se evita la resección de la cola de páncreas<sup>54</sup> y sólo se realiza la esplenectomía en casos seleccionados<sup>6,55,56</sup>. Estos hechos son importantes, ya que la falta de realización de linfadenectomías D2 es un obstáculo considerable para los ensayos clínicos que tratan de evaluar los efectos de otras terapias coadyuvantes en el carcinoma gástrico.

### **Quimioterapia por vía intravenosa e intraperitoneal. Radioterapia. Quimiorradioterapia**

Aunque tradicionalmente se había afirmado que el carcinoma gástrico era una neoplasia quimiosensible, los tratamientos adyuvantes con diferentes asociaciones de fármacos utilizadas en la última década han mostrado una efectividad escasa, como se constata en los estudios

de metaanálisis. En el primero de ellos, Hermans et al<sup>57</sup> concluyeron que la quimioterapia adyuvante no aumentaba significativamente la supervivencia, aunque una revisión posterior que incluyó dos nuevos estudios detectó un ligero beneficio. Otro metaanálisis posterior detectó un aumento significativo de la supervivencia, aunque leve, en los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante<sup>58</sup>. Finalmente, Shimada y Ajani, en un tercer metaanálisis, concluían que los estudios occidentales aleatorizados mostraban que la quimioterapia adyuvante no aportaba un aumento en la supervivencia y que no debía administrarse de forma sistemática<sup>59</sup>. Asimismo, estos autores analizan los resultados de la quimioinmunoterapia realizada fundamentalmente en países asiáticos y concluyen que no se puede extraer ninguna indicación clara de estos estudios, ya que la mayoría presenta problemas metodológicos en su diseño.

La administración de quimioterapia por vía intraperitoneal aporta como ventaja que los fármacos pueden alcanzar una concentración en la superficie peritoneal muy superior a la conseguida mediante infusión intravenosa. Hipotéticamente, este hecho debería traducirse en una mayor citotoxicidad contra las células neoplásicas exfoliadas a la cavidad peritoneal, responsables ulteriores de la carcinomatosis peritoneal<sup>60</sup>. Esta vía de administración ha sido poco utilizada en Occidente, con un solo estudio prospectivo aleatorizado que no demostró un aumento de la supervivencia en el grupo de pacientes a los que se administró quimioterapia intraperitoneal adyuvante con cisplatino respecto a los tratados exclusivamente con cirugía<sup>61</sup>. Sin embargo, en Japón se han realizado algunos estudios de fase III<sup>62-65</sup>, con resultados que sugieren un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia intraperitoneal adyuvante. Asimismo, un reciente estudio prospectivo aleatorizado llevado a cabo en Corea, con inclusión de más de un centenar de pacientes en cada grupo, puso de manifiesto un aumento significativo de la supervivencia en los tratados con quimioterapia intraperitoneal administrada en el postoperatorio inmediato en el grupo de pacientes en estadios III y IV<sup>66</sup>. En consecuencia, parece necesario realizar estudios similares en los países occidentales con un nivel de evidencia suficiente para contrastar estos resultados.

El papel de la radioterapia administrada de forma preoperatoria o intraoperatoria en el tratamiento del carcinoma gástrico ha sido objeto de una revisión reciente<sup>67</sup>. En ella se sugiere que la radioterapia intraoperatoria puede disminuir la recidiva locorregional, pero no aumenta la supervivencia, y que debería combinarse con radioterapia externa, aunque la secuencia óptima de estos dos tratamientos está por determinar. Asimismo, los estudios con radioterapia preoperatoria muestran una tendencia hacia la mejora en la supervivencia, pero sin significación estadística. En consecuencia, no existen estudios con suficiente nivel de evidencia que constaten que la radioterapia consigue mejorar la supervivencia obtenida por la cirugía como tratamiento único.

Actualmente, la administración de quimiorradioterapia tras la resección quirúrgica acapara el debate sobre la efectividad del tratamiento adyuvante en el carcinoma gástrico, tras el estudio de Macdonald et al<sup>68</sup>. En este es-

tudio aleatorizado multicéntrico, los pacientes a los que se administró un tratamiento adyuvante con fluorouracilo y leucovorín-radioterapia-fluorouracilo y leucovorín experimentaron una mejoría significativa en la supervivencia respecto al grupo de pacientes que fueron tratados únicamente con cirugía. Este estudio adolece de algunos defectos importantes, como que sólo se realizaron linfadenectomías D2 en el 10% y D1 en el 36% de los pacientes, lo que implica una cirugía subóptima, y que el 36% de los pacientes del grupo que fue tratado con quimiorradioterapia adyuvante no lo completó según el esquema previsto. En consecuencia, se precisan estudios adicionales que corrijan estos defectos metodológicos para confirmar el beneficio de este tipo de tratamiento adyuvante en términos de supervivencia.

