

# Cáncer gástrico. Tratamientos adyuvantes

Luis Cereceda G.

## Gastric cancer. Adjuvant treatment

Surgery is still the sole curative treatment for gastric cancer. In early stages only surgery is required; in more advanced stages (2 & 3) supplementary antitumoral treatments are needed. The use of neoadjuvant therapies (before surgery) or adjuvant therapies (post surgery) is reviewed. These include administration of chemotherapy with or without concomitant radiotherapy. Recommendations are adjusted according to the type of surgery performed (according to level D1 or D2 dissection)

**Key words:** Gastric cancer, adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, radiochemotherapy, surgery.

Oncólogo Medico,  
Hospital Fach, Clínica  
Las Condes.

Recibido: 15 de abril  
de 2014  
Aceptado: 26 de  
mayo de 2014

**Correspondencia a:**  
Dr. Luis Cereceda G.  
Lo Fontecilla 441, Las  
Condes, Santiago,  
Chile.  
Tel.: [+56 2] 2210  
4000  
lcereceda@  
clinalcalascondes.cl

## Introducción

En cáncer gástrico el único tratamiento curativo es la cirugía. Debemos destacar la máxima importancia que tiene un buen *tratamiento quirúrgico*, que es la base de nuestra terapia en esta enfermedad. El cirujano y sobre todo el “tipo de cirugía” tienen relevancia, como ha sido corroborado con los resultados del ensayo Holandés de gastrectomía D1-D2<sup>1</sup>.

Cada año unos 3.500 chilenos mueren por cáncer gástrico. Se trata de una enfermedad de alta letalidad (Figura 1) lo que se explica, porque es frecuente el diagnóstico tardío.

La enfermedad en etapa metastásica es incurable y el manejo es con objetivos paliativos. En etapas precoces, la cirugía es altamente efectiva y puede bastar por sí sola. Es en etapas más avanzadas donde podemos mejorar nuestros resultados, complementando la cirugía con otras terapias antitumorales. Según la relación temporal con la cirugía, podemos efectuar tratamientos neoadyuvantes (previos) o adyuvantes propiamente tales (posteriores a cirugía).

Existe un impacto positivo de las terapias adyuvantes en la tasa de supervivencia (Figura 2). Ya se demostraba en un meta-análisis del año 2010<sup>2</sup>, y eso que comprendía el uso de esquemas de quimioterapia antiguos, sin considerar los recientes avances (más efectivos y menos tóxicos). Pese a este efecto benéfico, la distinta información disponible no permite consensuar cuál es el mejor abordaje de esta enfermedad.

A la aparición de distintas alternativas terapéuticas se suma la identificación de los cánceres de la Unión Esofago-Gástrica (UEG), como una entidad nosológica con características propias. Se han diseñado protocolos específicos para el tratamiento de este tipo de tumor.

Pese a que es una enfermedad esencialmente quirúrgica, es importante destacar que el enfoque diagnóstico y terapéutico del cáncer gástrico son tareas que requieren trabajo colaborativo multidisciplinario. Con fines prácticos, iremos definiendo un abordaje específico según las características de suficiencia o insuficiencia de la cirugía.

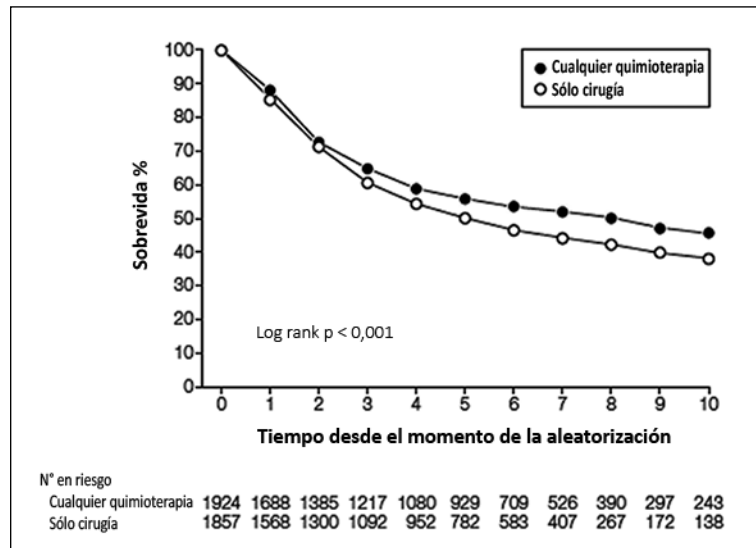
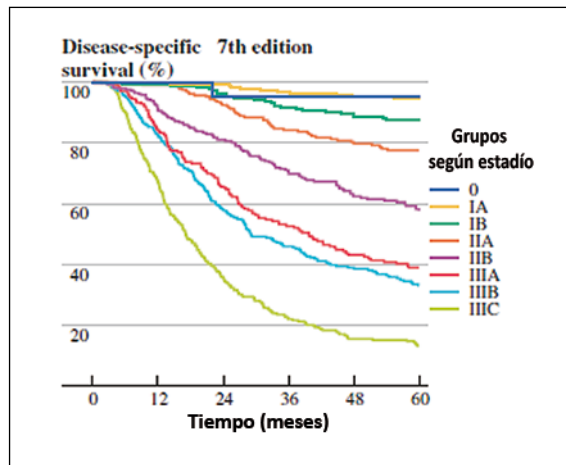
## Adyuvancia cuando la cirugía no es óptima (inferior a D2)

