

Tratamiento de *Helicobacter pylori* para la prevención de cáncer gástrico metacrónico

Ignacio Gran S.¹, Javier Uribe M.², José Ignacio V.¹ y Arnoldo Riquelme P.¹

Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer

¹Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia a:

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez.
Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay #362, Santiago, Chile.
Tel: [+56 2] 2354 3822
jigrans@gmail.com

Pregunta Clínica

En pacientes portadores de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tratados por cáncer gástrico incipiente, la erradicación de *H. pylori* ¿previene el cáncer gástrico metacrónico?

Para responder a la pregunta se revisará el artículo: Choi JJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. N Engl J Med 2018;378:1085-95.

Contexto

El cáncer gástrico es una patología relevante en nuestro país, según estadísticas nacionales es de alta incidencia y elevada mortalidad¹. La Organización Mundial de la Salud reconoce a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como un carcinógeno grupo I debido a la relación causal demostrada entre esta bacteria y el desarrollo de cáncer gástrico². En estos pacientes se desarrolla un proceso carcinogénico secuencial de varios años, manifestándose inicialmente como gastritis crónica, luego atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y por último cáncer invasivo³. Metaanálisis de estudios poblacionales han demostrado que con la terapia de erradicación de *H. pylori* se logra una disminución en la incidencia de cáncer gástrico en hasta 34%, cifra variable dependiendo de la prevalencia local de dicha condición⁴. Al analizar estos datos por subgrupos, los sujetos con lesiones gástricas premalignas avanzadas como la metaplasia intestinal no disminuyeron su incidencia de cáncer luego de recibir terapia de erradicación⁵, esto sugiere un punto de no retorno cuando los cambios en la mucosa gástrica inducidos por *H. pylori* son en menor medida reversibles^{4,6}.

Los pacientes con cáncer gástrico temprano tratados endoscópicamente tienen alto riesgo de cáncer metacrónico, en algunas series de casos hasta 3% al año⁷. En esta situación clínica los estudios han sido contradictorios, algunos sugieren una menor inci-

dencia de cáncer mientras otros no demuestran dicho efecto^{8,9}. A continuación, se analizará este estudio que tiene como objetivo evaluar si la erradicación de *H. pylori* previene el cáncer metacrónico en pacientes tratados por un cáncer temprano.

Métodos

Características generales

Pacientes

En el estudio se incluyeron 470 pacientes de entre 18 y 75 años con cáncer gástrico etapa Ia bien diferenciado o displasia de alto grado programados para resección endoscópica provenientes de un centro único (National Cancer Center, Corea del Sur) desde agosto de 2003 hasta marzo de 2013. Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en la Tabla 1.

Intervención

Se crearon 2 grupos:

A) Tratamiento: Amoxicilina (1.000 mg), Claritromicina (500 mg), y el inhibidor de la bomba de protones Rabeprazol (10 mg) 2 veces al día por 7 días. El inhibidor de la bomba de protones luego fue mantenido por 4 semanas.

B) Control: Inhibidor de la bomba de protones Rabeprazol (10 mg) y placebo 2 veces al día por 7 días. El inhibidor de la bomba de protones luego fue mantenido por 4 semanas.

Resultados (Outcomes)

Primario: Incidencia de cáncer gástrico metacrónico, el que fue definido como cáncer gástrico detectado por endoscopia digestiva alta al año de seguimiento o posterior y la mejoría de al menos un grado de atrofia glandular gástrica en la curvatura menor.