### Patrón de recidiva. Seguimiento de los pacientes con resección R0

La localización locorregional y peritoneal es la forma más frecuente de recidiva en los carcinomas gástricos. La diseminación peritoneal se origina fundamentalmente de la exfoliación e implante de células tumorales viables de la neoplasia primaria o de la transección de linfáticos, y aparece durante el seguimiento en más del 50% de los pacientes en los que el tumor gástrico afecta a la serosa. Por el contrario, el hallazgo exclusivo de metástasis a distancia ocurre en menos de la cuarta parte de los enfermos con recidiva<sup>69,70</sup>. Sin embargo, los porcentajes referidos en la bibliografía varían dependiendo de si la recidiva se certificó mediante reintervención quirúrgica, hallazgos clinicoradiológicos o autopsias. Gunderson y Sosin<sup>71</sup> describieron el patrón de recidiva en pacientes con carcinomas gástricos resecaos con afección ganglionar tras la realización sistemática de laparotomías (*second look*) o ante la aparición de sintomatología. En este estudio clásico encontraron que la recidiva era exclusivamente locorregional en el 54% de los enfermos, si se incluía la presencia de una recidiva peritoneal localizada, mientras que sólo detectaron metástasis a distancia de forma exclusiva o combinada en el 6 y 29% de estos pacientes, respectivamente. En estudios posteriores, donde la recidiva se ha evaluado fundamentalmente a través de exploraciones complementarias, la localización peritoneal y a distancia es más frecuente que la localización locorregional exclusiva<sup>72,73</sup>. Por otra parte, el patrón de recidiva parece depender del tipo histológico y es más habitual encontrar metástasis hepáticas con el tipo intestinal y diseminación peritoneal con el carcinoma difuso<sup>69</sup>. Finalmente, la recidiva aparece durante los primeros 2-3 años tras la resección del tumor primario en el 70% de los casos, y durante el tercer a quinto año en un tercio de los enfermos. La recidiva locorregional o distancia puede aparecer transcurridos los 5 años de la resección, pero es un hecho muy infrecuente<sup>22</sup>.

Los seguimientos exhaustivos de los pacientes con carcinoma gástrico a los que se les ha realizado una resección R0 tiene como objetivo el diagnóstico precoz de la recidiva para poder mejorar la efectividad del tratamiento. Sin embargo, estos protocolos, que básicamente incluyen la realización sistematizada de exploraciones

complementarias y de marcadores tumorales, no parecen ser superiores a un seguimiento basado en los síntomas y signos clínicos (astenia, anorexia y pérdida de peso)<sup>74</sup>. Esto es atribuible a la dificultad para detectar precozmente la recidiva peritoneal miliar, que es una forma muy frecuente de recidiva en estos enfermos. Entre las exploraciones más utilizadas se encuentran la endoscopia, la tomografía computarizada (TC) y la determinación de marcadores tumorales.

La endoscopia es útil para diagnosticar la recidiva precoz en la luz del tracto digestivo. Sin embargo, la aparición de una recidiva intraluminal de forma aislada es rara y, en nuestra experiencia, cuando ocurre está causada por la extensión de una recidiva extraluminal.