Tras una larga controversia ha quedado claro que el estándar actual de la cirugía de cáncer gástrico debe ser disección ganglionar nivel D2. No obstante, hasta no hace mucho tiempo, se planificaban ensayos clínicos de adyuvancia sobre enfermos que en la actualidad consideraríamos “quirúrgicamente subtratados”.

A este grupo pertenece el conocido ensayo del *Intergroup* con quimiorradioterapia postoperatoria<sup>3</sup>, conocido como INT0116 o Macdonald, por su autor principal. Este ensayo demostró que la radio-quimioterapia adyuvante tiene un beneficio significativo. Este ha sido el mayor estudio efectuado en EE.UU. sobre el tema y sus datos son la base del tratamiento adoptado mayoritariamente en EE.UU.. El tratamiento comprendía uso de radioterapia y radiosensibilización con Leucovorina y Fluoruracilo, aplicadas después de una resección potencialmente curativa del cáncer gástrico o de UEG (pT1- 4, pN0- 1). Se incluyó a 556 pacientes, asignados aleatoriamente a observación o a radio-quimioterapia adyuvante. Mayoritariamente eran tumores avanzados T3/T4 (68 y 69% de los grupos tratados y de control respectivamente) y 85% tenía metástasis nodales. La tasa de supervivencia global fue de 50 frente a 41% y la tasa de supervivencia libre de

## Artículos de Revisión

**Figura 1.** Sobrevida específica (%) de acuerdo a la etapa de la enfermedad (7<sup>ma</sup> edición del Manual del AJCC). Dikken et al. Ann Surg Oncol 2012<sup>10</sup>.



**Figura 2.** Sobrevida global estimada tras cirugía más cualquier quimioterapia o cirugía sola: The GASTRIC group. The GASTRIC group, JAMA 2010; 303: 1729-37<sup>2</sup>.

enfermedad fue de 48 frente a 31%, favoreciendo el tratamiento adyuvante. A largo plazo se mantuvo la ventaja de supervivencia (43 frente a 28% a 5 años) con un *hazard ratio* [HR] de 1,32 (CI del 95%: 1,10 a 1,60).

La toxicidad de este esquema es importante. En el grupo de radioquimioterapia, 41% presentó efectos tóxicos grados 3 y 4 y la mortalidad asociada al tratamiento fue de 1%.

La principal crítica a este ensayo fue la gran variabilidad y la poca extensión de la intervención quirúrgica, con sólo 10% de disección D2 y 54% sin siquiera la disección D1 completa.

En el ensayo CALGB 80101 se intentó sustituir la leucovorina + fluoruracilo por un esquema más activo denominado ECF (epidoxorubicina, cisplatino y fluoruracilo), administrado tras la radioterapia, pero no se logró demostrar superioridad, aunque los pacientes con ECF tenían menores tasas de diarrea, mucositis y de neutropenia.

Dada la toxicidad asociada al esquema del INT0116, se ha sustituido el fluoruracilo en bolo por la administración infusional o por el uso de capecitabina, mejorando la tolerabilidad.

### Adyuvancia cuando la cirugía es adecuada (D2)

El enfoque quirúrgico estudiado y adoptado mayormente en Asia comprende la resección quirúrgica D2. Esto motiva el estudio de quimioterapia en el postoperatorio.

El estudio japonés con S-1 denominado ACTS-GC (*Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer Study design*), dirigido por M. Sasako<sup>4</sup> utiliza quimioterapia oral con S-1. S-1 es una fluoropirimidina oral que incluye tres agentes diferentes: florafur (tegafur), gimeracilo (que es un potente inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa), y oteracilo (que inhibe la fosforilación intestinal de 5-FU, responsable de la diarrea relacionada al tratamiento).

El estudio comprendió 1.059 pacientes con etapa II o III, que habían sido sometidos a cirugía potencialmente curativa con linfadenectomía D2 y fueron randomizados a S-1 (durante cuatro semanas de cada seis semanas por un año) o a cirugía sola. La sobrevida global a cinco años fue significativamente mejor con S-1 (72 frente a 61%).

