

Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE - Colombia)

Diagnosis, staging and treatment of gastric cancer in Colombia from 2004 to 2008

Ricardo Oliveros,¹ Luis Felipe Navarerra,² en nombre de los investigadores de REGATE en Colombia

¹ Grupo de Gastroenterología y Endoscopia. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia
² Departamento Médico. Sanofi-Aventis Colombia S.A.

Conflictos de interés: REGATE fue patrocinado por SANOFI.

Fecha recibido: 18-05-12
 Fecha aceptado: 23-10-12

Resumen

Propósito: La captura y análisis de datos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y desenlaces de pacientes con diagnóstico reciente de cáncer gástrico (CG) en cualquier estadio de enfermedad. **Métodos:** REGATE es un estudio internacional, multicéntrico, observacional de pacientes con CG. Participaron en el registro pacientes con diagnóstico reciente de CG entre agosto de 2004 a julio de 2008 y los datos fueron recolectados en una visita inicial y otra final antes de 10 meses. Se recopilaron datos relacionados con características de base, diagnóstico y estadificación, y tratamiento. Aquí se presentan los resultados para Colombia. **Resultados:** Fueron evaluados 600 sujetos. La edad promedio de los participantes fue $62,80 \pm 12,89$ años y 65% son hombres. Al momento del diagnóstico, 98% había experimentado síntomas gástricos y 97,6% tenía una endoscopia. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue $6,45 \pm 6,84$ meses. Solo el 6% tenía historia familiar de CG; 68,3% no había sido investigados para *H. pylori* y de los restantes, 7,7% eran positivos. La localización tumoral más frecuente fue antral (40,9%); 34,4% tenía tumores pobremente diferenciados y 34,7% enfermedad en estadio II. El tratamiento realizado más frecuente fue cirugía (62,0%) seguido de tratamiento paliativo (46,3%). Las fluoropirimidinas y las sales de platino fueron los agentes quimioterapéuticos más frecuentemente utilizados en neoadyuvancia. **Conclusiones:** Entre 600 personas que participaron en el registro REGATE, más del 95% de los sujetos presentó síntomas gástricos y tenía por lo menos una endoscopia. El tiempo promedio para el diagnóstico fue 6,45 meses. La gran mayoría de sujetos con CG presentaba tumores pobremente diferenciados y en estadio II. El tratamiento realizado más frecuentemente fue cirugía seguido de tratamiento paliativo.

Palabras clave

Registro, cáncer gástrico, epidemiología.

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to collect and analyze data related to the diagnosis, treatment, and outcomes of patients with newly diagnosed gastric cancer (GC) no matter at what stage of the disease diagnosis occurred. **Methods:** REGATE is an international, multicenter, observational survey of patients with GC. Patients with newly diagnosed primary GC were enrolled from August 2004 to July 2008. Data were collected at an initial visit and again within 10 months of the first consultation. We collected baseline characteristics, staging, diagnosis, and treatment information. Results for Colombia are presented in this article. **Results:** 600 subjects were enrolled. The mean age among participants was 62.80 ± 12.89 years. 65.2% of the participating subjects were males. 98% had experienced gastric symptoms, and 97.6% had had a previous endoscopy. Mean time from first symptoms to diagnosis was 6.45 ± 6.84 months. Only 6% (36) had family histories of gastric cancer while 68.3% (409) of the subjects had not been assessed for *H. pylori* infections. Of those assessed only 7.7%, (46) were positive for *H. pylori* infection. The most frequent primary tumor site was in the antrum (40.9%). 34.4% had poorly differentiated tumors while 34.7% had stage II disease. Surgery was the most frequent treatment (62.0%) followed by palliative therapy (46.3%). The most common neoadjuvant therapies were fluoropyrimidines and platinum salts. **Conclusions:** More than 95% of the 600 patients were enrolled in REGATE Colombia had complained of gastric symptoms and had had at least one endoscopy. Mean time to diagnosis was 6.45 months. The great majority of these subjects had poorly differentiated tumors and had been diagnosed at stage II. The most common treatment was surgery, followed by palliative therapy.

