

Capítulo 12

Cirugía paliativa en cáncer gástrico ¿qué y a quiénes?

Sandra López Tamayo

Residente de Cirugía General, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

Salin Pereira Warr

Cirujano General Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, cirujano General Hospital Pablo Tobón Uribe, Grupo de Pared Abdominal, Grupo de Soporte Nutricional.

Caso clínico

Masculino de 65 años remitido de Bonaire, con antecedentes de hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Ingresó por hematemesis anemizante, con síntomas de bajo de bajo gasto. Se realizó estabilización clínica y transfusión de glóbulos rojos previo a la endoscopia digestiva superior la cual evidenció lesión gigante de aspecto neoplásica, subcardial. En la estadificación tomográfica y tomografía por emisión de positrones (PET/CT) se documentaron metástasis hepáticas en segmento V y IVa, en bazo y glándulas adrenales, además de adenopatías en ligamento gastrohepático. La histología confirmó adenocarcinoma pobremente diferenciado y se clasificó como estadio IV. Debido al alto riesgo de resangrado y deterioro secundario, incluso con posibilidad de comprometer la vida del paciente, y ante la imposibilidad de manejo endoscópico en su lugar de residencia, se decidió en conjunto con oncología clínica, cirugía general y el paciente, una cirugía paliativa. Se llevó a cabo gastrectomía total con reconstrucción en Y de Roux, con buena evolución clínica y egreso en el octavo día postquirúrgico. Recibió quimioterapia secuencial con intención paliativa y el seguimiento telefónico constató la supervivencia por 24 meses.

Introducción

El cáncer gástrico supone un problema de salud pública por su impacto sanitario. A pesar de la disminución progresiva en la incidencia, alcanza casi los 100.000 casos por año y representa en el mundo la cuarta causa de muerte por cáncer.

Más del 90 % de los tumores del estómago son adenocarcinomas, el foco principal de esta revisión. Representan un grupo de neoplasias epiteliales malignas, heterogéneas clínica y biológicamente. Es una patología multifactorial que implica la interacción de agentes infecciosos (*helicobacter pylori*, virus del Epstein-Barr), medioambientales (consumo de sal, tabaquismo) y componente genético. Entre estos factores causales se destaca la infección por *H. pylori* que induce una respuesta inflamatoria crónica que condiciona de manera variable el desarrollo de atrofia, metaplasia, displasia y por último, adenocarcinoma (1).

Se reconocen dos variantes histológicas principales del adenocarcinoma gástrico: el tipo intestinal, así denominado por su similitud citológica con los otros adenocarcinomas que surgen en el tracto gastrointestinal; y el tipo difuso,

menos común, que se caracteriza por la falta de adherencia intercelular y la incapacidad subsecuente para formar estructuras glandulares. En los casos de presentación hereditaria, la ausencia de adhesión intercelular se debe a mutación en la proteína de adhesión celular E-cadherina (CDH1) (2).

Epidemiología

La distribución del cáncer gástrico es variable en el mundo con áreas de incidencia alta (>60 por 100.000 habitantes) como Asia oriental, Europa, América Central y algunos países de América Latina. Por el contrario, hay zonas geográficas de baja incidencia (<15 por 100.000) como América del Norte, el Norte de Europa y África.

En Colombia según GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), en 2020 se diagnosticaron 8.214 casos nuevos de cáncer gástrico (7,3 % de los cánceres), de los cuales murieron 6.451 (11,7 %), principal causa de muerte por cáncer seguido del de pulmón (3).

En países donde no existen programas rigurosos de tamizaje, aproximadamente el 80 % de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, ya que los síntomas iniciales de la enfermedad suelen ser inespecíficos y por esta razón la supervivencia a 5 años es menor del 20 %, en contraste con pacientes diagnosticados de manera temprana (antes de la invasión de la muscular propia) caso en el que la tasa de supervivencia a 5 años puede alcanzar el 90 % (4-5).

