Impacto clínico de la radioquimioterapia en tumores gástricos

A. Hervás, R. Morera, A. Montero, J. Corona, I. Rodríguez, S. Sancho, S. Córdoba, A. Ramos

Introducción

El cáncer gástrico continúa siendo un importante problema de salud en todo el mundo. Aunque la incidencia ha ido disminuyendo desde los años 30, es la octava causa de muerte debido a que la mayoría de los pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada. La supervivencia a 5 años es de alrededor del 75% para pacientes con enfermedad localizada, sin afectación ganglionar y reseca completamente, mientras que es del 30% o menos para pacientes con afectación ganglionar. Como consecuencia de esto hay gran interés en estudiar vías de desarrollo para mejorar los resultados en este grupo de pacientes.

El tratamiento adyuvante después de cirugía ha mostrado mejora en las tasas de supervivencia en otros tumores con patrones similares de recidivas. Aunque muchos ensayos clínicos han investigado el papel de la adyuvancia y/o neoadyuvancia con radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia en cáncer gástrico, los resultados han sido confusos, siendo el papel de este tratamiento controvertido.

Algunas de esas contradicciones en los resultados pueden ser debidas a variaciones geográficas ya que los resultados del tratamiento del cáncer gástrico tienden a ser mejores en los estudios realizados en países asiáticos, posiblemente relacionado con diferencias etiológicas o biológicas en la enfermedad o diferentes prácticas tales como screening para detección del tumor en estadios precoces, el uso de linfadenectomía extendida y de quimioterapia inmediatamente después de la cirugía. Los intentos llevados a cabo fuera de países asiáticos para emular esos resultados no han sido satisfactorios, planteándose la duda de si esos estudios deben ser comparados con los realizados en países occidentales.

Tratamiento adyuvante

Los resultados de autopsias y laparotomías second-look indican que la recidiva intraabdominal es el sitio más frecuente de fracaso en pacientes con cáncer gástrico reseca.

Los patrones de fracaso indican que aproximadamente el 60% de los pacientes con ganglios positivos y/o T3-4 recaerán en el lecho quirúrgico, ganglios linfáticos, el peritoneo y el hígado. En un 20% la enfermedad recurrirá solamente en el lecho quirúrgico, ganglios regionales o anastomosis. Sin embargo, 30-50% de los pacientes tendrán metástasis extraabdominales. Esos datos sugieren que además de un diagnóstico precoz es necesario un tratamiento multimodal efectivo para mejorar la supervivencia.

Radioterapia

El interés de la radioterapia adyuvante surgió de la observación de que el 80% de los pacientes que mueren de cáncer gástrico presentan una recidiva local en algún momento de su enfermedad. La mayoría de los estudios incluyen bajas dosis de quimioterapia como radiosensibilizador. Por tanto, hay pocos datos respecto al papel de la radioterapia exclusiva en pacientes con cáncer gástrico reseca.

Los ensayos publicados incluyen un número escaso de pacientes y frecuentemente los pacientes han sido sometidos a una resección menor que R0 (R1 o R2). De los estudios aleatorizados publicados, a pesar de sus defectos metodológicos, se puede concluir que la radioterapia logra un mayor control local de la enfermedad si se administran dosis óptimas, aunque sin modificación de la supervivencia.

La radioterapia intraoperatoria (RIO) se ha utilizado en pacientes con márgenes quirúrgicos micro o macroscópicamente afectos. Su papel ha sido evaluado en diversos estudios no encontrando beneficio en la supervivencia.

Quimioterapia

Más de 30 ensayos aleatorizados han comparado quimioterapia sistémica con cirugía exclusiva en cáncer gástrico reseca, con resultados variables. Han sido publicados 3 metaanálisis con muchos de esos ensayos.

El primero, publicado por Herman et al en 1993, basado en 11 ensayos randomizados con 2000 pacientes no mostró beneficio en la supervivencia; sin embargo, los resultados fueron revisados y comunicados posteriormente encontrándose un beneficio en la supervivencia. Este metaanálisis incluyó también ensayos de quimioterapia intraperitoneal e inmunoterapia de países asiáticos y occidentales.

Un segundo metaanálisis publicado por Earle et al en

1999 sobre 13 ensayos aleatorizados de países occidentales mostró un beneficio, aunque marginal, en la supervivencia. El análisis por subgrupo mostró una tendencia a mayor beneficio en los pacientes con afectación ganglionar. Similares conclusiones fueron extraídas de un tercer meta-análisis sobre 19 ensayos publicado por Mari et al en 2000.

De reseñar que los efectos adversos pueden ser significativos y resultó en que menos del 80% de las dosis planeadas fueron administradas en muchos ensayos de los incluidos en los metaanálisis.