Key words

Registry, gastric cancer, epidemiology.

El cáncer gástrico (CG) es la segunda causa de muerte en el mundo. Existen múltiples factores de riesgo con una asociación de baja magnitud, tales como: factores genéticos, infección por *Helicobacter pylori* y alto consumo de alimentos salados, ahumados, o con nitritos. Las tasas de incidencia más altas a nivel mundial se encuentran en el Japón, países del Este europeo, países suramericanos, y algunas partes del Oriente Medio (1). En Colombia, de acuerdo con las estadísticas de GLOBOCAN 2008, el CG tiene una incidencia calculada de 17,4/100.000 en la tasa estandarizada por edad y una tasa de mortalidad ajustada por edad de 13,3/100.000 habitantes, siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer en Colombia (2, 3).

Se ha reportado que la incidencia de CG ha venido en descenso en la mayoría de los países tanto por la modificación de hábitos nutricionales y cambios en la preparación de alimentos, así como también por los cambios en factores ambientales específicos (4, 5). Adicionalmente, en países donde la incidencia de CG es alta, por ejemplo en Japón, se han establecido programas de tamizaje masivo que han logrado disminuir la mortalidad atribuible a esta enfermedad (4). El tamizaje y el diagnóstico temprano han permitido alcanzar supervivencias superiores al 50% a los 5 años, en pacientes con CG en estadio I (1, 4). Sin embargo, en la mayoría de los países, la enfermedad se diagnostica en estadios más tardíos con una mortalidad mayor (4, 5). Existen importantes diferencias regionales en el abordaje terapéutico del CG; la resección quirúrgica es el tratamiento primario del cáncer gástrico; sin embargo, la resección adicional de los ganglios linfáticos sigue siendo un punto de gran controversia. En algunos países occidentales la resección D2 clásica no es usual y eventualmente se realiza preservación de los ganglios linfáticos. En Japón, se realiza la resección endoscópica de la mucosa para lesiones por carcinoma gástrico temprano que cumplen requisitos específicos de forma rutinaria (6). Así mismo, hay diferencias en el uso de nuevos agentes o combinaciones en adyuvancia y el papel de otras modalidades de tratamiento como la quimiorradioterapia, quimioinmunoterapia y la terapia adyuvante intraperitoneal y la quimioterapia neoadyuvante (7). Se considera fundamental conocer la situación colombiana y con ello determinar la posible brecha en diagnóstico y manejo de este tipo de pacientes, con respecto a otros países. REGATE es un registro de enfermedad diseñado para la captura y análisis de datos de pacientes con diagnóstico reciente de CG en cualquier estadio de la enfermedad que busca descubrir los patrones de diagnóstico, tratamiento y los desenlaces. Aquí se presentan los resultados para Colombia (9).

MATERIALES Y MÉTODOS

Como parte del registro internacional, multicéntrico, observacional REGATE (Registry of GASTRIC cancer

Treatment Evaluation), de pacientes diagnosticados recientemente con cáncer gástrico, en Colombia se incluyeron pacientes adultos entre agosto de 2004 a julio de 2008 (9). El tamaño de la muestra fue calculado independientemente para cada país de tal forma que fuera representativa y permitiera establecer intervalos de confianza del 95%. Para asegurar la integridad científica de este trabajo, el diseño y conducción del estudio fue realizado con la guía de un Comité Científico Asesor Internacional, compuesto por 6 expertos académicos en el área del cáncer gástrico a nivel mundial y fue implementado por el centro de investigaciones de SANOFI.

La selección de los centros participantes se basó en un listado local de médicos oncólogos y centros de especialistas en oncología públicos o privados activos en Colombia. Para evitar sesgos de selección dentro de esta lista, los centros participantes fueron escogidos de forma aleatoria y los pacientes elegibles en cada centro se fueron regulando de forma consecutiva, durante el periodo del estudio. Toda la información requerida por el protocolo para cada paciente fue incluida en un formato de recolección de datos estandarizado por el médico o por su designado, quien debía estar entrenado en los procedimientos del estudio. Durante la visita de inclusión se incluyeron todos los datos demográficos del paciente, la estadificación en el momento del diagnóstico del cáncer gástrico y el plan de tratamiento. Durante la visita de seguimiento (final) que se realizaba aproximadamente 8-10 meses después de la visita de inclusión, se registró el tratamiento recibido por el paciente.