Secundario: Incidencia de adenoma metacrónico y mortalidad por cualquier otra causa, la que fue definida por las defunciones de cualquier tipo entre el inicio de la administración de los medicamentos y el 30 de junio de 2016.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología**Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
1) Infección por <i>H. pylori</i> actual	1) Cáncer gástrico recurrente
2) Localización endoscópica de tumor en la mucosa sin ulceración, sin compromiso ganglionar ni metástasis a distancia	2) Erradicación de <i>H. pylori</i> previa
	3) Adenocarcinoma poco diferenciado
	4) Historia de efectos adversos serios por antibióticos
	5) Necesidad de cirugía adicional a la resección endoscópica
	6) Cáncer de otro origen en los 5 años previos al enrolamiento

Tabla 2. Características de los sujetos

	Intención de tratar modificada Tratamiento <i>H. pylori</i>	Placebo	Análisis Histológico Tratamiento <i>H. pylori</i>	Placebo
Edad – años	59,7 ± 8,9	59,9 ± 8,6	59,7 ± 8,6	59,3 ± 8,6
Sexo hombre – n (%)	141 (72,7)	157 (77,7)	118 (72,8)	128 (77,6)
Historia familiar de cáncer gástrico – n (%)	38 (19,6)	39 (19,3)	34 (21,0)	35 (21,2)
Bebedor de alcohol – n (%)	107 (55,2)	128 (63,4)	89 (54,3)	106 (64,2)
Fumador – n (%)	80 (41,2)	76 (37,6)	65 (40,1)	67 (40,6)
Síntomas al debut – n (%)	35 (18)	45 (22,3)	33 (20,4)	37 (22,4)
Tamaño del tumor – cm	1,7 ± 1	1,6 ± 0,8	1,7 ± 1	1,6 ± 0,8
Localización del tumor – n (%)				
Alta	9 (4,6)	9 (4,5)	8 (4,9)	7 (4,2)
Media	25 (12,9)	27 (13,4)	21 (13)	22 (13,3)
Baja	160 (82,5)	166 (82,2)	133 (82,1)	136 (82,4)
Clasificación histológica del tumor – n (%)				
Adenoma de alto grado	14 (7,2)	14 (6,9)	5 (3,1)	5 (3)
Adenocarcinoma papilar	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,6)
Adenocarcinoma tubular bien diferenciado	128 (66)	139 (68,8)	111 (68,5)	120 (72,7)
Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado	51 (26,3)	48 (23,8)	45 (27,8)	39 (23,6)
Profundidad del tumor – n (%)				
Mucosa	174 (89,7)	189 (93,6)	145 (89,5)	153 (92,7)
Submucosa	20 (10,3)	13 (6,4)	17 (10,5)	12 (7,3)
Tumor Sincrónico inicial – n (%)	14 (7,2)	13 (6,4)	11 (6,8)	12(7,3)
Atrofia en la curvatura menor – n/tot n (%)				
Ausente	22/187 (11,8)	30/194 (15,5)	19/158 (12)	26/158 (16,5)
Leve	15/187 (8)	14/194 (7,2)	13/158 (8,2)	10/158 (6,3)
Moderado	20/187 (10,7)	14/194 (7,2)	18/158 (11,4)	12/158 (7,6)
Marcado	130/187 (69,5)	136/194 (70,1)	108/158 (68,4)	110/158 (69,6)
Metaplasia intestinal en la curvatura menor – n/tot n (%)				
Ausente	47/192 (24,5)	51/201 (25,4)	41/161 (25,5)	40/164 (24,4)
Leve	40/192 (20,8)	41/201 (20,4)	34/161 (21,1)	35/164 (21,3)
Moderado	26/192 (13,5)	31/201 (15,4)	21/161 (13)	26/164 (15,9)
Marcado	79/192 (41,1)	78/201 (38,8)	65/161 (40,4)	63/164 (38,4)

Evaluación de la validez interna

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, centro único.

Aleatorización: Realizada por una secuencia generada por computadora ciega para todos los participantes.

Grupos de estudio: Grupos de estudio sin diferencias significativas en variables constitutivas (género, edad, tabaquismo y alcohol) ni en hallazgos endoscópicos (Tabla 2).

Ciego: Ciego para el sujeto, tratante, investigador y estadístico.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

Seguimiento: El seguimiento de los pacientes se detalla en la Figura 1.

