

Quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer gástrico resecables o potencialmente curativos. Visión de cirujanos.

Attila Csendes J., Jaime Castillo K.

Departamento de Cirugía, HCUCH.

SUMMARY *The management of patients with advanced gastric carcinoma who are candidates to surgical resection, implies the use of additional adjuvant or neo-adjuvant treatments. The present article reviews briefly the results of different treatments. The best results up to now have been obtained with the use of chemotherapy plus radiotherapy after surgical resection (Mac Donald's protocol) or with the use of preop and postoperative chemotherapy (Cunningham's protocol). Patients candidates to such treatments correspond to cases with resected gastric cancer, with tumoral infiltration up to the serosa to extra serosa infiltration and those who have 1 or more metastatic lymph nodes. There are several new treatment protocol, which must be evaluated by prospective and randomized studies.*

El cáncer gástrico es la segunda causa de muerte por tumores malignos en el mundo después del cáncer de pulmón y es responsable del fallecimiento de 800.000 personas al año⁽¹⁾. En Chile es la primera causa de muerte por tumores malignos, falleciendo cerca de 3.100 pacientes al año⁽²⁾. En cerca de 80% de los casos el cáncer corresponde a un tumor avanzado que llega hasta la serosa gástrica y aún cuando se realiza una operación potencialmente curativa, en 60% de los pacientes se desarrollará una recurrencia loco-regional o metastásica, especialmente a nivel peritoneal, linfonodal o hepático. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma que ocurre en 95% de los pacientes, ya sea de tipo intestinal o difuso.

El presente artículo pretende ser una revisión acotada y somera de los resultados de otros tratamientos oncológicos como la quimioterapia o radioterapia pre o postoperatoria en pacientes con cáncer gástrico resecables y potencialmente curables, vistos desde el punto de vista quirúrgico. El artículo no se inmiscuye en el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico, que es tratado por oncólogos médicos, así como tampoco pretende dictar normas o conductas de tratamiento. Simplemente revisar cuáles son los pro y contras del tratamiento quirúrgico solo, comparado con tratamiento adyuvante o neoadyuvante.

RADIOTERAPIA

En un reporte de meta análisis de 9 artículos seleccionados entre 20 estudios randomizados⁽³⁾ que cumplieran con el requisito de seguimiento de 5 años, en 3 de los cuales también se empleó quimioterapia postoperatoria, se concluyó que:

- a) La radioterapia preoperatoria tiene un RR (*risk ratio*) a 5 años de 1.39, lo que significa que la sobrevida a 5 años es mayor comparado con un grupo control. Asimismo el RR para radioterapia postoperatoria fue de 1.53. Sin embargo, la radioterapia intraoperatoria no tuvo efecto. Este efecto probablemente se debe a una mejor selección de pacientes, mejores equipos y mejores estrategias de tratamiento.
- b) El aumento de dosis de radioterapia pre o postoperatoria no produjo aumento de la sobrevida con mayores o menores dosis de 40 Cg. Sin embargo, hay que recalcar que la mayoría de los estudios realizaron una disección linfonodal D₁ (que es incompleta) y solo 1 estudio menciona disección D₂ en un 10%. Por lo tanto, no se conoce el real efecto de la radioterapia después de una disección linfonodal extensa D2 en cáncer gástrico seroso reseccable.

Otro estudio previo de metaanálisis respecto al efecto de radioterapia⁽⁴⁾, demuestra que la sobrevida a 5 años con cirugía más radioterapia preoperatoria era mayor que con cirugía sola (*odds ratio* de 0.62) y también una mayor sobrevida con radioterapia postoperatoria (*odds ratio* 0.15).

QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA (ADYUVANTE)

En 1993 se publicó el primer metaanálisis de 11 estudios randomizados⁽⁵⁾ que no encontró diferencias significativas de sobrevida, comparando cirugía más tratamiento adyuvante con cirugía sola. Sin embargo, se la criticó por falta de poder para detectar diferencias significativas y por la elección de los estudios.