La información demográfica, la estadificación del tumor, las medidas diagnósticas y de tratamiento en cada visita fueron analizadas para toda la población usando análisis descriptivos y medidas de tendencia central.

Investigadores en Colombia que participaron en el estudio REGATE: doctor Ricardo Oliveros (Instituto Nacional de Cancerología Bogotá), doctor Eduardo Minuche, doctor Carlos Narváez (Hospital Departamental, Pasto, Nariño), Germán Echeverría (Instituto de Cancerología Tunja, Boyacá), doctora Lucy Rocillo (ISS Rafael Uribe Uribe, Cali), doctor Ernesto Benavides (Liga de Lucha contra el cáncer, seccional Huila, Neiva).

RESULTADOS

Desde agosto de 2004 hasta julio de 2008, se identificaron 628 pacientes con cáncer gástrico recién diagnosticado en 6 centros en Colombia. De estos pacientes, 625 fueron incluidos en el análisis de la visita inicial. Al final del seguimiento, 600 pacientes completaron el estudio (figuras 1 y 2). Las descriptivas de las características demográficas se encuentran en la tabla 1. El promedio de edad de los parti-

cipantes fue $62,8 \pm 12,9$ años. Casi dos de cada tres pacientes incluidos en el registro fueron de sexo masculino ($n=408$; 65,0%). La mayoría de los pacientes (98,0%) reportó tener síntomas asociados al CG al momento del diagnóstico. El tiempo promedio desde el primer síntoma hasta el momento del diagnóstico fue de aproximadamente 6,45 meses (DS 6,84, $n=574$) y la mayoría había sido evaluado con una endoscopia previamente (97,6%, $n=574$). El 6,0% ($n=36$) de los pacientes incluidos en el registro refirió antecedentes familiares de cáncer gástrico y en 7,7% ($n=46$) de los pacientes se documentó infección por *H. Pylori*, aunque en el 68,3% ($n=409$) de los pacientes no se realizó dicha evaluación o sus resultados eran desconocidos (tabla 2).

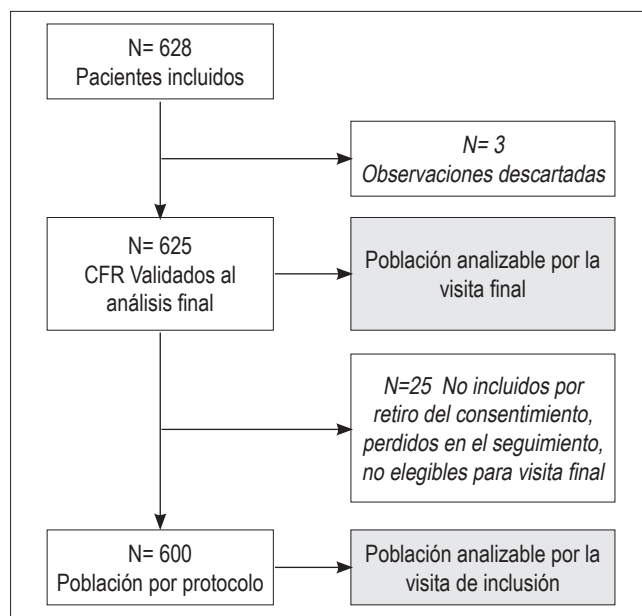


Figura 1. Inclusión de pacientes a REGATE Colombia.