El seguimiento medio fue de 5,9 años, con un rango de entre 4 a 8,2 años y un máximo de 12,9 años de seguimiento. La evaluación se realizó por medio de endoscopia digestiva alta a los 3 meses, 6 meses, 1 año y luego cada 6 o 12 meses hasta completar los 3 años de seguimiento.

Interrupción Precoz: No.

Resultados

Incidencia de cáncer gástrico y mejoría de atrofia glandular:

La tasa de incidencia de cáncer gástrico metacrónico para el grupo de tratamiento *versus* el de placebo en el análisis por Intención de Tratamiento Modificado (IDTM) fue de 7,2% (14/194) *versus* 13,4% (27/202) respectivamente, con diferencias significativas ($p = 0,03$). En el análisis de la mejoría

de la atrofia glandular por IDTM fue de 48,4% para el grupo de tratamiento (76/157) *versus* 15% (23/153) para el grupo placebo, con diferencias significativas ($p < 0,001$).

Incidencia de adenoma metacrónico y mortalidad por otras causas:

La tasa de incidencia de adenomas metacrónico fue de 8,2% (16/194) en el grupo con tratamiento y en el grupo placebo de 8,4% (17/202), sin evidenciarse con esto diferencias significativas con el tratamiento de *H. pylori*. Por otro lado, la tasa de mortalidad por cualquier otra causa en el grupo con tratamiento fue de 5,6% (11/194) *versus* 2,9% (6/202) en el grupo placebo, sin establecerse por lo tanto diferencias significativas ($p = 0,19$). En el grupo de tratamiento 1 paciente falleció a causa de cáncer gástrico, mientras que 6 a causa de cáncer a otros órganos y 4 por motivos diferentes al cáncer. En el grupo placebo 1 paciente falleció por cáncer gástrico, 1 por cáncer de colon y 4 por otras causas. El resumen de los resultados y cálculos adicionales detallados en la Tabla 3.