Gastrectomía paliativa

La resección quirúrgica completa del tumor y los ganglios adyacentes ofrece la mejor posibilidad terapéutica acompañada o no de quimioterapia perioperatoria (adyuvante o neoadyuvante), sin embargo, esta no es posible en casos en los que el tumor se presenta con invasión vascular mayor (raíz del mesenterio, aorta o hilio hepático) o enfermedad metastásica. En este caso los objetivos del tratamiento viran hacia la paliación de los síntomas y la mejoría de la supervivencia. Además, quienes son sometidos a resecciones curativas tienen altas tasas de recurrencia local o distante y requerirán tratamiento paliativo en algún momento del curso de la enfermedad (6).

Actualización en CIRUGÍA GENERAL



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

La progresión local de la enfermedad para quienes no son candidatos a cirugía con intención curativa confiere el riesgo de sufrir complicaciones como obstrucción del tracto de salida gástrico, perforación o sangrado, lo que puede derivar en urgencias quirúrgicas y modificar la esperanza de vida. Por esto se han planteado opciones paliativas entre las que se incluyen terapias sistémicas con medicamentos oncodirigidos, inmunoterapia o manejo endoscópico o quirúrgico, este último, el objetivo de esta revisión.

La gastrectomía con finalidad paliativa comprende procedimientos como gastrectomía total, subtotal o distal, pero su uso sigue siendo polémico pues la literatura es heterogénea con respecto al respaldo del beneficio en la supervivencia y la morbilidad postquirúrgica (7).

Obstrucción al tracto de salida gástrico

La mejoría de la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico estadio IV tras la gastrectomía paliativa ha sido objeto de debate. Se han publicado en los últimos años algunos estudios retrospectivos que han demostrado mejoría en el pronóstico (8), sin embargo, el ensayo de fase III, REGATTA, publicado en 2016, asignó aleatoriamente 175 pacientes con cáncer gástrico avanzado con extensión al hígado, peritoneo o ganglios linfáticos a recibir quimioterapia sola o gastrectomía más quimioterapia, con el fin de evaluar el beneficio en la supervivencia. Se cerró prematuramente tras evidenciar que la gastrectomía paliativa antes de la quimioterapia no tenía ningún beneficio en la supervivencia general, y quienes eran sometidos a cirugía tuvieron incidencia mayor de eventos adversos asociados a la quimioterapia como leucopenia, anorexia e hiponatremia (9).

En 2018 se realizó un estudio de cohorte retrospectivo multiinstitucional con el registro del Programa Nacional de Mejoramiento de la Calidad Quirúrgica del Colegio Americano de Cirujanos (ACS-NSQIP) para evaluar resultados postquirúrgicos a corto plazo de la gastrectomía no curativa para pacientes con cáncer gástrico metastásico. Estos pacientes tuvieron más eventos respiratorios, mayor mortalidad a 30 días y estancia hospitalaria más prolongada (10).

Al cierre del 2020 se publicaron los resultados de un estudio en el que se incluyeron pacientes sometidos a gastrectomía curativa o paliativa en los Países Bajos entre el 2011-2016 para evaluar morbilidad posoperatoria, mortalidad,

reingresos y resultados oncológicos a corto plazo. Se produjo más conversión a cirugía abierta y necesidad de resecciones en bloque durante las gastrectomías paliativas, sin embargo, después del emparejamiento por propensión no hubo diferencias significativas en cuanto a morbilidad postquirúrgica, reintervenciones y tasa de reingresos (11).

Más recientemente, se publicó un metaanálisis que pudo identificar mejoría en la supervivencia general a un año entre los pacientes con cáncer gástrico tratados paliativamente con cirugía, en comparación con la quimioterapia, la cirugía sin resección o ningún tratamiento. Después de 1 año, la gastrectomía paliativa no se asoció con un beneficio. Además, pacientes llevados a gastrectomía paliativa tenían un aumento de la morbilidad, aunque no de la mortalidad perioperatoria (12).

Por todo lo anterior, optimizar las condiciones clínicas para la quimioterapia paliativa y mejorar la calidad de vida debe ser la mejor estrategia para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico irresecable. Además, la decisión de ofrecer gastrectomía paliativa debe tomarse de manera individualizada según el estado general del paciente y la opinión de un grupo multidisciplinario.