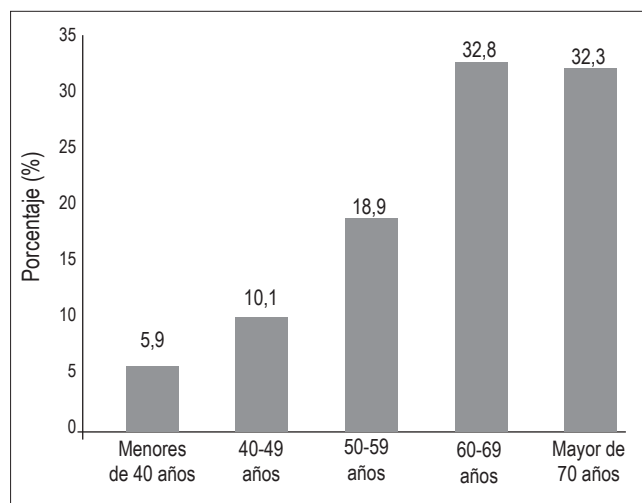


Figura 2. Distribución del grupo de edad al momento del diagnóstico de CG.

Tabla 1. Descriptivas demográficas de los participantes en REGATE Colombia.

Variables	Valor
n	600
Edad (años)	62,8 $\pm$ 12,9
Género (%)	
Masculino	65,0%
Femenino	35,0%
Raza [n(%)]	
Caucásico	435 (72,5%)
Negro	1 (0,2%)
Multirracial	162 (27,0%)
Otros	2 (0,3%)

Tabla 2. Descriptivas de la historia de la enfermedad de los participantes de REGATE Colombia.

Variable	Valor
Presencia de síntomas gástricos [n(%)]	
Si	588 (98,0%)
No	7 (1,2%)
Desconocido	5 (0,8%)
Tiempo desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico (meses; $n=588$)	6,45 (DS:6,84)
Endoscopia previa [n(%)]	
Si	574 (97,6%)
No	10 (1,7%)
Desconocido	4 (0,7%)
Historia familiar de CG [n(%)]	
Si	36 (6,0%)
No	543 (90,7%)
Desconocido	20 (3,3%)
Infección por <i>H. pylori</i> [n(%)]	
Si	46 (7,7%)
No	144 (24,0%)
No realizada/Desconocida	409 (68,3%)

Respecto a las características del tumor en la línea de base, la localización más frecuentemente reportada del tumor primario fue antral (40,9%, $n=245$), seguida de localización corporal (30,1%, $n=180$), y localización proximal (22,2%, $n=133$), solamente 6,8% ($n=41$) fue clasificado con compromiso del estómago completo (figura 2). El método diagnóstico más frecuentemente utilizado fue la endoscopia (98,0%, $n=589$). El tipo histopatológico de tumor fue reportado en el 95,7% de los pacientes ($n=572$). La mayoría de los reportes histopatológicos utilizó los criterios de Lauren (52,3%, $n=299$), seguidos por la combinación de los criterios de Lauren con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 27,8% y,

en menor proporción, se utilizaron los criterios de Ming y la clasificación de la OMS sola. Los subtipos histológicos en orden de frecuencia fueron intestinal (75,9%), difuso (19,7%) y mixto en 4,3% de los casos. El grado histológico se documentó en 474 de los pacientes, y se encontró que la mayoría presentaron un tumor pobremente diferenciado (34,4%, n= 163) o moderadamente diferenciado (31,4%, n= 149). Los tumores bien diferenciados y tumores indiferenciados fueron menos frecuentes; 19,2% (n= 91) y 11,4% (n= 54) respectivamente.

Solo 476 sujetos (79,7%) tenían disponible estadificación clínica preoperatoria (figura 3). De acuerdo con la estadificación por AJCC/UICC - American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC), única que se utilizó en Colombia, los pacientes se clasificaron en estadio I, 13% (n= 62); estadio II, 34,7% (n= 165); estadio III 25,2% (n= 120) y estadio IV 26,9% (n= 128) (figura 3). El trabajo diagnóstico y para estadificación del tumor fue amplio en Colombia e incluyó principalmente el examen físico (96%, n= 464) e imágenes diagnósticas: radiología simple 86,3% (n= 417), ultrasonido 15,3%, tomografía abdominal 96,0% (n= 464), laparoscopia 5,4% (n= 27) y ultrasonido endoscópico 1,2% (n= 6).

