

CARCINOMA GÁSTRICO HER2+ CON METÁSTASIS PERITONEALES Y OVÁRICAS: EL LOGRO DE UNA RESECCIÓN COMPLETA R0 CON UN TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DE QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA + TRASTUZUMAB Y CIRUGÍA CITORREDUCTORA + HIPEC.

Marco Donatello Delcuratolo^{1*}, Victoria Antolín Sanchez², Santiago Teran¹, Maria Carla Quevedo¹, Cristina Grávalos¹

1) Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

2) Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

*donatello.m.delcuratolo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las metástasis peritoneales (PM) son la forma más frecuente de diseminación del cáncer gástrico (CG). El 20–30% de los pacientes las presentan al diagnóstico inicial y un 40–60% las desarrollarán de manera metacrónica tras gastrectomía curativa (1). Su pronóstico es adverso, con supervivencias medianas de 3-7 meses y supervivencia global (SG) a 5 años cercana al 0%. La probabilidad de respuesta a la quimioterapia sistémica es baja por que la barrera plasma-peritoneo dificulta su acción en la cavidad peritoneal.

Presentamos el caso de una paciente con PM y metástasis ováricas de un CG HER2+, que alcanzó respuesta parcial con FOLFOX/fluoropirimidina+trastuzumab, lo que permitió una cirugía citorreductora (CRS) con resección R0.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 55 años. Antecedentes personales: hipotiroidismo subclínico. Consultó en diciembre 2020 por vómitos y distensión abdominal. Exploración física: ECOG 2 y ascitis a tensión. CT (2-1-2021): derrame pleural bilateral, abundante ascitis, metástasis peritoneales y masas ováricas. Biopsias peritoneales de la laparoscopia exploradora (26-1-2021): adenocarcinoma de origen digestivo, con inmunohistoquímica sugerente de cáncer colorrectal, sin descartar cáncer gástrico. Perfil molecular: RAS/BRAF nativos, pMMR, sobreexpresión/amplificación de HER2. Colonoscopia normal. La gastroscopia fue incompleta por estómago de retención.

En febrero 2021 inició FOLFOX+trastuzumab con rápida mejoría sintomática tras el 2º ciclo. CT 13-5-2021: respuesta parcial. Tras 7 ciclos, se suspendió el oxaliplatino por neurotoxicidad y continuó con 5FU/LV+trastuzumab de mantenimiento que después, para mayor comodidad, se cambió a capecitabina+trastuzumab trisemanal. En los siguientes CTs, continuó la mejoría radiológica y desaparecieron el derrame pleural y la ascitis. Una nueva gastroscopia (24-02-2022) sólo detectó gastritis crónica confirmada con biopsia.

Tras presentación en Comité Multidisciplinar de nuestro hospital, se remitió a la paciente al Servicio de Cirugía de Carcinomatosis Peritoneal del HU Fuenlabrada. Previa laparoscopia, el 18-8-2022 se realizó CRS (omentectomía, extirpación de un nódulo subdiafragmático, anexectomía bilateral y apendicectomía profiláctica) + HIPEC con cisplatino. Peritoneal cancer index (PCI) 9 y cytoreduction score (CCS) 0. Se desestimó gastrectomía al no encontrarse el tumor primario. Histológicamente, existía respuesta patológica completa a nivel peritoneal y solo quedaba carcinoma gástrico residual en ovarios. Resección R0.

Se ha consensuado con la paciente administrar capecitabina + trastuzumab adyuvante durante 3 meses. El 3-11-2022 acude a consulta para nuevo ciclo, asintomática, sin toxicidad y sin recidiva en TAC postoperatorio (25-10-2022), que solo muestra cambios postquirúrgicos.

