



NUEVAS EXPECTATIVAS TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO

NEW OPTIONS OF TREATMENT IN ADVANCED GASTRIC CANCER

Ovejero Gómez VJ *, Alija López V **, Bermúdez García MV *, Pérez Martín A ***, Ingelmo Setien A *

* Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.

** Servicio de Oncología Médica.

*** Centro de Salud "Los Valles".

Hospital Sierrallana de Torrelavega. Cantabria.

RESUMEN

El cáncer gástrico sigue suponiendo un problema social de primer orden por frecuencia y mortalidad asociada, a pesar de haber presentado modificaciones de flujo cultural en cuanto a su localización y presentación en las últimas décadas.

En la actualidad no disponemos de marcadores específicos ni tratamientos estandarizados que mejoren su pronóstico a largo plazo.

Desconocemos los factores que determinan una evolución imprevisible de la enfermedad pero creemos que la interrelación cáncer/huésped podría jugar un papel importante.

Esbozamos las líneas de investigación en inmunoterapia oncológica y ofrecemos nuestro punto de vista en el manejo de una recidiva localizada tardía por este cáncer de acuerdo con nuestra experiencia particular.

El desarrollo de este tipo de terapias podría mejorar el pronóstico de esta neoproliferación y reducir la toxicidad secundaria a los esquemas de tratamiento tradicional.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico avanzado. Tratamiento. Inmunoterapia.

KEY WORDS: Advanced gastric cancer. Treatment. Immunotherapy

Sr. Director:

El cáncer gástrico representa la cuarta neoplasia mundial más frecuente. Su presentación en las últimas décadas ha denotado modificaciones con influencia cultural sobre los factores de riesgo, con un incremento de las tasas a nivel proximal condicionadas por el reflujo gastroesofágico. No obstante, se mantiene la asociación de

factores como el *Helicobacter pylori*, la gastritis atrófica o la metaplasia intestinal con respecto al adenocarcinoma distal.

No existen marcadores específicos de la enfermedad y su manejo exige una gastrectomía subtotal/total con linfadenectomía y un tratamiento adyuvante o neoadyuvante sin ninguna línea estandarizada de quimioterapia⁽¹⁾. Un porcentaje elevado de pacientes desarrollará recurrencia y la supervivencia global no supera el 25% a los cinco años⁽²⁾.

La identificación de marcadores de interrelación tumor/huésped podría predecir su pronóstico y facilitar el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas más efectivas.

Presentamos a una paciente tratada de cáncer gástrico localmente avanzado que recidivó de forma tardía. Sugirimos algunos factores implicados en esta evolución y la posibilidad de nuevas modalidades terapéuticas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años sometida a gastrectomía subtotal en otro centro hospitalario hacía catorce años por adenocarcinoma de células en anillo de sello tipo linitis plástica y permeación vascular (G₃T₄pN₁M₀ – estadio IIIB), que consultó por alteración del ritmo intestinal de dos meses de evolución. Estudiada mediante enema opaco se objetivó un defecto de repleción en colon transverso que motivó una colonoscopia, visualizando una mucosa de aspecto normal en el lugar de la estenosis con biopsia negativa para malignidad. El diagnóstico se completó mediante T.A.C. abdominal sin aportar más información.

Se practicó una hemicolectomía derecha ampliada con reconstrucción ileocólica al encontrar una lesión nodular única en mesocolon transverso que comprometía la pared colónica. El diagnóstico definitivo fue metástasis por adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado con infiltración hasta la submucosa. Su estudio inmunohistoquímico demostró un patrón focal e incompleto de membrana para HER2 (+).

No se indicó ningún tratamiento complementario permaneciendo sin recurrencia a los 48 meses de la intervención.