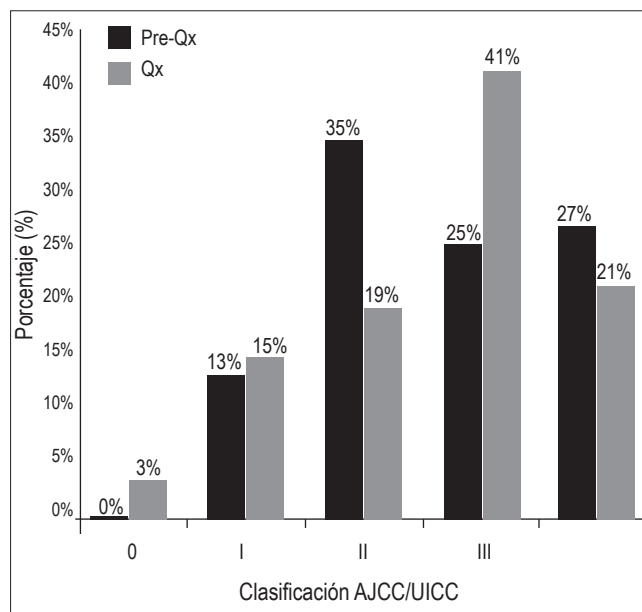


Figura 3. Resultados estadificación clínica pacientes preoperatoria (n= 476) y en aquellos participantes en REGATE Colombia que recibieron cirugía (n= 291) como tratamiento.

Cuando se compara la estadificación preoperatoria y el cambio luego de la cirugía (con el resultado de la patología definitiva), se encontró que el 35% de los pacientes estadificados antes de la cirugía como estadio II, realmente

eran 19% y en relación al estadio III cambió de un 25% a un 41% luego de la cirugía, lo que se tradujo en un porcentaje menor de lesiones estadios I y II y mayor porcentaje de lesiones estadios III y IV.

La decisión inicial del tratamiento fue tomada principalmente con base en la estadificación del paciente y determinada por un equipo multidisciplinario en 61,5% de los casos. El cirujano decidió el tratamiento exclusivamente en un 26,9% (n=161) y el oncólogo clínico en un 10,5% (n= 63) de los casos. Durante la vista inicial se registró que la decisión o plan de tratamiento inicial del paciente incluyó mayoritariamente cirugía (64%; n= 384), quimioterapia adyuvante 18,2% (n= 109), neoadyuvancia 5,5% (n= 33) y paliación 34,8% (n= 209); estas alternativas no eran mutuamente excluyentes, es decir que se podían combinar las estrategias reportadas. La combinación de tratamientos planeados más frecuente fue cirugía + adyuvancia (17,7%). Dentro de las consideraciones que se tuvieron en cuenta para seleccionar el tratamiento, se encontró que las más relevantes, en orden de importancia, fueron: estadificación del tumor, estado general del paciente, incluyendo comorbilidades, la edad; y en menor grado, el tipo histológico y la localización del tumor.

La visita final de seguimiento se realizó a 600 pacientes, en promedio, a los 8,65 (DE 3,55) meses de la visita inicial. En esta visita final se documentó el tratamiento al cual se sometió finalmente el paciente, el cual cambió del plan inicial en un grupo de pacientes, incluyendo 19,3% que no recibió tratamiento para el tumor (figura 4). El tratamiento recibido por los pacientes se mantuvo mayoritariamente en cirugía (62%; n= 300), quimioterapia adyuvante (34,5%; n= 167), neoadyuvancia (1,4%; n= 7) y paliación (46,3% n= 224); estas alternativas no eran mutuamente excluyentes, es decir que se podían combinar las estrategias reportadas). Las cirugías más frecuentes fueron la gastrectomía distal subtotal (50%; n= 127) y la gastrectomía total (47,2%; n= 120). La estadificación clínica de los pacientes que recibieron cirugía como tratamiento (n= 291) fue estadio 0 3,4%; estadio I 14,8%; estadio II 19,2%; estadio III 41,2%; estadio IV 21,3%.

