

Papel de la quimioterapia en el abordaje multidisciplinar del cáncer gástrico

F. Toscano Murillo, R. García Carbonero, M. Chaves Conde, M. L. Limón Mirón

Servicio de Oncología Médica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. Jefe de Servicio: Luis Paz Ares

Introducción

El cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica supone un importante problema de salud pública, siendo la segunda neoplasia más comúnmente diagnosticada en el mundo, con una incidencia de 1,4 millones de casos nuevos por año¹, responsable del 12% de todas las muertes relacionadas con el cáncer². A pesar de los múltiples avances terapéuticos experimentados en las últimas décadas, el pronóstico incluso en estadios precoces resecables continúa siendo desalentador. Se estima que alrededor un 70% de los pacientes intervenidos con intención curativa recaerán en los 5 años posteriores a la cirugía³. Por ello, el abordaje multidisciplinar cobra verdadera relevancia en el manejo clínico de esta enfermedad, siendo uno de los pilares fundamentales el tratamiento quimioterápico objeto de esta revisión.

Quimioterapia adyuvante

Debido a las altas tasas de recidivas sistémicas observadas en los pacientes tras la resección quirúrgica del tumor primario, distintos esquemas de quimioterapia han sido evaluados como tratamiento adyuvante en el cáncer gástrico. Si bien varios ensayos clínicos randomizados iniciales mostraron resultados contradictorios, varios meta-análisis recientes han demostrado que la quimioterapia adyuvante reduce de manera significativa el riesgo de recidiva tumoral y aumenta la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico resecado cuando se compara con un tratamiento exclusivamente quirúrgico (HR=0,82; 95% CI 0,75-0,89)⁴⁻⁵. Aunque la magnitud del beneficio es modesto (reducción del riesgo de muerte del 18%), la mayoría de los estudios analizados utilizaron esquemas quimioterápicos considerados subóptimos en el momento actual.

Dos ensayos de fase III publicados en los últimos años confirman de manera más definitiva el beneficio del tratamiento quimioterápico adyuvante en este contexto. El primero de ellos es el ensayo SWOG 9008/INT 0116 que incluyó 556 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, estadios IB a IV Mo, intervenidos del tumor primario con intención curativa. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria tras la cirugía a recibir o no quimioterapia adyuvante, con un esquema basado en 5-FU administrado en infusión rápida y ácido folínico, junto con radioterapia locoregional concomitante (45 Gy). En este estudio se observó un aumento significativo tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global (36 meses versus 27 meses, P=0,005) en los pacientes que recibieron QT-RT tras la cirugía comparado con los que recibieron tratamiento exclusivamente quirúrgico (tabla 1)^{6,7}. No obstante, en el 54% de los pacientes incluidos en este estudio se había realizado una cirugía subóptima (linfadenectomía menor de D1), por lo que se argumentó que tal vez la quimiorradioterapia postoperatoria tan solo habría compensado una cirugía insuficiente y que este tratamiento sería innecesario en el contexto de cirugías más radicales. Sin embargo, en el análisis de subgrupos se observó un beneficio significativo de la quimiorradioterapia adyuvante tanto en pacientes con disecciones D0 como D1, siendo más dudoso el beneficio en las disecciones ganglionares D2, si bien este último subgrupo era demasiado pequeño como para extraer conclusiones definitivas⁷. Lo que no aclara este estudio es la contribución individual de cada uno de los componentes del tratamiento adyuvante, la quimioterapia y la radioterapia, si ambos o solo uno de ellos son responsables del beneficio observado. El segundo estudio confirma, no obstante, la contribución de las fluoropirimidinas en el tratamiento adyuvante del cáncer gástrico⁸. Este estudio llevado a cabo por Sakamoto et al en población oriental incluyó 1059 pacientes con cáncer gástrico resecado (linfadenectomía D2) estadios II-III. En él se randomizó a los pacientes a recibir o no tratamiento con una nueva fluoropirimidina oral, el S-1, tras la resección quirúrgica de su tumor primario. En este estudio se observó que, con un seguimiento mediano de 3 años, el tratamiento