En comparación, las tasas de supervivencia de cinco años para el INT0116 y los ensayos MAGIC fueron de 43 frente a 28% y 36 frente a 23% para los grupos de tratamiento y de control respectivamente.

Estos resultados llevaron a la adopción de un año de S-1 postoperatorio como terapia adyuvante estándar en Asia. Se desconoce si este beneficio puede extrapolarse a otras poblaciones.

Con poca diferencia temporal se obtuvo los resultados del ensayo multicéntrico CLASSIC<sup>5</sup>, que exploró el beneficio de la terapia adyuvante utilizando capecitabina y oxaliplatino, que abarcó población coreana, china y de Taiwán. En este estudio 1.035 pacientes en etapa II, IIIA o IIIB, tras gastrectomía D2, fueron randomizados a ocho ciclos de capecitabina más oxaliplatino o cirugía sola.

Sólo 67% de los pacientes asignados a quimioterapia recibió los ocho ciclos de quimioterapia. Los eventos adversos requirieron modificación de dosis en 90% de los pacientes. Tras una mediana de segui-

miento de 34 meses, la quimioterapia se asoció con mejoría significativa en la sobrevida libre de enfermedad (74 frente a 59%, HR 0,56, IC del 95%: 0,44 hasta 0,72). La sobrevida global mejoró claramente durante el seguimiento prolongado (sobrevida global a 5 años, de 78 frente a 69%, HR 0,66, con IC de 95% de 0,51 a 0,85 %).

La evaluación de quimioterapia *versus* quimioradioterapia adyuvante ha sido directamente comparada en varios ensayos, sólo uno de los cuales ha demostrado un beneficio de sobrevida global para la adición de radioterapia.

El ensayo más grande es ARTIST<sup>6</sup>, que incluyó 458 pacientes con cáncer gástrico reseccionado nivel D2. Los pacientes fueron randomizados a seis ciclos de capecitabina más cisplatino (XP) postoperatoria o dos cursos de XP postoperatoria seguida de quimioradioterapia (45 Gy RT con capecitabina) y dos cursos adicionales de XP. El agregado de RT a XP no logró demostrar reducción significativa de las tasas de recurrencia. El subgrupo de pacientes con metástasis ganglionares tuvo una sobrevida libre de enfermedad superior con la terapia combinada, en comparación con solo XP. La sobrevida global no se analizó.

Queda abierta la pregunta sobre si la adición de radio-quimioterapia es superior a la quimioterapia sola y esto será el objeto del ensayo ARTIST-II, actualmente en curso.

### Adyuvancia cuando queremos posibilitar la cirugía

Conociendo el pobre pronóstico de aquellos pacientes con enfermedad más extensa y dado los resultados positivos de la quimioterapia en las etapas IV, parecía interesante intentar un enfoque preoperatorio (quimioterapia neoadyuvante).

La quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo producir un “descenso de estadio”, para permitir la resección curativa. Es por tanto un enfoque aplicable a pacientes con enfermedad reseccionable o potencialmente convertible en reseccionable. Esto se debiera traducir en un beneficio en la tasa de supervivencia.

Una ventaja de la quimioterapia neoadyuvante es que aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis a distancia, pueden evitar una gastrectomía innecesaria, si aparecen metástasis durante la quimioterapia.

El principal estudio, corresponde al ensayo MAGIC<sup>7</sup>, efectuado en Reino Unido; un total de 503 pacientes con cáncer gástrico potencialmente reseccionable (74%), esófago distal (11%), o adenocarcinomas de la UEG (15%) fueron asignados aleatoriamente a cirugía sola o cirugía más quimioterapia perioperatoria (tres ciclos preoperatorios y tres ciclos postoperatorios

con epirubicina, cisplatino y fluorouracilo en infusión (ECF)).

Los resultados mostraron que una mayor proporción de pacientes tratados con quimioterapia pudieron ser sometidos a cirugía radical (79 *versus* 70%). También se encontró “*downstaging*”, reducción en el estadio.

La quimioterapia fue bien tolerada. Pese a esto, sólo 42% fue capaz de completar el protocolo de tratamiento.

La sobrevida global fue significativamente mejor en el grupo de quimioterapia (HR 0,75, con IC del 95%: 0,60 a 0,93). También lo fue la sobrevida libre de progresión (PFS, HR de 0,66). La reducción de 25% en el riesgo de muerte a favor de la quimioterapia se tradujo en una mejoría en la supervivencia de cinco años de 23 a 36%.