Un estudio posterior de 1999⁽⁶⁾ revisó 13 estudios prospectivos y randomizados, concluyendo que la quimioterapia produce una pequeña mejoría en la sobrevida a 5 años no significativa, comparado con cirugía sola. Lo llamativo fue que este tratamiento tuvo mejor efecto en pacientes con linfonodos positivos. Al año siguiente se publicó otro metaanálisis⁽⁷⁾ de 20 estudios randomizados, demostrando que la quimioterapia postoperatoria con monodroga o multidroga produjo una leve disminución de la mortalidad de 18% a 5 años, comparado con cirugía sola, concluyendo nuevamente un efecto beneficioso pequeño y límite en pacientes con cáncer gástrico reseccado. Un siguiente artículo muy extenso y completo publicado en 2001⁽⁸⁾, revisó 153 estudios científicos, incluyendo 1 metaanálisis, 18 revisiones, 60 estudios randomizados y 57 estudios prospectivos, juntando un total de 12.367 pacientes tratados. Las conclusiones fueron las siguientes:

- a) El metaanálisis de 21 estudios randomizados reveló un *odds ratio* de 0.84, es decir, un 16% de aumento sobrevida con quimioterapia adyuvante. Sin embargo, en estudios occidentales este *odds ratio* fue de 0.96 (sin efecto positivo) y en estudios asiáticos de 0.58.
- b) La quimioterapia intraperitoneal se justifica en solo estudios controlados.
- c) En estudios fase II, la combinación de drogas muestra mejor resultados que droga única.

Este mismo grupo publicó otro artículo de revisión posteriormente en el 2002⁽⁹⁾ en que concluye que la quimioterapia adyuvante no se puede recomendar como rutinario, por falta de evidencias claras que muestren un efecto significativo y nuevamente recalca las diferencias de estudios occidentales y asiáticos.

Un estudio reciente de origen japonés⁽¹⁰⁾ realizó un estudio prospectivo, randomizado y multicéntrico,

comparando gastrectomía D2 versus gastrectomía más quimioterapia postoperatoria con S-1, que es una droga oral fluoro-pirimidina, que es una combinación de tefagen (que se convierte a fluoruracilo), gimeracil (que degrada fluoruracilo) y oteracil (que reduce el efecto tóxico gastrointestinal del fluoruracilo). Se incluyeron 1.059 pacientes que fueron tratados por 1 año con esta droga. La sobrevida libre de enfermedad fue de 72% a 5 años comparado con 59% con cirugía sola ($p < 0.003$). Efectos adversos ocurrieron en 9.7%.

Finalmente, otro estudio de metaanálisis reciente del 2010⁽¹¹⁾ incluyó 17 estudios randomizados con 3.838 pacientes. Se apreció nuevamente una reducción de la mortalidad a 5 años con un *odds ratio* de 0.82 con una sobrevida a 5 años de cirugía sola de 49.6% que sube a 55.3% con quimioterapia, basados en regímenes con fluoruracilo.

En resumen, se aprecia que la quimioterapia postoperatoria realizada con drogas basadas en fluoruracilo se asocia a una mayor sobrevida y, por lo tanto, se recomienda su uso en pacientes con cáncer gástrico avanzado que llega hasta la serosa, una vez que se ha procedido a la resección quirúrgica.

QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA

Ya en el año 2001, el grupo sueco previamente mencionado⁽⁸⁾, realizando una revisión sistemática de todos los trabajos publicados respecto a quimioterapia pre o postoperatoria, concluyó que la quimioterapia neoadyuvante en tumores potencialmente resecables produjo una resecabilidad de 40 a 100% y una resección potencialmente curativa en 37 a 80%. Sin embargo, los estudios existentes (2 randomizados) no mostraron ventajas significativas y se necesitaba un estudio serio controlado. Esto se materializó en el estudio llamado MAGIC que se publicó en el año 2006⁽¹²⁾, cuando en 503 pacientes se comparó cirugía sola versus quimioterapia pre y postoperatoria, empleando ECF (epi-

rubicina, cisplatino y fluoruracilo), comprobando una disminución de mortalidad con quimioterapia con *hazard ratio* de 0.75 y una sobrevida a 5 años, de 36% comparado con 23% con cirugía sola ($p < 0.0001$). Sin embargo, los problemas y críticas a este estudio son los siguientes:

- a) Se incluyó cánceres del estómago (74%) y también del esófago distal (adenocarcinoma en Barrett) con un 26%.
- b) Del grupo quirúrgico original de 253 pacientes, se realizó cirugía en 244 casos, mientras que de los 254 pacientes con quimioterapia perioperatoria y cirugía, solo 215 completaron los 3 ciclos (86%).
- c) De los 215 pacientes con quimioterapia perioperatoria, solo 209 llegaron a operarse y solo 137 (55% del grupo original) empezaron quimioterapia postoperatoria, completando los 6 ciclos solo 104 pacientes (41.6%).
- d) La resección “curativa” se realizó solo en 169 de los 213 pacientes de quimioterapia perioperatoria y en 166 de los 236 del grupo cirugía sola.
- e) Lo más llamativo fue que la disección linfonodal D2 se realizó en aproximadamente 40% en cada grupo.