Otra alternativa quirúrgica para la obstrucción del tracto de salida gástrico por cáncer irresecable es la derivación gastrointestinal mediante gastroyeyunostomía con el fin de mejorar el tránsito intestinal y así permitir la ingesta de alimentos.

Este procedimiento es útil cuando métodos menos invasivos como la radioterapia o quimioterapia han resultado inefectivos o están contraindicados. Sin embargo, se ha discutido la ventaja de la derivación gastroentérica sobre el uso de stents endoscópicos.

Desde 2007 *Jeurnink et al.* recopilaron la evidencia en una revisión sistemática de la literatura que incluyó 36 series retrospectivas y 6 estudios comparativos, los cuales sustentaron la eficacia de la colocación de un stent endoscópico como alternativa a la cirugía para paliar la obstrucción gastroduodenal maligna. Se evidenció mejoría clínica cercana al 90 % con ambos procedimientos, con ventaja a favor del uso de stents al asociarse a menor mortalidad, ser menos costosa y mórbida, y requerir estancia hospitalaria más corta. No obstante, los pacientes requirieron reintervención con más frecuencia que aquellos que eran tratados mediante gastroyeyunostomía quirúrgica (13).

Diversos informes de casos y algunos estudios pequeños apoyan también la realización de gastroyeyunostomía quirúrgica si la esperanza de vida promedio supera los dos meses, ya que este es el tiempo promedio en el que un stent endoscópico requiere cualquier tipo de reintervención, la mayoría de las veces por obstrucción o desplazamiento.

Otra de las controversias sobre la derivación es la técnica laparoscópica vs. abierta. Se publicó un estudio retrospectivo de pacientes que se sometieron a gastroyeyunostomía laparoscópica paliativa vs. abierta, 10 pacientes para cada grupo, el cual documentó tiempo quirúrgico similar, pero ventajas sobre la laparoscopia pues se asoció con menor pérdida sanguínea intraoperatoria (23 vs. 142 ml) y estancia hospitalaria más corta (8 vs. 124 días). Sin embargo, las diferencias no aportan significancia estadística, quizá por el tamaño reducido de la muestra (14).

En consecuencia, en pacientes con cáncer gástrico irresecable, la paliación de la obstrucción puede realizarse mediante gastroyeyunostomía laparoscópica o abierta cuando se tiene buena clase funcional y se estima la esperanza de vida en más de dos meses. En casos contrarios no se justifica la morbilidad quirúrgica y debe ofrecerse el uso de stent endoscópico.

Perforación gástrica

Esta complicación ocurre aproximadamente en el 5 % de los pacientes con cáncer gástrico y representa una urgencia quirúrgica oncológica. Generalmente supone la presentación clínica de tumores avanzados, y la perforación conlleva a una morbilidad y mortalidad alta por la peritonitis asociada y el riesgo de diseminación peritoneal.

La elección de la estrategia quirúrgica depende del conocimiento previo sobre el diagnóstico, la evidencia o no de metástasis, el grado de contaminación peritoneal, la estabilidad hemodinámica y las comorbilidades del paciente. En el 2004, *Lehnert et al.* (15) documentaron que la cirugía de control daños era superior a la gastrectomía inmediata y que la cirugía en dos etapas no solo disminuía la mortalidad postquirúrgica, sino que mejoraba la supervivencia a largo plazo y, además, si la resección era curativa la supervivencia no se modifica por la perforación tumoral.

Sin embargo, pocos estudios se han desarrollado con rigor estadístico para definir conclusiones sólidas, además, no se tienen datos a largo plazo sobre resultados oncológicos para resecciones gástricas realizadas en el escenario urgente.

Se ha propuesto que la supervivencia depende de la biología del tumor y algunos estudios han concluido que pacientes sometidos a gastrectomía de emergencia con tumores estadio I y II tienen supervivencia a largo plazo similar a quienes son operados en contexto electivo (16).

Se considera que la cirugía de control daños permite al paciente recuperarse del proceso inflamatorio o séptico agudo y posibilita al equipo quirúrgico realizar una estadificación oncológica adecuada y planificar una gastrectomía curativa en pacientes seleccionados. Además, se debe evitar gastrectomías no curativas o paliativas y en estos casos, el tratamiento quirúrgico debe ir encaminado a drenar la peritonitis y estabilizar el paciente, lo cual puede lograrse mediante la ulcerorrafia o el cierre con parche omental (17).