La TC abdominal helicoidal es la exploración complementaria más utilizada en el seguimiento. Es bastante sensible para detectar recidiva locorregional, adenopatías metastásicas mayores de 0,8 cm, carcinomatosis en el epiplón mayor, ascitis y metástasis hepáticas. Sin embargo, su sensibilidad es baja para detectar las metástasis focales, las adenopatías metastásicas de pequeño tamaño y la carcinomatosis peritoneal miliar<sup>75</sup>. La incorporación de la resonancia magnética no ha aportado ventajas significativas sobre la TC en relación con la detección de adenopatías metastásicas<sup>76</sup>, aunque puede ayudar en la evaluación de lesiones ocupantes de espacio hepáticas detectadas mediante TC. La tomografía con emisión de positrones marcada con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) detecta lesiones metastásicas por el aumento de la actividad metabólica en lugar de por las características estructurales de la lesión, y su utilidad en el seguimiento del cáncer gástrico ha sido evaluada en un estudio reciente<sup>77</sup>. En este estudio, la precisión diagnóstica, la sensibilidad y la especificidad de la PET-FDG no superó el 70%, y el valor predictivo negativo fue del 60%. Además, se ha observado que su sensibilidad puede disminuir cuando se evalúan neoplasias gástricas de tipo histológico difuso con células en anillo de sello, debido a la poca avidéz que presenta el moco citoplasmático por la fluorodesoxiglucosa<sup>77,78</sup>. La realización de la PET-TC combinada durante el seguimiento podría resultar atractiva conceptualmente, al conjuntar la detección desde el punto de vista morfológico y de actividad metabólica, pero hasta el momento no existen estudios realizados en pacientes operados por carcinoma gástrico.

Los marcadores tumorales más utilizados en el seguimiento de estos pacientes son el antígeno carcinoembrionario (CEA), el CA 19-9, el CA 72-4 y, más recientemente, el CA 125. El CEA ha sido uno de los marcadores tumorales utilizados con más frecuencia, pero el incremento del CEA antes o al mismo tiempo que la aparición de la sintomatología ocurre en la mitad de las recidivas<sup>79,80</sup>. Sin embargo, cuando se utilizan conjuntamente el CEA, el CA 19-9 y el CA 72-4, la sensibilidad en la detección de la recidiva aumenta de forma considerable, y el CA 72-4 es el más específico<sup>80,81</sup>. Es importante subrayar que la utilización conjunta de los tres marcadores ofrece una sensibilidad significativamente inferior en la detección de la carcinomatosis peritoneal en relación con la recidiva locorregional o a distancia<sup>80</sup>. Finalmente, el CA 125 es un marcador que está presente en las células mesoteliales del peritoneo, y su determinación podría ser in-

teresante en el seguimiento de estos enfermos, ya que parece que la diseminación peritoneal puede elevar los valores séricos de este marcador<sup>82</sup>.

## Conclusiones

La cirugía continúa siendo el único tratamiento curativo para los pacientes con carcinoma gástrico, pero es insuficiente para un alto porcentaje de estos enfermos, incluso cuando se realizan linfadenectomías ampliadas. La realización de este tipo de linfadenectomías conlleva frecuentemente un aumento de la morbimortalidad, que podría ser minimizada evitando la resección sistemática de la cola de páncreas y la esplenectomía. La radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia no han conseguido hasta el momento cambiar de forma notoria la historia natural de la enfermedad. El patrón de quimiorresistencia que pueden exhibir los carcinomas gástricos es complejo y no han sido tenidos en cuenta al evaluar la efectividad de los quimioterápicos utilizados, lo que sustrae una información fundamental para evaluar la efectividad de la quimioterapia en grupos seleccionados de pacientes. La quimiorradioterapia adyuvante ha levantado la expectativa de una posible mejoría de la supervivencia, pero precisa ser contrastada en estudios aleatorizados donde uno de sus grupos presente la realización de una cirugía óptima.

El grado de invasión de la pared y la afección metastásica ganglionar continúan siendo los factores pronóstico independientes que comportan un riesgo relativo mayor de recidiva. Sin embargo, el resultado de la citología del lavado peritoneal puede convertirse en un factor pronóstico muy importante una vez que se consiga aumentar su sensibilidad y su valor predictivo negativo. Por el momento, el seguimiento exhaustivo de estos enfermos no puede recomendarse de forma habitual debido a la baja sensibilidad de los métodos disponibles para detectar la carcinomatosis peritoneal precoz, así como por la ausencia de un tratamiento efectivo de la recidiva.