Un resultado similar se obtuvo en el ensayo francés de FNLCC/FFCD<sup>8</sup>. Se reclutaron 224 pacientes con adenocarcinoma estadio II o mayor, potencialmente reseccionable, del estómago, la UEG o de esófago distal. Se randomizaron a dos a tres ciclos de quimioterapia preoperatoria (FU en infusión más cisplatino, cada cuatro semanas) o a cirugía sola. Tras la cirugía los pacientes randomizados a quimioterapia debían recibir tres o cuatro ciclos más de quimioterapia.

Los pacientes de la rama de quimioterapia neoadyuvante tuvieron significativamente más probabilidades de lograr resección R0 (84 contra 73%). Entre los pacientes que recibieron al menos un ciclo de quimioterapia preoperatoria, sólo la mitad recibió alguna quimioterapia postoperatoria. Con una mediana de 5,7 años de seguimiento, la quimioterapia perioperatoria se asoció con reducción significativa en el riesgo de recurrencia y de muerte (PFS de 34 frente a 19% y sobrevida global a cinco años de 38 frente a 24%).

En contraste con estos dos ensayos de quimioterapia neoadyuvante, en el ensayo EORTC 40954 no logró demostrarse un beneficio en sobrevida. Los pacientes fueron randomizados a cirugía con o sin quimioterapia preoperatoria. La quimioterapia consistió en dos ciclos de cisplatino y leucovorina junto a fluorouracilo infusional. El ensayo fue cerrado debido a falla de reclutamiento.

Los positivos resultados del MAGIC y del FNLCC han llevado a la adopción del enfoque de quimioterapia perioperatoria en gran parte de Europa y otros países.

### Visión general

Ha habido numerosos ensayos randomizados para explorar los beneficios de la quimioterapia adyuvante. Hasta hace pocos años no había una demostración

## Artículos de Revisión

convinciente de los beneficios de las terapias adyuvantes. Existe gran heterogeneidad tanto de los esquemas de terapia adyuvante como de los enfoques quirúrgicos.

Dada la esta variabilidad, se vienen efectuando meta-análisis, los que han ido gradualmente demostrando beneficio significativo en la sobrevida con el uso de terapia adyuvante.

Uno de los más recientes fue realizado por Cochrane Database<sup>9</sup> y comprendió 34 ensayos aleatorios que compararon la quimioterapia sistémica adyuvante *versus* cirugía sola, en poblaciones tanto asiáticas como occidentales. El análisis muestra que el riesgo de muerte en pacientes que reciben quimioterapia adyuvante se redujo en 15% (HR 0,85, IC del 95%: 0,80 a 0,90).

El enfoque terapéutico óptimo no se ha establecido aún. En este contexto, contamos con alternativas de tratamiento que debemos juiciosamente valorar frente a cada paciente.

Alternativas válidas parecen ser el esquema ECF o sus variantes (como en el trial MAGIC), la capecitabina más oxaliplatino (como en el *Classic trial*) y para los pacientes asiáticos el uso de S-1.

Tomados en conjunto, los datos disponibles no permiten esclarecer el beneficio aportado por la radioterapia adyuvante; sin embargo, continúa siendo una herramienta aplicable particularmente en pacientes con cirugía insuficiente.

## Resumen y recomendaciones

La sobrevida a largo plazo para pacientes con cáncer gástrico avanzado es baja.

La mejor adyuvancia requiere el mejor tratamiento primario (cirugía con el mejor estándar).

Existe una variedad de terapias adyuvantes (preoperatorias y postoperatorias) que tienen sus particulares aplicaciones y limitaciones.

La evaluación multidisciplinaria es necesaria en el enfrentamiento actual de cáncer gástrico.

## Resumen

La cirugía continúa siendo el único tratamiento curativo en cáncer gástrico. En etapas precoces basta sólo la cirugía. En etapas más avanzadas (en general en estadios 2 y 3) se requiere tratamientos antitumorales complementarios. Se revisa la utilidad de los tratamientos neoadyuvantes (previos a la cirugía) o adyuvantes propiamente tales (posteriores a cirugía). Estos incluyen la administración de quimioterapia con o sin radioterapia concomitante. Se ajustan las recomendaciones en relación al tipo de cirugía efectuado (según disección nivel D1 o D2).

**Palabras clave:** Cáncer gástrico, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante, radioquimioterapia, cirugía.

## Referencias

- 1.- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-49.
- 2.- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, The Gastric Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1729-37.
- 3.- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725.
- 4.- Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 *versus* surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4387-93.
- 5.- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-21.
- 6.- Lee J, Lim do H, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin *versus* capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 268-73.
- 7.- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy *versus* surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11.
- 8.- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-21.
- 9.- Díaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy *versus* surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD008415.
- 10.- Dikken JL, van de Velde CJ, Gönen M, Verheij M, Brennan MF, Coit DG. The New American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer staging system for adenocarcinoma of the stomach: increased complexity without clear improvement in predictive accuracy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2443-51.