Hemorragia gastrointestinal de origen tumoral

Otra complicación del cáncer gástrico que puede implicar intervenciones quirúrgicas es el sangrado originado en el tumor, el cual se presenta especialmente si el cáncer está ulcerado. Cuando el sangrado es masivo puede ser un evento letal y, por ende, requiere una intervención terapéutica rápida. Los métodos endoscópicos representan la primera línea de tratamiento por su efectividad cercana al 100 %. Incluye la hemostasia con clips, etanol, epinefrina, coagulación con láser o argón plasma. Sin embargo, la tasa de resangrado se ha descrito entre el 41-80 % por lo que se propone como segunda línea la embolización arterial transcatóter, con éxito del 65 %.

En algunos casos, la hemorragia es incontrolable con estos métodos y se podría proceder con gastrectomía paliativa, sin embargo, la mortalidad quirúrgica es muy alta por lo que se ha propuesto la radioterapia para el sangrado no controlable por métodos endoscópicos. La radioterapia tiene una respuesta favorable hasta del 46-91 % aunque su beneficio no es instantáneo y requiere varias sesiones (18).

Otra alternativa disponible en Canadá, Europa, la mayor parte de Asia y Estados Unidos es la aplicación endoscópica de un nanopolvo hemostático (*Hemospray*) que forma una barrera

Actualización en CIRUGÍA GENERAL



mecánica estable en el sitio del sangrado y además mejora la formación de coágulos. Se han informado tasas de éxito para hemorragia no variceal del 75-100 % con tasas de resangrado del 10-49 % (19).

Cabe destacar que no hay estudios controlados para comparar la eficacia de los diferentes métodos endoscópicos y que la elección depende en la mayoría de los casos de la disponibilidad y experiencia de cada centro. Tampoco existen estudios que comparen la radioterapia con técnicas endoscópicas o quirúrgicas para la paliación del sangrado en cáncer gástrico.

Inmunoterapia en cáncer gástrico avanzado

Se ha estudiado ampliamente el papel del sistema inmunológico en la biología de los tumores malignos con el fin de desarrollar inmunoterapéuticos para el tratamiento sistémico del cáncer.

Existe evidencia que respalda el uso de inmunomoduladores en tratamientos de primera línea cuando se indica la terapia sistémica, no así, para respaldar su beneficio en casos en los que hay progresión tumoral bajo el efecto de un medicamento inmunológico.

Específicamente en cáncer gástrico avanzado, el bloqueo en puntos de control inmunológico como el de muerte celular programada PD-1 y su ligando PD-L1 ha demostrado eficacia en series de pacientes publicadas en Japón. Se trata de dos inhibidores de ant-PD-1: nivolumab como tratamiento de tercera o última línea para cáncer gástrico avanzado y pembrolizumab para pacientes previamente tratados con tumores de alta inestabilidad microsatelital. Sin embargo, la literatura sigue siendo escasa para respaldar su uso generalizado. El ensayo ATTRACTION-2 comparó nivolumab con placebo en pacientes con cáncer gástrico avanzado o cáncer de la unión esofagogástrica que habían fallado al menos en dos regímenes de quimioterapia. La supervivencia global mejoró significativamente con nivolumab, lo que llevó a su aprobación como tratamiento de tercera línea (20).

Por esta razón, la inmunoterapia se ha incluido en los algoritmos de tratamiento de pacientes con cáncer gástrico, y las pautas actualizadas presentadas en la Conferencia Anual Virtual 2021 de la *National Comprehensive Cancer Network*® (NCCN®) incorporan tanto el nivolumab como pembrolizumab

a las directrices como tratamientos de primera línea para los cánceres metastásicos de esófago o unión esofagogástrica. Los regímenes de inmunoterapia se recomiendan en pacientes que tienen tumores negativos por sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). El perfil genómico completo puede identificar la sobreexpresión de HER2, PD-L1 y otros factores que pueden diferenciar las opciones de tratamiento (6).