Correspondencia: Dra. Rocío García Carbonero. Av. Manuel Siurot s/n. 41013. Sevilla. CORREO E. rcarbonero@hotmail.com

Tabla 1
Ensayos randomizados de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante en pacientes con adenocarcinoma gástrico reseccable

| Autor (año) | Nº Ptes | Características | Ramas de tratamiento de la Población | Supervivencia Global | HR % (años) | P |
|------------------------|---------|---|--|----------------------|-------------|-------|
| <i>QT adyuvante</i> | | | | | | |
| Macdonald (2001) | 556 | Adenocarcinoma G o UGE Estadios IB-IV Mo Ro (Do-2) | Cirugía Cirugía → RT-QT (5FU/LV) | 41% (3a) 50% (3a) | 0,74 | .005 |
| Sakuramoto (2007) | 529 | Adenocarcinoma gástrico Estadios II-III Ro (D2) | Cirugía Cirugía → QT adyuvante (S1) | 41% (3a) 80% (3a) | 0,68 | .003 |
| <i>QT neoadyuvante</i> | | | | | | |
| Cunningham (2006) | 503 | Adenocarcinoma G o UGE Estadios IA-IV Mo Ro | Cirugía QT (ECF) → Cirugía → QT (ECF) | 23% (5a) 36% (5a) | 0,75 | 0,009 |
| Boige (2007) | 224 | Adenocarcinoma G o UGE Estadios IA-IV Mo Ro | Cirugía QT (CF) → Cirugía → QT (CF) | 24% (5a) 38% (5a) | 0,69 | 0,02 |

Tabla 2
Ensayos clínicos de fase III en marcha que evalúan anticuerpos monoclonales o inhibidores de la tirosín-kinasa.

| Nombre | Esquema | Indicación |
|---------|------------------------|--|
| TOGA | XP or FP ± Trastuzumab | Cáncer gástrico avanzado HER2 + |
| AVAGAST | XP ± Bevacizumab | Cáncer gástrico metastásico |
| REAL-3 | EOX ± Panitumumab | Cáncer esofagogástrico avanzado |
| EXPAND | XP ± Cetuximab | Cáncer gástrico avanzado y metastásico |
| MAGIC-B | ECX ± Bevacizumab | Neoadyuvancia cáncer gástrico |

adyuvante con S1 aumentaba significativamente la supervivencia libre de enfermedad (72% vs 60%, P = 0,0001), y la supervivencia global de los pacientes (81% vs 70%, P = 0,0015) (tabla 2), a expensas de una toxicidad muy tolerable (anorexia, náuseas y diarrea grado 3-4 < 5% de los pacientes).

Quimioterapia neoadyuvante

Son muchas las razones que justifican la aplicación de la quimioterapia previa a la intervención quirúrgica (quimioterapia neoadyuvante). En primer lugar ofrece la posibilidad de conseguir una disminución del tamaño del tumor primario, lo cual puede facilitar una cirugía potencialmente curativa (Ro), particularmente en enfermedad localmente avanzada. En segundo lugar, la quimioterapia preoperatoria permite el uso temprano de una terapia sistémica en una enfermedad con una alta tasa de recidivas a distancia tras la cirugía. Por otro lado proporciona información relevante acerca de la sensibilidad de la enfermedad a los agentes quimioterápicos empleados, lo cual puede ayudar a seleccionar el tratamiento citotóxico postquirúrgico de una manera más adecuada. Otros posibles beneficios incluyen la rápida resolución de los síntomas asociados al tumor tales como disfagia, caquexia y dolor, antes de la cirugía mayor. Además, en ocasiones, las complicaciones postquirúrgicas no permiten una recuperación