## Bibliografía

1. Karpheh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. En: De Vita V Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; p. 1092-126.
2. 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; p. 1-32.
3. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218:583-92.
4. Siewert JR, Bötcher K, Roder JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993;80:1015-8.
5. 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.
6. Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg* 1997;84:1567-71.
7. Nakamura 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.
8. Compañ AF, Medrano J, Calpena R, Diego M, Lacueva FJ, Serrano

- P, et al. Gastric carcinoma: study of the most eminent prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:553-8.
9. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, et al. Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 1993;71:2918-25.
10. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-64.
11. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22(Suppl 133):63-8.
12. Bormann R. Geschwulste des Magens und Duodenum. En: Henke F, Lubarsch D, editors. *Handbuch der Spezieller Pathologischer Anatomie und Histologie*. Vol. 4. Berlin: Julius Springer, 1926.
13. Lauren P. The two histologic main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at a histochemical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
14. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraiishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000;89:1418-24.
15. Boku T, Nakane V, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, et al. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990;17:436-9.
16. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989;210:596-602.
17. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Van de Velde CJH. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:672-4.
18. Suzuki T, Ochiai T, Hayashi H, Mori S, Shimada H, Isono K. Peritoneal lavage cytology findings as prognostic factor for gastric cancer. *Sem Surg Oncol* 1999;17:103-7.
19. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999;178:256-62.
20. Yonemura Y, Fujimura T, Ninomiya I, Kim BS, Bandou E, Sawa T, et al. Prediction of peritoneal micrometastasis by peritoneal lavaged cytology and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for matrix metalloproteinase-7 mRNA. *Clin Cancer Res* 2001;7:1647-53.
21. Kodera Y, Nakanishi H, Seiji I, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, et al. Quantitative detection of disseminated free cancer cells 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.
22. Siewert JR, Bötcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;4:449-61.
23. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A. Radical surgery for gastric cancer: a review of the Japanese experience. *Cancer* 1989;64:2053-62.
24. 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.
25. 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(Suppl XII):111-5.
26. Nekarda H, Schmitt M, Ulm K, Wenninger A, Vogelsang H, Becker K, et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. *Cancer Res* 1994;54:2900-7.
27. Heiss MM, Babic R, Allgayer H, Gruetzner U, Jauch KW, Loehrs U, et al. Tumor-associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. *J Clin Oncol* 1995;13:2084-93.
28. Yonemura Y, Endo Y, Fujita H, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, et al. Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000;3:63-70.
29. Yonemura Y, Endou Y, Kimura K, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, et al. Inverse expression of S-100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:4234-42.
30. Maehara Y, Kabashima A, Koga T, Tokunaga E, Takeuchi Y, Kakeji Y. Vascular invasion and potential for tumor angiogenesis and metastasis in gastric carcinoma. *Surgery* 2000;128:408-16.
31. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000;18:2201-9.