Conclusiones

- El cáncer gástrico es uno de los más comunes en todo el mundo. Tiene una mortalidad alta, y por falta de programas organizados de tamización la mayoría se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad.
- La cirugía potencialmente curativa del cáncer gástrico localizado requiere la erradicación completa del tumor con resección de los ganglios linfáticos adyacentes. Este tratamiento representa la mejor posibilidad de supervivencia a largo plazo.
- El objetivo de la terapia paliativa para pacientes con cáncer gástrico avanzado o enfermedad metastásica es aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.
- Los criterios para la selección de pacientes que pueden beneficiarse de procedimientos endoscópicos o derivación quirúrgica no están establecidos y la decisión dependerá del estado clínico del paciente y un grupo interdisciplinario de manejo.
- En pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica, la intervención quirúrgica con fines paliativos puede proporcionar un alivio eficaz de síntomas como dolor, náuseas, hemorragia u obstrucción sin mejorar la supervivencia y en ocasiones, aumentar la morbilidad.
- Con una mayor comprensión de la inmunogenómica del cáncer gástrico, los nuevos reguladores de puntos de control inmunológico podrían volverse más importantes.

Bibliografía

1. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554.
2. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:251- 261.
3. World Health Organization. GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. Colombia. WHO [internet] 2020.
4. Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. *Clin Endosc.* 2014;47(6):497-503.
5. Gómez M, Riveros J, Ruiz O, Concha A, Ángel D, Torres M, et al. Guía de práctica clínica para la prevención diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano 2015. *Rev Col Gastroenterol.* 2015; 30 supl 1:34-42.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology.
7. Izuishi K, Mori H. Recent strategies for treating stage IV gastric cancer: roles of palliative gastrectomy, chemotherapy, and radiotherapy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(1):87–94.
8. Mariette C, Bruyere E, Messenger M et al. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol*, 20(4), 1240–1249 (2013). [PubMed: 23064779].
9. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:309.
10. Jeong Y, Mahar AL, Coburn NG, Wallis CJ, Satkunasivam R, Beyfuss K, Karanicolas PJ, Law CHL, Hallet J. Outcomes of Non-curative Gastrectomy for Gastric Cancer: An Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP). *Ann Surg Oncol.* 2018 Dec;25(13):3943-3949.
11. Gertsen EC, Brenkman HJF, Goense L, Mohammad NH, Weusten BLA, van Hillegersberg R, Ruurda JP; Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) group. Non-curative gastrectomy for advanced gastric cancer does not result in additional risk of postoperative morbidity compared to curative gastrectomy. *Surg Oncol.* 2020 Dec;35:126-131.
12. Cowling J, Gorman B, Riaz A, Bundred JR, Kamarajah SK, Evans RPT, Singh P, Griffiths EA. Peri-operative Outcomes and Survival Following Palliative Gastrectomy for Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Cancer.* 2021 Mar;52(1):41-56.
13. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:18.
14. Guzman EA, Dajis A, Bening L, Pigazzi A. Laparoscopic gastrojejunostomy in patients with obstruction of the gastric outlet secondary to advanced malignancies. *Am Surg.* 2009 Feb;75(2):129-32. PMID: 19280805.
15. Lehnert T, Buhl K, Dueck M, et al. Two-stage radical gastrectomy for perforated gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;26:780–784.

Actualización en CIRUGÍA GENERAL



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

16. Melloni M, Bernardi D, Asti E, Bonavina L. Perforated Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020 Feb;30(2):156-162. doi: 10.1089/lap.2019.0507. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31545122.
17. Di Carlo, S., Franceschilli, M., Rossi, P. et al. Perforated gastric cancer: a critical appraisal. *Discov Onc* 12, 15 (2021).
18. Tey J, Choo BA, Leong CN, et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e118.
19. Smith LA, Stanley AJ, Bergman JJ, et al. Hemospray application in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: results of the Survey to Evaluate the Application of Hemospray in the Luminal Tract. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:e89.
20. Kawazoe A, Shitara K, Boku N, Yoshikawa T, Terashima M. Current status of immunotherapy for advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Jan 1;51(1):20-27. doi: 10.1093/jjco/hyaa202. PMID: 33241322.