DISCUSIÓN

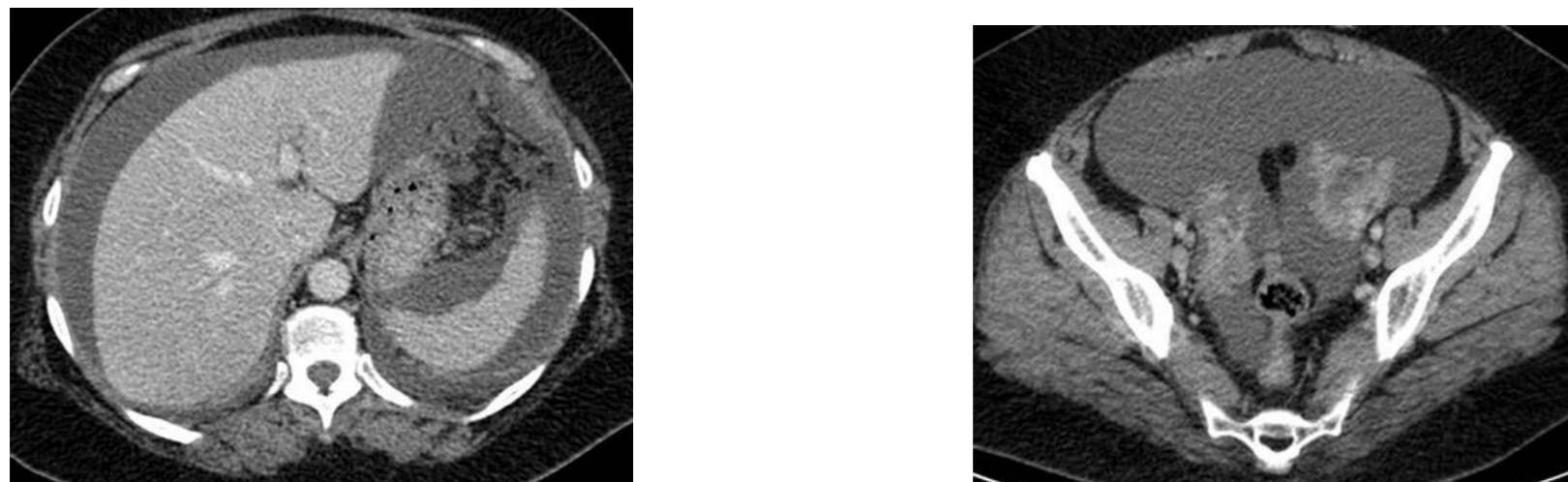
La CRS (para eliminar/reducir la enfermedad macroscópica) + HIPEC (para tratar la enfermedad microscópica residual) se utiliza cada vez más como estrategia terapéutica en PM de CG en pacientes seleccionados (3). Varios estudios han reportado un beneficio con CRS + HIPEC en supervivencia (SG a 5 años 6-31% y SGm 10-21 meses) frente a CRS sola, si bien algunas son series retrospectivas y las características de los pacientes varían de un estudio a otro (Tabla 1).

Un metanálisis reciente de 5 estudios concluye que, aunque los resultados deben analizarse con cautela por la heterogeneidad y las limitaciones de los estudios, el tratamiento con CRS + HIPEC parece aumentar la supervivencia de los pacientes con PM de CG, más que la CRS sola, disminuye el riesgo de recurrencia peritoneal y no se asocia con más complicaciones (4). Sin embargo, el impacto de la CRS + HIPEC frente a CRS sigue siendo controvertido.

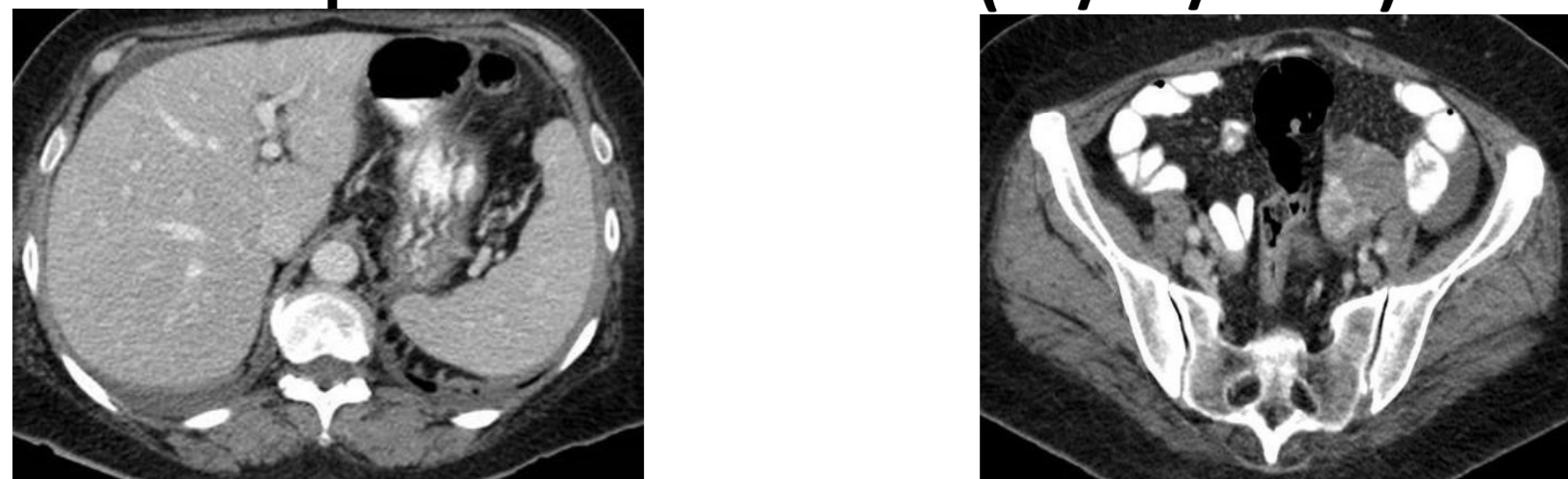
Actualmente están en marcha varios estudios fase II y III, que incorporan también quimioterapia sistémica (Tabla 2).