En resumen, la quimioterapia perioperatoria representó una mayor sobrevida a 5 años y debiera ser una opción para pacientes con cáncer gástrico resecado.

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA (NEOADYUVANTE)

Un metaanálisis de la Librería Cochrane realizado en el año 2009⁽¹³⁾ en pacientes con cáncer gástrico resecable mostró de 4 estudios evaluados que la quimioterapia neoadyuvante no mostró una mejoría significativa en términos de sobrevida de pacientes, pero un efecto benéfico marginal en relación a menor fallecimientos. Por lo tanto, la neoadyuvancia

con quimioterapia sola no debe ser utilizada rutinariamente en la práctica clínica hasta que se logren resultados más concluyentes. Este tratamiento solo debe aplicarse ahora en protocolos de investigación clínica y que comprueben el efecto de un espectro amplio de nuevas drogas que han aparecido.

Las dificultades de estos análisis de neoadyuvancia se refieren al preciso estadiaje preoperatorio, efectos colaterales de las drogas, el riesgo de perder la chance de reseabilidad y la imposibilidad de predecir su efecto.

QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

En la literatura internacional hay 3 estudios prospectivos y randomizados⁽³⁾ que evaluaron este protocolo. Los de Moertel, MacDonald y Dent. El porcentaje global de sobrevida a los 3 años con este tratamiento fue de 45.9% versus 39.8% con cirugía sola.

El estudio más extenso y completo corresponde a MacDonald *et al.*⁽¹⁴⁾ quienes incluyeron a 556 pacientes con adenocarcinoma gástrico asignados a grupo control (cirugía sola) o a grupo tratamiento (cirugía seguida de fluoruracilo, leucovorina y radioterapia de 4500 c Gg). La sobrevida media fue de 27 meses para grupo control y 36 meses para grupo tratamiento ($p < 0.001$). Es decir, la sobrevida global a 3 años fue de 41% para grupo control y 50% para tratamiento. Hubo un total de 60% de fallecidos en el grupo de tratamiento versus 71.6% en el grupo control.

La conclusión de este estudio fue que la radioterapia loco regional más quimioterapia postoperatoria presentaba una mejoría significativa en la sobrevida de pacientes con cáncer gástrico reseados y debiera de considerarse para todos los pacientes con cáncer gástrico de alto riesgo (avanzado). Sin embargo, este estudio presenta también serios inconvenientes y errores:

- a) Se incluyó a pacientes con cáncer de la unión gastroesofágica (20%) que se analizaron diferente a los cánceres distales.
- b) La disección linfonodal formal D2 que se recomendó en el protocolo solo se cumplió en un 10%. Inclusive un 54% de los pacientes no tenía disección linfonodal (D0) que es inaceptable para nosotros.
- c) Solo 184 pacientes (64%) completaron el protocolo de quimioterapia y radioterapia postoperatoria.
- d) No hay información respecto a la mortalidad operatoria y al número de operaciones realizadas por cirujano.
- e) Un 8% de los operados se eliminó del estudio por tener márgenes quirúrgicos positivos, lo que es una cifra alta y no aceptable.
- f) El efecto positivo de la quimioterapia y radioterapia posterior a la cirugía se ha atribuido como “compensatorio” de la pobre e insuficiente cirugía y, por lo tanto, este efecto se vería en pacientes con gastrectomía D1 y no en D2, que es nuestro estándar. Por lo tanto, es posible que una cirugía completa D2 disminuya la necesidad de radioterapia.
- g) Este estudio se publicó en 2001. Desde entonces nuevas combinaciones de drogas se han propuesto con menor toxicidad, ya que en el presente estudio, hubo 1% de los pacientes fallecidos por toxicidad.