Radioquimioterapia

Como hemos visto anteriormente, la mayoría de los ensayos con RT postoperatoria incluían dosis bajas de quimioterapia concurrente, generalmente 5-fluorouracilo (5-FU), como radiosensibilizante. La radioterapia y la quimioterapia pueden tener actividad independiente contra diferentes subpoblaciones de células tumorales. Además, la toxicidad independiente puede permitir la administración de dosis completas de ambos tratamientos. La protección de los tejidos sanos, en la medida que pueda ser posible, puede lograrse con las mejoras técnicas con la RT conformada 3D o por los desarrollos de agentes farmacológicos que protegen el tejido normal sin afectar al tumor.

Un ensayo aleatorizado publicado por Dent et al utilizando 5-FU como radiosensibilizador, no encontró diferencias entre los grupos de tratamiento con RT exclusiva o asociada a QT. Moertel et al detectaron mejoría en la supervivencia en el grupo de tratamiento combinado, pero este estudio ha sido criticado debido a que la aleatorización se realizó antes de obtener el consentimiento de los pacientes y el 25% rechazó el tratamiento. Los pacientes que rechazaron tratamiento, actualmente presentan la mejor supervivencia de todos los grupos. En ambos ensayos hubo una alta tasa de interrupción de los tratamientos debido a la toxicidad de ellos.

El Grupo de estudio de Tumor Gastrointestinal (GITSG) 1982 en un estudio de 90 pacientes se aleatorizaron a recibir Qt exclusiva (5-Fu más MeCCNU) versus Rt, 50 Gy en *split-course* más 5-Fu en bolo los días 1 a 3 cada 25 días durante la radioterapia, seguido de 5-Fu más MeCCNU. Los pacientes eran operados pero con enfermedad residual macro o microscópica. Los resultados mostraron beneficio para el grupo combinado, la SV a 5 años fue del 16% para el grupo RT/QT vs 7% para el grupo de QT exclusiva.

El estudio aleatorizado más reciente es el *National Intergroup Trial* (INT 0116-ROG 90-18) publicado por Mc Donald et al en 2001. Entre 1991 y 1998 556 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica operados fueron aleatorizados a cirugía exclusiva o asociada a radioquimioterapia postoperatoria. El tratamiento quimioterápico adyuvante consistió en 425 mg/m²/d de 5-FU en bolus más ácido folínico 20 mg/m²/d en bolus durante 5 días, seguido de radioquimioterapia 28 días después del ciclo inicial de QT. La dosis total de radioterapia externa fue de 45Gy con un fraccionamiento de 180 cGy /día, 5 fracciones por semana. De forma concurrente con la RT se administró 5-FU (400 mg/m²/día) más ácido folínico (20mg/m²/día) en los primeros 4 días del tratamiento RT y los 3 últimos días del mismo. Un mes después de completada la RT, se administraron 2 ciclos adicionales de QT según el mismo esquema previo a RT.

La mayoría de los tumores eran T3 o T4 (68 y 69% de los tratados y del grupo control respectivamente) y 85% tenían metástasis ganglionares. Aunque la resección gástrica con una linfadenectomía extendida D2 fue recomendada sólo fue realizada en un 10%, el 36% tenía disección ganglionar D1 y un 54% tenía una disección ganglionar D0 la cual es menor que una disección ganglionar de la estación N1.

Con un seguimiento medio de 5 años, la supervivencia media fue de 36 meses para el grupo de radioquimioterapia vs 27 meses para el grupo de cirugía exclusiva (p=0,001). La supervivencia media libre de progresión fue 30 meses para el grupo combinado y 19 meses para el grupo de cirugía (p =0,0001). La diferencia en la supervivencia global a 3 años fue significativa (p=0.005) a favor del tratamiento combinado (50% versus 41%), y la supervivencia libre de progresión a 3 años fue del 48% versus 31% a favor del tratamiento combinado (p=0,001). Sin embargo, a pesar de la mejora de los resultados con el tratamiento combinado, el 50% de los pacientes mueren dentro de los 3 años. Además los patrones de fracaso de este estudio sugieren un mínimo efecto de 5-FU y ácido folínico en la prevención de las recurrencias a nivel regional y a distancia. La alta tasa de recidivas aún en el brazo de RT/QT (65% versus 72%), resalta la necesidad de desarrollar nuevas modalidades de tratamiento y mejorar la terapia sistémica.

La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (48 versus 31%) y la tasa de supervivencia fue mejor de forma significativa en el grupo de tratamiento combinado, siendo la mediana de supervivencia significativamente más larga (36 versus 27 meses). La toxicidad grado 3 y 4 la presentaron el 41 y 32% del grupo de radioquimioterapia, respectivamente y 3 pacientes (1%) murieron por toxicidad relacionada con el tratamiento.