En nuestra opinión, el interés docente de este caso radica en su complejidad y originalidad, su posible aplicación en la práctica clínica, y el enfoque multidisciplinar realizado de forma coordinada por oncólogos médicos y cirujanos expertos en Carcinomatosis Peritoneal de dos hospitales distintos.

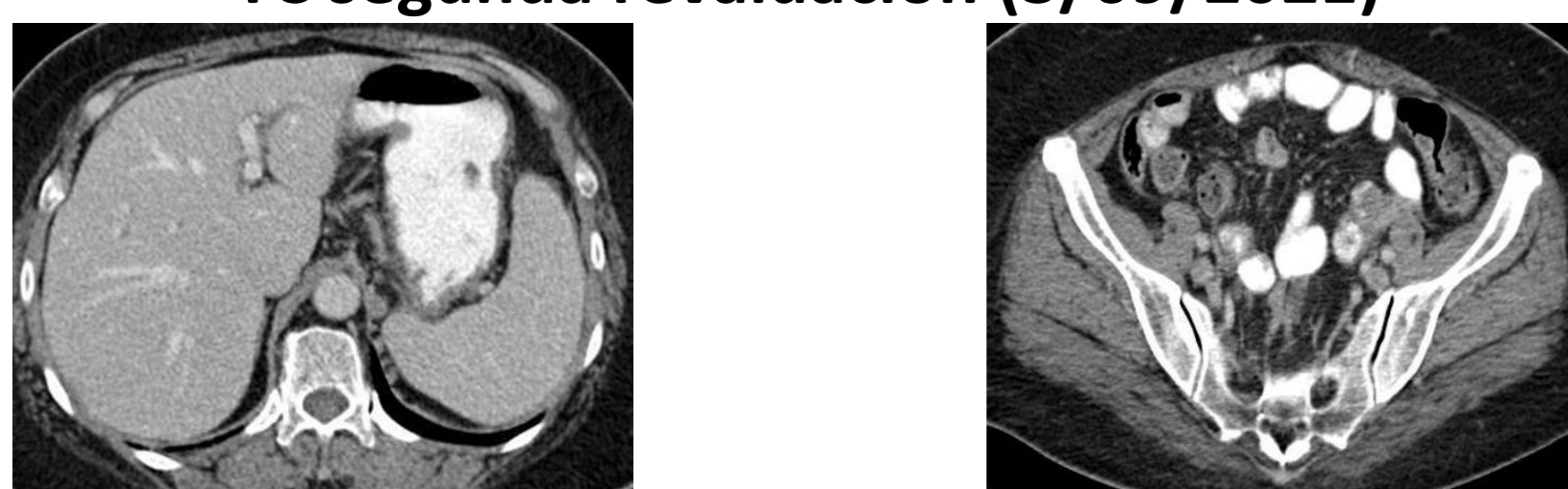
TC diagnóstico (2/01/2021)



TC primera reevaluación (13/05/2021)



TC segunda reevaluación (3/09/2021)



TC reevaluación post CRS+HIPEC (25/10/2022)



Tabla 2. Estudios fase II y III en marcha que evalúan el HIPEC como tratamiento de las PM de cáncer gástrico

Nombre estudio (NCT), país	Fase	n	Tratamientos	Fármacos de HIPEC	Objetivo primario	Estado
NCT05541146 Brasil	II	30	QT sistémica + HIPEC	Paclitaxel	Tasa de respuesta completa peritoneal	Aún no está reclutando
STOPGAP, NCT04762953 Estados Unidos	II	35	QT sistémica (Paclitaxel + 5FU) + HIPEC	Paclitaxel	SLP a 1 año; seguridad	Reclutando
NCT04797923 Corea	II	43	QT sistémica (CAPOX) + HIPEC	Paclitaxel	Tasa de resección R0	Reclutando
PERISCOPE II, NCT03348150 Holanda	III	182	Gastrectomía + CRS + HIPEC vs QT sistémica + HIPEC	Oxaliplatino + docetaxel	SG	Reclutando
NCT04107077 Estados Unidos	II	21	QT sistémica (CAPOX o 5FU + Paclitaxel) + HIPEC	CDDP + MMC	Expresión de PD-L1	Reclutando
NCT04034251 Estados Unidos	II	74	QT sistémica (Paclitaxel + Capecitabina) + HIPEC	Paclitaxel	SLP	Reclutando
CRS-IP, NCT04547725 Taiwan	II	48	QT sistémica (CAPOX o 5FU + Paclitaxel) + CRS + HIPEC	Paclitaxel	Tasa de control de enfermedad a 6 meses	Reclutando