DISCUSIÓN

Este caso resulta llamativo por presentar una recurrencia tardía y limitada a pesar de existir diversos factores de mal pronóstico⁽³⁾ como son la linitis plástica, existencia de células en anillo de sello, infiltración serosa, escasa diferenciación celular, afectación ganglionar y permeación vascular; que hubieran hecho prever un pronóstico infausto más precoz.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Víctor J. Ovejero Gómez
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo
Hospital Sierrallana de Torrelavega
Barrio de Ganzo, s/n (39300) Torrelavega. Cantabria
E-mail: vovejerohcas@msn.com

Se desconoce qué factores inducen dicha recidiva o activan una población tumoral silente. Su identificación podría facilitar la selección de pacientes de riesgo y un tratamiento de rescate.

La diseminación neoplásica suele convivir con algún grado de inmunodepresión observándose una mayor incidencia de cáncer en pacientes inmunosuprimidos⁽⁴⁾. La infiltración tumoral por células inmunitarias ha sido propuesta como barrera inmune ante la progresión neoplásica sugiriendo una relación entre la población linfocitaria peritumoral y la respuesta inmunológica del huésped al cáncer; aunque no siempre efectiva si existe un déficit en su activación⁽⁵⁾.

Una inmunosupresión podría ser causa de recurrencia tardía por activación de células malignas que han permanecido silentes a pesar del efecto sistémico de un tratamiento citostático.

Se han desarrollado diversas líneas de investigación prometedoras basadas en la inmunología del cáncer^(6,7). La terapia monoclonal enfocada al reconocimiento de antígenos específicos del tumor que evitaría la citotoxicidad de la quimioterapia convencional, la vacunación con péptidos asociados al tumor para su exposición por células presentadoras de antígenos que estimularían la proliferación de células linfocitarias específicas e inducirían la memoria inmunológica y la inmunoterapia estimulante de poblaciones de linfocitos citotóxicos⁽⁸⁾ mediada por factores de crecimiento.

Varios ensayos en fase III ya avalan la superioridad del bevacizumab⁽⁹⁾ en porcentaje de respuesta objetiva y supervivencia libre de enfermedad, y del trastuzumab⁽¹⁰⁾ en supervivencia global cuando el cáncer sobreexpresa HER2-neu, con respecto a los esquemas citostáticos tradicionales. No obstante, este beneficio se encuentra muy limitado al no superar su sobreexpresión el 20% de la población estudiada.

La actuación del HER2-neu como oncogen codificador de receptores de membrana celular capaz de generar señales de proliferación, invasividad, angiogénesis y metástasis explicaría su mayor positividad en estadios avanzados y su correlación con la supervivencia tumoral.

Un comportamiento silente y escasamente agresivo en el tiempo junto con la negatividad de este marcador a pesar de sus condiciones oncológicas desfavorables descartó la indicación de una terapia complementaria en nuestra paciente.

Consideramos que el tratamiento de una recurrencia tardía localizada exige su resección quirúrgica completa pero no parece justificado siempre un tratamiento adyuvante complementario ya que podría facilitar una inmunosupresión traducible en una recidiva más pre-

coz y agresiva que la previa. Parecería más razonable el desarrollo de terapias que potencien una inmunidad específica o modifiquen el genotipo tumoral para frenar su progresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervantes A, Roda D, Tarazona N, Roselló S, Pérez-Fidalgo JA. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 60-7.
2. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1729-37.
3. Viudez-Berral A, Miranda-Murua C, Arias-de-la-Vega F, Hernández-García I, Artajona-Rosino A, Díaz-de-Liaño Á, et al. Current management of gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 134-41.
4. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000; 27: 390-401.
5. Blanco B, Holliger P, Vile RG, Alvarez-Vallina L. Induction of human T lymphocyte cytotoxicity and inhibition of tumor growth by tumor-specific diabody-based molecules secreted from gene-modified bystander cells. *J Immunol* 2003; 171: 1070-7.
6. Matsueda S, Graham DY. Immunotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1657-66.
7. Toomey PG, Vohra NA, Ghansah T, Sarnaik AA, Pilon-Thomas SA. Immunotherapy for gastrointestinal malignancies. *Cancer Control* 2013; 20: 32-42.
8. Ferrone C, Dranoff G. Dual roles for immunity in gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4045-51.
9. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-76.
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Cheng HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-97.