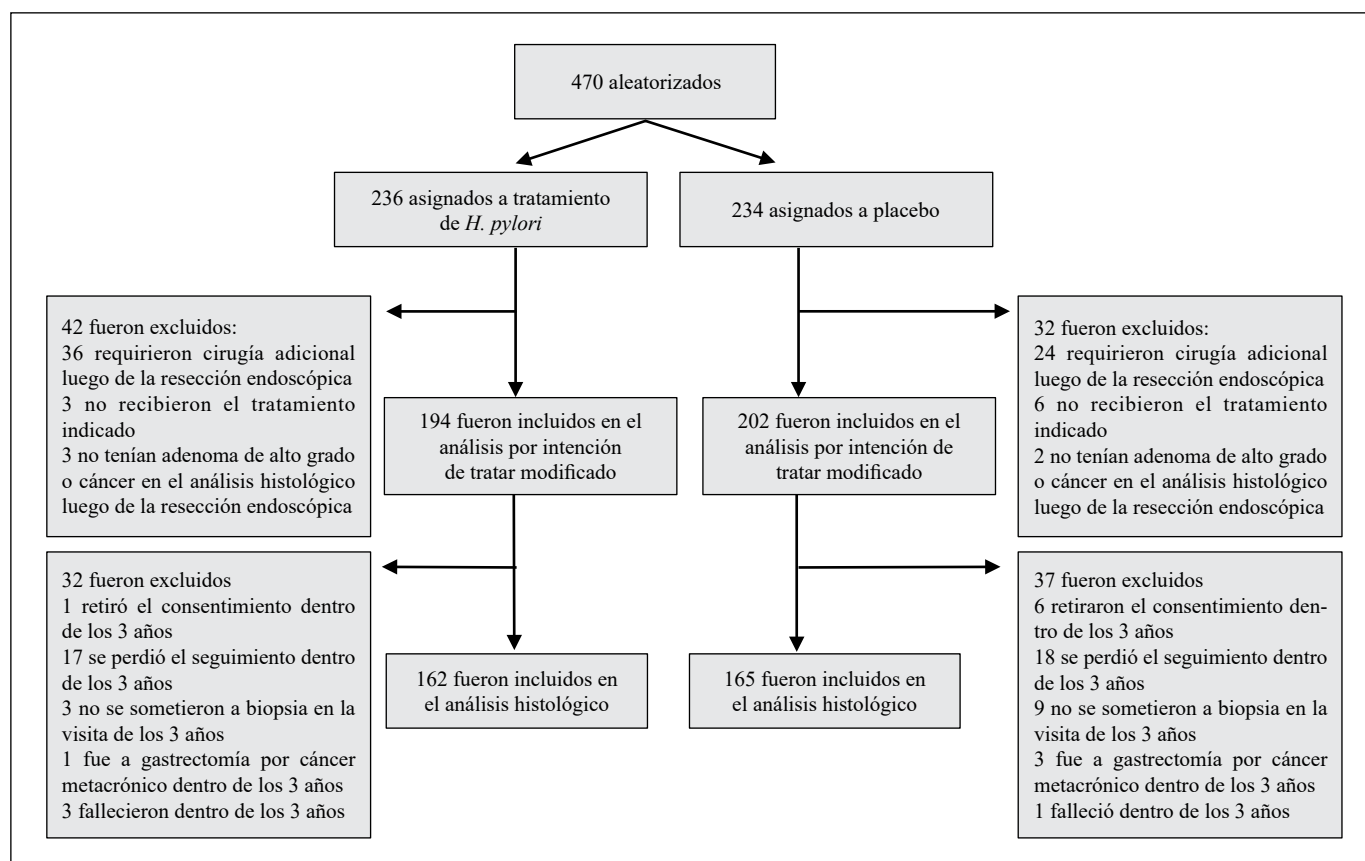


Figura 1. Grupos de estudio y seguimiento.

Tabla 3. *Outcomes* principales

<i>Outcome</i>	Tratamiento (%)	Placebo (%)	Valor p	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Incidencia de cáncer gástrico metacrónico	14/194 (7,2)	27/202 (13,4)	0,03	0,54 (0,29-1,0)	0,46 (0-0,71)	0,06 (0- 0,12)	16 (8,27- 476)
Mejoría de atrofia glandular en la curvatura menor del estómago	76/157 (48,4)	23/153 (15)	< 0,001	3,22 (2,14-4,85)	-2,22 (-3,85- -1,14)	-0,33 (-0,43- -0,24)	3 (2,3- 4,2)
Incidencia adenocarcinoma metacrónico	16/194 (8,2)	17/202 (8,4)	0,95	N/S	N/S	N/S	N/S
Mortalidad por cualquier otra causa	11/194 (5,6)	6/202 (2,9)	0,19	N/S	N/S	N/S	N/S

RA: riesgo absoluto. RR: riesgo relativo. RRR: reducción del riesgo relativo. RRA: reducción del riesgo absoluto. NNT: número necesario a tratar. NS: diferencia no significativa.

Tabla 4. Análisis según estado de erradicación de *H. pylori*

<i>Outcome</i>	Erradicación <i>H. pylori</i> (%)	Persistencia <i>H. pylori</i> (%)	Valor p	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Incidencia de cáncer gástrico metacrónico	9/167 (5,4)	32/228 (14)	0,002	0,38 (0,19-0,78)	0,62 (0,22-0,81)	0,09 (0,03-0,14)	11 (6,99-33,5)

RA: riesgo absoluto. RR: riesgo relativo. RRR: reducción del riesgo relativo. RRA: reducción del riesgo absoluto. NNT: número necesario a tratar.

Al realizar el análisis del estado de erradicación de *H. pylori*, se estableció que *H. pylori* logró ser erradicado en 167 pacientes; 80,4% (156/195) en el grupo de tratamiento y 5,4% (11/202) en el grupo control. En 228 pacientes no se logró la erradicación de *H. pylori*. Del total de 41 casos reportados de cáncer gástrico metacrónico, 32 de ellos ocurrieron en los 228 pacientes con infección persistente (14%) y 9 en los 167 pacientes con la infección erradicada (5,4%) durante los 5,9 años de seguimiento ($p = 0,002$). El resumen de los resultados y cálculos adicionales detallados en la Tabla 4.