COMENTARIOS

En el tratamiento complementario a la cirugía en pacientes con cáncer gástrico reseable, aún hay muchas preguntas y controversias:

- a) ¿Cuáles son los roles de quimioterapia postoperatoria versus quimio radioterapia postoperatoria, en pacientes en los cuales se ha empleado quimioterapia previa a la operación?

b) ¿Cuál es el verdadero significado de quimioterapia o quimiorradiación preoperatoria?

Un ensayo clínico, comparando quimioterapia preoperatoria versus postoperatoria se terminó prematuramente por la dificultad para reclutar pacientes⁽¹⁾.

En la actualidad hay varios estudios realizándose con quimiorradiación preoperatoria. Sin embargo, hay que considerar que cada vez que se emplea quimioterapia, también hay que evaluar la toxicidad y efectos colaterales que pudieran dificultar el tratamiento quirúrgico⁽¹⁵⁾. Por ejemplo, neutropenia y anemia son complicaciones muy importantes en candidatos a cirugía. En el estudio de Cunningham (MAGIC) hubo 23% de neutropenia y 12% de efectos tóxicos grado 3 o 4⁽¹²⁾.

CONCLUSIONES

Hasta ahora nuestro grupo ha realizado el protocolo de MacDonald, es decir, quimioterapia y

radioterapia postoperatoria, ya que la evidencia científica muestra que es el estándar actual de tratamiento. Los candidatos a este tratamiento son: pacientes con cáncer gástrico resecado, pacientes que infiltran la serosa o extra serosa y pacientes en los cuales exista 1 o más linfonodos comprometidos. Por lo tanto, excluimos pacientes con cáncer gástrico incipiente (mucoso o submucoso) cuya sobrevida después de la cirugía es de 90% y a cánceres intermedios (muscular o subseroso) cuya sobrevida a 5 años es de 70%, siempre que no tengan metástasis linfonodal. También cáncer con compromiso de la serosa sin metástasis linfonodal. Se están empleando nuevas drogas con mayor efecto y menor toxicidad. El desarrollo de análogos del 5-FU permitirá usar drogas por vía oral. El efecto de quimioterapia o quimioterapia-radiación preoperatoria debiera ser claramente demostrado como útil y en ese momento se podrá incluir rutinariamente estos tratamientos oncológicos que ayudan a la cirugía como una alternativa eficaz en pacientes con cáncer gástrico localizado resecado.

REFERENCIAS

1. Field K, Michael M, Leong T. Locally advanced and metastatic gastric cancer. Current management and new treatments developments. *Drugs* 2008;68:299-317.
2. INE. Estadísticas de mortalidad en Chile, 2010.
3. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mathiuci GC. Survival after radiotherapy in gastric cancer. Systematic review and meta analysis. *Radioth Oncol* 2009;92:176-83.
4. Fiorica F, Cartei F, Eureka M. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta analysis of literatura data. *Cancer Treat Rev* 2007;33:729-40.
5. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon HC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M *et al.* Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer. Meta analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-7.
6. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non asian patients: revisiting a meta analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-64.
7. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M *et al.* Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta analysis of published randomised trials. *Ann Oncol* 2000;11:837-43.

8. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-26.
9. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta analysis. *Eur J Surg* 2002;168:597-608.
10. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A *et al.* Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1 an oral fluoropyrimidine. *New Eng J Med* 2007;357:1810-20.
11. The gastric groups. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta analysis. *JAMA* 2010;303:1729-37.
12. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Cornelis JH, Van de Velde *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New Eng J Med* 2006;355:11-20.
13. Evan W, Guanywei X, Hongyeran W, Ji J, Tang J. Neoadjuvant chemotherapy versus non for resectable gastric cancer. *Cochranne Database for Systematic Review*, Issue 10, 2010.
14. MacDonald JS, Swally SR, Benedeth J, Hundahl SA, Norman C, Grant NE *et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for Adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New Engl J Med* 2001;345:725-30.
15. MacDonald JS. Gastric cancer. New therapeutic options. *New Engl J Med* 2006;355:76-7.

CORRESPONDENCIA



Dr. Attila Csendes Juhasz
 Departamento de Cirugía
 Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
 Santos Dumont 999, Santiago.
 Fono: 978 8336
 Email: acsendes@redclinicauchile.cl