Tabla 1. Principales estudios de CRS + HIPEC en metástasis peritoneales de cáncer gástrico

Autor	n	Tipo de estudio	Tratamiento	Fármacos de HIPEC	Toxicidad/Morbimortalidad	Supervivencia
Yonemura Surgery 1996	83	Prospectivo	CRS + HIPEC	MMC + CDDP + Etopósido	ND	SG 5 años 11%
Fujimoto Cancer 1997	48	Prospectivo	CRS + HIPEC	MMC	ND	SG 5 años 31% vs 0%
Glehen Ann Surg Oncol 2010	18	no aleatorizado	CRS			SG 5 años 13%
Yang Ann Surg Oncol 2011	159	Retrospectivo	CRS + HIPEC	MMC ± CDDP; L-OHP ± CPT11 ± 5-FU	G 3-4 27.8% Mt 6.5%	SGm 9.2 m
Manzanedo Ann Surg Oncol 2019	34	Prospectivo	CRS + HIPEC	MMC + CDDP	SAEs 14.7% vs 11.7%	SGm 11m vs 6.5m
Bonnot J Clin Oncol 2019	34	aleatorizado	CRS		Mt 0%	
Rau Gastric Cancer 2020	88	Retrospectivo	CRS + HIPEC	MMC ± CDDP; CDDP + ADM; L-OHP	G III-IV D-C 31% Mt 3.4%	SG 3 años 31% SGm 21.2m
Van der Kaaij Br J Surg, 2020	180	Retrospectivo	CRS + HIPEC	MMC ± CPT11; MMC + CDDP; CDDP ± ADM; L-OHP ± CPT11	G 3-5 53.7% y 55.3% Mt 7.4% y 10.1%	SG 5 años 20% y 6.4% SGm 18.8m y 12.1m
Murphy Ann Surg Oncol 2020	235	Retrospectivo	CRS + HIPEC	CDDP ± ADM o MMC; L-OHP ± ADM o MMC; MMC + ADM	G III-IV D-C: 17% Mt 5.1%	SG 5 años 6% SGm 13m
Badgwell Ann Surg Oncol 2021	25	Fase I-II	QT sistémica + gastrectomía + CRS + HIPEC	L-OHP + Docetaxel	SAEs 68% Mt 8%	ND
He Ji Eur J Surg Oncol 2021	27	Fase I	HIPEC	MMC + CDDP + Paclitaxel	Mt 0%	ND
Shi BMC Cancer 2021	20	Fase II	QT sistémica + gastrectomía + CRS + HIPEC	MMC + CDDP	Complicaciones G 3-4 25%	SGm 16.1m
Kang Ann Surg Oncol, 2022	125	Retrospectivo	CRS + HIPEC	CDDP + MMC; CDDP + Docetaxel; o Lobaplatino + Docetaxel	G 3-4 8% Mt 3.2%	SG 5 años 15.7% SGm 10.7m
Vatandoust Asia Pac J Clin Oncol, 2022	30	Prospectivo	QT sistémica (SOX) + HIPEC	Paclitaxel	Mt 0%	SGm 15.1m
	13	Fase I	QT sistémica (FOLFOX) + HIPEC	Paclitaxel	ND	SGm 16.6m
	15	Fase I	QT sistémica (XP) + HIPEC	Paclitaxel	G 4-5: 0%	SGm 11.5m

CRS: cirugía citorreductora; HIPEC: quimioterapia hipertérmica intraperitoneal; MMC: mitomicina C; CDDP: Cisplatino; L-OHP: Oxaliplatino; 5-FU: 5-fluorouracilo; ADM: doxorubicina; QT: quimioterapia; SOX: Oxaliplatino + S-1; XP: Cisplatino + capecitabina; ND: no disponible; G: grado; SAE: Acontecimientos adversos graves; Mt: Mortalidad; SGm: supervivencia global mediana; D-C: Dindo-Clavien Classification; m: meses; SLP: supervivencia libre de progresión.

BIBLIOGRAFÍA

- Manzanedo I, Pereira F, Rihuete Caro C, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP). Ann Surg Oncol 2019;26:2615-21.
- Hong SH, Shin YR, Roh SY, et al. Treatment outcomes of systemic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer with no measurable disease: retrospective analysis from a single center. Gastric Cancer 2013; 16:290-300.
- Manzanedo I, Pereira F, Serrano A, & Pérez-Viejo E. Review of management and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer origin. J Gastrointestinal Oncol 2021; 12(Suppl 1), S20–S29.
- Martins M, Santos-Sousa H, Arau F, et al. Impact of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2022; 29:7528–7537.