adecuada comprometiéndose así la oportunidad de recibir un tratamiento locorregional (RT) y/o sistémico (QT) adyuvante tras la cirugía. Entre los posibles inconvenientes se encuentran el retraso del tratamiento quirúrgico definitivo y el riesgo de progresión temprana de la enfermedad, si bien es probable que estos pacientes no se beneficiaran en cualquier caso de la cirugía, evitándose en este caso un procedimiento innecesario. Otro de los problemas que pudiera plantear esta estrategia sería el posible sobretratamiento de tumores en estadios precoces. Este riesgo es no obstante cada día menor gracias a los importantes avances en las técnicas diagnósticas que nos permiten un estadiaje locorregional cada vez más riguroso. Por último, varios estudios randomizados han demostrado ya que el tratamiento preoperatorio no aumenta de manera significativa la morbimortalidad perioperatoria^{9, 10}.

Tras la publicación reciente de los resultados definitivos del estudio fase III MAGIC⁹ son muchos los autores que han pasado a considerar el ECF (4-Epirrubicina, Cisplatino y 5-Fluorouracilo) perioperatorio como el tratamiento estándar del cáncer gástrico operable. En este estudio se incluyeron 503 pacientes con adenocarcinoma gástrico (74%), unión esofagogástrica (14%) o esofágico inferior (12%) que fueron aleatoriamente asignados a recibir o no un tratamiento quimioterápico neoadyuvante que consistía en 3 ciclos de ECF prequirúrgicos y 3 ciclos postquirúrgicos. La proporción de pacientes con resección curativa fue mayor en el brazo de quimioterapia

neoadyuvante (79% vs 69%, $P=0,018$). Comparado con el grupo control tratado solo con cirugía, los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria tuvieron menor riesgo de recidiva tumoral (HR 0,66; IC del 95%, 0,53-0,81, $P<0,001$) y una supervivencia global significativamente más prolongada (tasa de supervivencia a 5 años del 36% vs 23%; HR 0,75; $P=0,009$) (tabla 1).

Estos resultados han sido confirmados por el grupo ACCORD, que presentó recientemente los resultados preliminares del estudio fase III FFCO 9703¹⁰. En dicho estudio 224 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogastrica fueron randomizados a recibir o no quimioterapia neoadyuvante con 5-FU y Cisplatino. Con similares tasas de mortalidad postoperatoria en ambos brazos, el grupo que había recibido tratamiento con quimioterapia preoperatoria presentó una mayor tasa de resecciones R0. Además, la supervivencia libre de enfermedad fue mayor para los pacientes tratados con quimioterapia (34% vs 21% a 5 años), con una reducción del riesgo de muerte de un 31% (supervivencia global a 5 años: 38% vs 24% en pacientes con y sin quimioterapia neoadyuvante, respectivamente, HR=0,69, $P=0,02$) (tabla 1).

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Una elevada proporción de pacientes con cáncer gástrico en el mundo occidental son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (~50%), y aproximadamente el 70% de los que debutan con enfermedad localizada eventualmente recidivan tras la cirugía. El pronóstico de estos pacientes es muy malo con medianas de supervivencia sin tratamiento de 3 a 4 meses.

El tratamiento estándar de estos pacientes, si presentan aceptable estado general, es la quimioterapia sistémica. El objetivo del tratamiento con quimioterapia es paliativo, enfocado fundamentalmente a prolongar la supervivencia y mejorar el control de síntomas y la calidad de vida de los pacientes.

En los años 90 se publicaron cuatro estudios fase III en los que se comparó el tratamiento con quimioterapia con el mejor tratamiento de soporte (II-IV). En todos ellos se demostró un aumento significativo de la supervivencia (mediana de 3-4 meses sin quimioterapia vs. 7-10 meses con quimioterapia), así como una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes que recibían tratamiento. También se observó que el beneficio de la quimioterapia era mayor si ésta se empleaba precozmente en el desarrollo de la enfermedad que si el tratamiento se post-ponía hasta la aparición de síntomas.