La resección de ganglios linfáticos se realizó en 85,3% (n= 250) de los pacientes sometidos a cirugía. La combinación de tratamientos planeados más frecuente siguió siendo la cirugía + adyuvancia (26,3%). De los 386 pacientes que recibieron algún tratamiento adicional a la cirugía, 76,3% recibió algún tipo de quimioterapia, 54,0% algún tipo de radioterapia, y 47,9% la combinación de estos dos tratamientos. Los agentes de quimioterapia que más se utilizaron fueron las fluoropirimidinas [100%; 5-fluorouracilo (5FU) y capecitabine] y las sales de platino (85,7%; carboplatino y cisplatino). En paliación se utilizó con mayor frecuencia monoterapia con 5FU (97,6%) y poliquimioterapia.

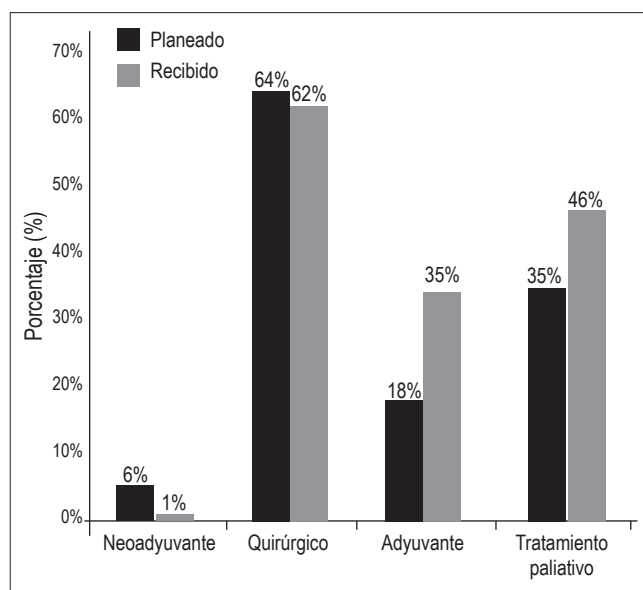


Figura 4. Descriptivas del tratamiento planeado vs. recibido de los participantes de REGATE Colombia.

Al analizar los resultados según el año de inclusión en el registro, se encontró que hubo una tendencia a disminuir el tiempo promedio desde la presencia de síntomas y el diagnóstico de CG ($7,19 \pm 10,36$ meses en 2004 vs. $6,83 \pm 4,84$ meses en 2008); así como un aumento en la proporción de pacientes tratados quirúrgicamente (24 (46,2%) en 2004, 105 (66,9%) en 2005, 92 (68,1%) en 2006, 145 (62,2%), en 2007 y 18 (78,3%) en 2008).

DISCUSIÓN

El estudio REGATE es el registro prospectivo multicéntrico internacional más grande realizado en cáncer gástrico en el mundo (9). Colombia es uno de los cinco países con mayor incidencia de este tumor, junto con Japón, Costa Rica, Singapur y Chile (2, 3, 10). En Colombia se obtuvo una participación importante, incluyendo 600 pacientes, que equivale a 5,8% de la muestra global.

Este análisis reporta los datos colombianos y permite evaluar las características demográficas y clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico y las consideraciones relacionadas con la elección del plan de tratamiento entre 2004 y 2008. Las características demográficas de la población colombiana con CG, excepto por una mayor proporción de raza de origen múltiple, fue muy similar a la reportada en el resto del mundo (9). La edad mediana de 62 años en esta población colombiana con cáncer recién diagnosticado, es similar a la reportada en el análisis global de REGATE que informó una edad mediana de 60 años.