En relación a los efectos adversos al tratamiento, se analizaron a 427 que al menos recibieron una dosis de algún medicamento. Sólo se describieron reacciones adversas leves, entre las que se cuentan alteraciones en el sabor, mareos o diarrea, siendo éstas más comunes en el grupo tratamiento que en el grupo placebo (42% vs 10,2 %, $p < 0,0001$). No se describen reacciones adversas a medicamentos severas.

Comentarios

Riesgo de sesgo

El estudio tiene un diseño adecuado respecto a su metodología. Las variables confundentes se controlaron mediante la aleatorización, sin diferen-

cias significativas entre ambos grupos (Tabla 2). Es importante mencionar que es un estudio con ciego para el sujeto, tratante, investigador y estadístico, lo cual también contribuye en disminuir los posibles sesgos.

Resultados

La incidencia de cáncer metacrónico fue cercana a 50% menor en quienes recibieron tratamiento para erradicación, lo que es consistente con estudios prospectivos anteriores y contemporáneos a la publicación de este artículo^{9,10}. También fue significativa la proporción de sujetos que mejoraron el grado de atrofia gástrica, lo que es consistente con estudios previos. No se demostró mayor sobrevida, probablemente debido a un poder insuficiente del estudio para demostrar este *outcome*. Dentro del análisis de los datos, los cánceres metacrónicos detectados en el grupo placebo fueron más jóvenes y requirieron cirugía con mayor frecuencia. Dado que ambos grupos fueron seguidos con la misma periodicidad, los autores especulan un rol del *H. pylori* en la capacidad de invasión y crecimiento tumoral.

El diseño del estudio impidió la confirmación de la erradicación en el grupo de tratamiento, ya que, al realizar dicha evaluación existe un elevado riesgo de pérdida del ciego y la validez interna del estudio.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

A pesar de que la tasa de erradicación alcanzó sólo el 80,4%, fue suficiente como para lograr una diferencia significativa en el análisis IDTM.

Aplicabilidad

La erradicación de *H. pylori* en pacientes con cáncer metacrónico temprano sometidos a resección endoscópica es claramente aplicable a nuestra población, es una intervención de bajo costo, de escasos efectos adversos severos y ampliamente disponible en nuestro medio. La resolución endoscópica es un procedimiento realizado en nuestro país cada vez con mayor frecuencia, por lo que los pacientes que podrían beneficiarse de esta intervención son un grupo cada vez mayor.

Conclusiones

Por lo evaluado en este artículo, la erradicación de *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico temprano sometidos a resección endoscópica es una medida efectiva en reducir la incidencia de cáncer metacrónico de forma significativa y se asocia a una disminución del grado de atrofia. Es una medida de bajo costo, escasos efectos adversos graves y de amplia disponibilidad en nuestro país. Por la evidencia expuesta, sugerimos su aplicación en todos los pacientes en este contexto en quienes debiéramos buscar en forma activa la presencia de infección por *H. pylori*, y hacer tratamiento de erradicación de acuerdo a las recomendaciones vigentes en nuestro medio.

Referencias

1. Itriago L, Silva N, Cortés G. Cáncer en Chile y el mundo: una mirada epidemiológica, presente y futuro. *Rev med Clin Condes* 2013; 24:531-52.
2. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
3. Tan P, Yeoh KG. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015;149:1153-62.e3. doi: 10.1053.
4. Ford AC. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
5. Chen HN, Wang Z, Li X, et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19:166-75.
6. Malfertheiner P, Megraud F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
7. Mori G, Nakajima T, Asada K, et al. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer* 2016;19:911-8.
8. Choi JM, Kim SG, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* After Endoscopic Resection of Gastric Tumors Does Not Reduce Incidence of Metachronous Gastric Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:793-800.
9. Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter* 2014;19:243-8.
10. Choi JM, Kim SG, Choi JM, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2018;88:475-85.