Los estudios de quimioterapia en monoterapia con agentes como el 5-fluorouracilo, cisplatino, etopósido y adriamicina, han demostrado tasas de respuestas inferiores al 20%, parciales y de corta duración. Los esquemas de quimioterapia en combinación incrementan significativamente las tasas de respuesta tumoral y disminuyen el riesgo de muerte frente al tratamiento con un solo fármaco. Así se demuestra en el meta-análisis de Wagner¹⁵, en el cual se analizaron 11 estudios randomizados con un total de 1472 pacientes. La supervivencia global fue mayor en los pacientes tratados con poliquimioterapia versus monoquimioterapia, con una HR de 0,83 (IC del 95%, 0,74-0,93). En este estudio también se concluye que los mejores

resultados se obtienen con esquemas que incluyen 5-FU, cisplatino y antraciclinas.

Existen distintas combinaciones de quimioterapia alternativas consideradas adecuadas en el tratamiento de la enfermedad avanzada, sin que exista ningún estándar concreto universalmente aceptado frente a los demás. Diversos ensayos randomizados llevados a cabo en los '80 establecieron los esquemas CF (Cisplatino, 5-FU) y ECF (Epirubicina, Cisplatino, 5-FU) como los regímenes de quimioterapia más activos, con tasas de respuesta en torno al 40-50% y medianas de supervivencia de 8-9 meses^{16, 17}.

Más recientemente se ha evaluado el papel de nuevos citotáticos como los taxanos (docetaxel, paclitaxel), el irinotecan, el oxaliplatino o las fluoropirimidinas orales (capecitabina, S1 y UFT). En este sentido cabe destacar el estudio TAX 325, en el cual se comparó la combinación DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU) frente al mismo esquema sin docetaxel (CF). Las tasas de respuestas fueron superiores en el brazo de triple terapia DCF (37% vs 25%; $p=0,01$), con tiempo hasta la progresión de 5,6 vs 3,7 ($p=0,0004$) y supervivencia global de 10,2 vs 8,5 meses ($p=0,0004$). La importante toxicidad asociada a este esquema (82% de neutropenias grado 3-4, 29% de neutropenias febriles, 19-21% de diarrea y mucositis grado 3-4), no obstante, limita su empleo a pacientes seleccionados¹⁸.

También se ha explorado el empleo de irinotecan combinado con 5-FU en sustitución del cisplatino. Varios estudios randomizados parecen indicar resultados similares con mejor tolerancia, por lo que el empleo de estos esquemas podría considerarse en pacientes en los cuales esté contraindicado el uso de cisplatino (cardiópatas, etc.)¹⁹.

Con el fin de disminuir las complicaciones derivadas del uso de 5-FU en infusión continua y de hacer más sencilla la administración de estos esquemas, varios estudios han ensayado el empleo de fluoropirimidinas orales como la capecitabina y o el S1 en sustitución del 5FU. Todos ellos han demostrado la equivalencia terapéutica de estos fármacos, siendo más seguros (menos tóxicos) y más convenientes para el paciente ya que evitan la necesidad del empleo de dispositivos intravasculares permanentes que requiere la administración en infusión continua del 5-FU. En esta línea destacar el estudio de Cunningham en el cual se incluyeron 1002 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado que fueron randomizados a recibir uno de los siguientes 4 esquemas de quimioterapia: ECF, EOF, ECX y EOX (E-Epirubicina; C-Cisplatino; F-Fluorouracilo; O-Oxaliplatino; X-Xeloda(Capecitabina))²⁰. En este estudio se demostró que la capecitabina no es inferior al 5-FU (HR 0,86, CI 95% 0,8-0,99) y el oxaliplatino no es inferior a cisplatino (HR 0,92, IC 95% 0,8-1,1) para el objetivo primario que fue la supervivencia. Si bien no se encontraron diferencias significativas a favor de ninguno de estos 4 brazos de tratamiento, la combinación que obtuvo unos resultados discretamente superiores fue el esquema EOX (Epirubicina, Oxaliplatino, Xeloda), con una mediana de supervivencia de 11,2 meses y una tasa de supervivencia a un año del 46%, frente a 9,9 meses y un 37,7% obtenido con el esquema ECF (Epirubicina, Cisplatino, 5-FU) ($P=0,02$). En cuanto al tratamiento con S1, estudios de fase III llevados a cabo fundamentalmente en población oriental han demostrado su equivalencia terapéutica respecto al 5-FU (SG en 1 año de 44% vs 48%; HR