32. Joypaul BV, Hopwood D, Newman EL, Qureshi S, Grant A, Ogston SA, et al. The prognostic significance of the accumulation of p53 tumour-suppressor gene protein in gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1994;69:943-6.
33. Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995;76:720-6.
34. Victorzon M, Nordling S, Haglund C, Lundin J, Roberts PJ. Expression of p53 protein as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996;32:215-20.
35. Poremba C, Yandell DW, Huang Q, Little JB, Mellin W, Schmid KW, et al. Frequency and spectrum of p53 mutations in gastric cancer: a molecular genetic and immunohistochemical study. *Virchows Arch* 1995;426:447-55.
36. Tolbert DM, Noffsinger AF, Miller MA, De Voe GV, Stemmermann GM, Macdonald JS, et al. p53 immunoreactivity and single strand conformational polymorphism analysis often fail to predict p53 mutational status. *Mod Pathol* 1999;12:54-60.
37. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993;74:957-67.
38. Chin KV, Ueda, Pastan I, Gottesman MM. Modulation of activity of the promoter of the human *MDR1* gene by Ras and p53. *Science* 1992;255:459-62.
39. Lacueva FJ, Calpena R, Medrano J, Teruel A, 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.
40. Bellamy WT. P-glycoprotein and multidrug resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:161-83.
41. Cascinu S, Graziano F, Del Ferro E, Staccioli MP, Ligi M, Carnevali A, et al. Expression of p53 protein and resistance to preoperative chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1998;83:1917-22.
42. Lenz HJ, Leichman G, Danenberg KD, Danenberg PV, Groshen S, Cohen H, et al. Thymidylate Synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach: a predictor for primary tumor response and overall survival. *J Clin Oncol* 1995;14:176-82.
43. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, Danenberg PV, Lenz HJ, Hayashi K, et al. ERCC1 mRNA levels 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.
44. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crosse N, et al. Total versus subtotal gastrectomy. Surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. *Ann Surg* 1997;226:613-20.
45. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MCR randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996;347:995-9.
46. Brennan MF. Lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:956-7.
47. Mc Near G, Vandenberg H, Donn FY. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for cure of cancer of the stomach. *Ann Surg* 1951;134:2-7.
48. Brennan MF, Karpeh MS. Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol* 1996;23:352-9.
49. Soga J, Ohyama S, Miyashita K, Suzuki T, Nashimoto A, Tanaka O, et al. A statistical evaluation of advancement in gastric cancer surgery with special reference to the significance of lymphadenectomy for cure. *World J Surg* 1988;12:398-405.
50. Fugii M, Sasaki J, Nakashima T. State of the art in the treatment of gastric cancer: from the 71<sup>st</sup> Japanese Gastric Cancer Congress. *Gastric Cancer* 1999;2:151-7.
51. Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone R, Alfieri S, Sgadari A, Crucitti F. Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: A comparative study of 320 patients. *Br J Surg* 1993;80:1153-6.
52. Cuschieri A, Weeden S, Fielding, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MCR randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999;79:1522-30.
53. Bunt AMG, Hermans J, Smit VT, Van de Velde CJH, 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.
54. Maruyama K, Sasko M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol* 1996;23:360-8.
55. Park JG, Gazdar AF, Kim Y, Choi BI, Song IS, Kim NK, et al. Gastric cancer in Korea: experience at the Seoul National University Hospital. En: Sugarbaker PH, editor. Management of gastric cancer. Norwell: Kluwer Academic, 1991; p. 285-305.
56. Roukos D, Paraschou D. Extended lymph node dissection in gastric cancer: standard, selective or unnecessary procedure? *Hepato-Gastroenterol* 2000;47:904-6.
57. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AMC, Ohyama S, Sasko M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-7.
58. 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.
59. Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years. A review of western and oriental trials. *Cancer* 1999;86:1657-68.
60. González Moreno S, Sugarbaker PH. Comprehensive management of resectable gastric cancer: requirement for optimal clearance, containment and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Rev Oncol* 2000;3:129-40.
61. Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:970-4.
62. Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O, Saway K, Yamaguchi T, Yamane T, et al. Prophylaxis with carbon absorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992;339:629-31.
63. Yonemura Y, Ninomiya I, Kaji M, Sugiyama K, Fujimura K, Sawa T, et al. Prophylaxis with intraoperative chemohyperthermia against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992;339:629-31.
64. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994;73:2048-52.
65. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997;79:884-91.
66. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2001;25:985-90.
67. Cambray M. La radioterapia en el cáncer gástrico. *Rev Oncol* 2002;4:289-96.
68. 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.
69. Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:726-33.
70. Yonemura Y. Mechanisms of the formation of peritoneal dissemination. En: Yonemura Y, editor. Peritoneal dissemination. Molecular mechanisms and the latest therapy. Kanazawa: Maeda Shoten Co Ltd., 1998; p. 1-46.
71. 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 Radiation Oncology Biol Phys* 1982;8:1-4.
72. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-42.
73. Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga Y, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000;87:353-7.
74. Lacueva FJ, Calpena R, Medrano J, Compan A, Andrada E, Molto M, et al. Follow-up of patients resected for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995;60:174-9.
75. Kim KW, Choi BI, Han JK, Kim TK, Kim AY, Lee HJ, et al. Postoperative anatomic and pathologic findings at CT following gastrectomy. *Radiographics* 2002;22:323-36.
76. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR* 2000;174:1551-7.

77. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med* 2002;29:525-9.
78. Stahl A, Ott K, Weber WA, Fink U, Siewert JR, Schwaiger M. Correlation of FDG uptake in gastric carcinomas with endoscopic and histopathological findings. *J Nucl Med* 2001;42:P78-9.
79. Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Manella E, Perri P, et al. Tumor-associated glycoprotein-72 serum levels complement carcinoembryonic-antigen levels in monitoring patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 1991;68:2443-50.
80. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Clinical utility of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001; 181:16-9.
81. Joypaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995; 169:595-9.
82. Nakata B, Hirakawa K, Kato Y, Yamashita Y, Maeda K, Onoda N, et al. Serum CA 125 levels as a predictor of peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1998;83:2488-92.