Dentro de las similitudes con los datos globales, se encontró una mayor presencia de síntomas gástricos en

Colombia que en el resto del mundo: 90% de la población estudiada (9). La duración de síntomas previos al diagnóstico, es consistente con los hallazgos del registro de Valdivia (8), en el cual el 40% de los pacientes había presentado síntomas por más de 6 meses previo al diagnóstico y podría reflejar la falta de conocimiento en la población colombiana sobre la necesidad de consultar al médico en caso de síntomas digestivos, así como una posible baja accesibilidad a atención médica especializada (3). Igual que en el resto del mundo, el principal método de diagnóstico en Colombia fue la endoscopia digestiva alta, utilizada en el 98,5% de los pacientes. Sin embargo, llama la atención la falta de evaluación para *Helicobacter pylori*, desconocido o no realizado en el 68,3% de esta población.

Las cifras sobre la localización del tumor revelan que en Colombia aún la localización más frecuente para el tumor es el antro, a diferencia del resto de Latinoamérica y el mundo, donde esta localización viene disminuyendo (24 y 39%, respectivamente). El tipo histopatológico se encontraba descrito en un porcentaje importante de pacientes (88,1%), lo cual es concordante con el diagnóstico endoscópico y la confirmación histológica en la gran mayoría de estos. La clasificación histológica más usada fue la de Lauren, pero también hubo informes anatomopatológicos basados en la clasificación Lauren/OMS, lo cual dificulta el análisis de esta población. En Colombia hubo un menor porcentaje de pacientes diagnosticados en estadio IV (26,9%) comparado con los datos globales que reportaron que el 37,7% de pacientes diagnosticados estaban en estadio IV. El método clínico más frecuentemente empleado para la estadificación en Colombia fue la TAC (96%), un porcentaje mucho mayor que en REGATE global, en la cual se reportó el uso de TAC en el 75,7%. Esto último podría reflejar un cierto grado de sesgo de selección de los pacientes por haber sido enrolados en hospitales de atención terciaria. Los factores más frecuentemente considerados para la decisión terapéutica fueron estado general del paciente/comorbilidades, la edad, comparado con lo descrito para la serie mundial en la cual, además de la estadificación clínica, la localización del tumor fueron los factores más relevantes. Es muy valioso destacar que en la mayoría de los casos (61,5%) el plan de tratamiento fue decidido por un equipo multidisciplinario, cifra incluso superior a la reportada en el resto del mundo y en Latinoamérica (53,5%).

En conclusión, el cáncer gástrico en Colombia sigue siendo diagnosticado luego de un tiempo relativamente prolongado de síntomas y en etapas avanzadas. El diagnóstico se realiza por endoscopia con confirmación histológica en la gran mayoría de los casos. Este estudio permitió confirmar que la cirugía forma parte del plan de tratamiento en la gran mayoría de los casos, mientras que las terapias adyuvantes o neoadyuvantes solo son ofrecidas

a 1 de cada 4 pacientes diagnosticados; no obstante, más de la mitad de los pacientes fueron evaluados por un Comité multidisciplinario para establecer el plan terapéutico.

Conflicto de interés

Los investigadores manifiestan que recibieron honorarios como investigadores de parte de Sanofi.

REFERENCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Pisani F, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. GLOBOCAN 2008. Disponible en el siguiente URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=170>, descargado en noviembre 02 de 2011.
3. Correa P, Piazuelo MB. Gastric cancer: The Colombian enigma. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2010; 25(4): 334-337.
4. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol* 2009; 71(2): 127-164.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011.
6. Liakakos T, Roukos DH. More controversy than ever—Challenges and promises towards personalized treatment of gastric cancer. *Annals of surgical oncology* 2008; 15(4): 956-960.
7. Fatouros M, Ziogas D. Controversy in the treatment of gastric cancer. *Annals of surgical oncology* 2008; 15(6): 1795-1797.
8. Heise K, Bertran E, Andia ME, Ferreccio C. Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. *World journal of gastroenterology: WJG* 2009; 15(15): 1854.
9. Ter-Ovasenov M, Bang Y, Yalcin S, Roth A, Zalcberg J, Soloviev V. Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): Baseline characteristics of 10.299 patients from 22 countries. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl. 1): 220S.
10. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: A global overview. *International Journal of Cancer* 2009; 125(3): 666-673.