0,83; $P < 0,001$), así como su acción sinérgica en combinación con cisplatino o irinotecan frente a S1 en monoterapia (21-23).

Finalmente, múltiples estudios actualmente en marcha están evaluando el papel de nuevos fármacos dirigidos frente a dianas moleculares específicas, como el bevacizumab, el cetuximab o el panitumumab, entre otros, en combinación con la quimioterapia convencional, con el fin de mejorar estos resultados (tabla 2).

Conclusión

A pesar de los avances terapéuticos experimentados en las últimas décadas, con el desarrollo de múltiples nuevos fármacos antineoplásicos y la optimización de su empleo tanto en adyuvancia/neoadyuvancia, reduciendo significativamente el riesgo de recidiva y muerte tras la cirugía, como en enfermedad avanzada, donde se ha conseguido mejorar cualitativamente la calidad de vida de los pacientes y al menos triplicar su supervivencia, son muchos los esfuerzos que aún quedan por realizar. Las tasas de recurrencia tumoral siguen siendo muy elevadas y la supervivencia muy corta en comparación con otro tipo de tumores sólidos. Las futuras aplicaciones de los nuevos citotóxicos, terapias dirigidas y la integración de los determinantes moleculares del comportamiento tumoral, pronóstico y respuesta al tratamiento, contribuirán a mejorar la eficacia terapéutica y en definitiva el pronóstico de los pacientes afectados de esta enfermedad.

Bibliografía

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24 (14): 2137-50.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49 (1): 33-64.
- Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Mari E, Floriani I, Tinazzi A et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a Meta-Analysis of Published Randomised Trials. A Study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo studio dei Carcinomi Dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11(7): 837-843.
- Sakamoto J, Paoletti X, on behalf of the Global Adv/adj Stomach Tumor Research through International Collaboration (GASTRIC). Meta-analyses of randomized trials assessing the interest of postoperative adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Clin Oncol* 2008; 26: 18S.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). *ASCO* 2004 (abstr 6).
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
- Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4510.
- Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71 (3): 587-591.
- Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8(2): 163-168.
- Murad A, Santiago F, Petroianu A et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993 Jul 1; 72 (1): 37-41.
- Schethauer W, Kornek G, Zeh B. Palliative chemotherapy vs. supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial. Second international conference on biology, prevention and treatment of gastrointestinal malignancies. Köln 1995; 65-70.
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909.
- Kim NK, Park YS, Heo DS et al. A phase III randomized study of 5FU and cisplatin versus 5FU, doxorubicin and mitomycin C versus 5FU alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 71: 3813-3818.
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-267.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997.
- Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) versus CDDP + 5FU in 1st line advanced gastric cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005 ASCO Annual Meeting Proceeding (2005) 23: abstract 4003.
- Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.
- Boku N, Yamamoto S, Shirao K et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil alone versus combination of irinotecan and cisplatin versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *J Clin Oncol* 2007, 25(18S): 965s.
- Koizumi W, Narahara H, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008 Mar; 9(3): 215-21.
- Imamura H, Iishi H, Tsuburaya A et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first line treatment for advanced gastric cancer: Results of a randomized phase III study (GC030/TOP-002). Abstract 5, ASCO-GI 2008.