Una de las críticas a este ensayo es lo inadecuado del procedimiento quirúrgico, donde el 54% de los pacientes tenían disección de sólo los ganglios perigástricos y sólo un 10% linfadenectomía extendida D2. Esto probablemente contribuyó a una inferior supervivencia y a un 64% de recaídas en el brazo de cirugía exclusiva.

Como resultado de esos datos, la quimioterapia sistémica adyuvante ha sido aceptada como rutinaria después de resección quirúrgica de cáncer gástrico en Japón y algunas partes de Europa, mientras que en los E.E.U.U. la radioquimioterapia ha sido adoptada como estándar, como resultado del estudio INT 0116. En otros países como Alemania no se recomienda ningún tratamiento adyuvante fuera de ensayo clínico.

Tratamiento neoadyuvante

Quimioterapia

La justificación para el uso de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia es, en primer lugar, reducir el volumen tumoral para incrementar las posibilidades de resección curativa. En segundo lugar, el tratamiento preoperatorio permite un tratamiento precoz de la enfermedad sistémica sin el retraso inducido por la cirugía. En tercer lugar, identificar los pacientes que progresan y evitarles la laparotomía y finalmente el tratamiento preoperatorio representa un test *in vivo* de sensibilidad el cual puede ser utilizado para determinar

la probabilidad del beneficio de continuar el tratamiento. Con esta estrategia los no-respondedores evitarían una toxicidad innecesaria.

El análisis de los resultados de pacientes tratados en varios ensayos no aleatorizados preoperatoriamente bien con EFP, EAP o CFI demostró que aproximadamente el 65-70% de los pacientes tenían resecciones curativas y un 25-30% mostraron respuesta mayor (completa o parcial). El grado de respuesta al tratamiento preoperatorio se correlacionó fuertemente con la supervivencia, siendo en torno al 80% para los pacientes con respuesta mayor y 32% para aquellos sin respuesta o respuesta menor.

Al menos 4 ensayos aleatorizados han comparado quimioterapia neoadyuvante con cirugía sola. Sólo uno ha sido publicado con los resultados finales. En este ensayo con 56 pacientes fueron asignados a recibir 4 ciclos de FAMTX seguido por cirugía o cirugía sola. El 44% no pudo completar la QT neoadyuvante y la tasa de resecciones curativas actualmente favorece el grupo de cirugía sola (62 versus 56%). Los otros estudios han sido publicados en forma de abstracts y ninguno demuestra un beneficio en la supervivencia del tratamiento neoadyuvante.

El beneficio de la quimioterapia neoadyuvante permanece incierto y deberá ser clarificado en un futuro cercano con los resultados de varios ensayos aleatorizados en marcha actualmente.

Radioterapia

Al menos 3 estudios aleatorizados han sugerido un beneficio de RT exclusiva neoadyuvante. El más grande llevado a cabo en China, incluyó 370 pacientes que fueron aleatorizados a recibir RT preoperatoria (40 Gy) o cirugía sola. La supervivencia a 5 años fue significativamente más alta en el grupo de RT (30 versus 20%). Más recientemente 2 estudios rusos publicados como abstracts sugieren un beneficio en la supervivencia en el brazo de RT neoadyuvante especialmente en el grupo de afectación ganglionar. El tratamiento fue descrito como bien tolerado.

Aunque el objetivo de la investigación en USA ha sido la radioquimioterapia preoperatoria, estos datos sugieren que la radioterapia neoadyuvante debería continuar siendo evaluada y está siendo considerada como un área importante de investigación en la actualidad.

Radioquimioterapia

Actualmente sólo existen datos de ensayos no aleatorizados que sugieren la posibilidad de un beneficio en la supervivencia con tratamiento combinado para pacientes con cáncer gástrico localizado. Son necesarios ensayos aleatorizados que confirmen esos prometedores resultados.

Conclusiones

- Los resultados de un gran ensayo multicéntrico (INT 0116), que demostró un beneficio en la supervivencia para radioquimioterapia adyuvante, establecieron el tratamiento estándar en E.E.U.U. para pacientes diagnosticados de cáncer gástrico que han sido sometidos a una cirugía potencialmente curativa. Aunque el régimen más adecuado no ha si-

do definido, en los actuales protocolos se recomienda infusión continua de 5-FU durante la irradiación externa a una dosis de 200 mg/m²/d.

- Para pacientes no candidatos a tratamiento con RT/QT, la quimioterapia adyuvante exclusiva podría ser beneficiosa aunque el régimen óptimo permanece por definir. La quimioterapia adyuvante postoperatoria es el tratamiento de elección en Japón y algunas partes de Europa. Los datos disponibles sugieren que el beneficio de la quimioterapia puede ser mayor en pacientes con metástasis ganglionares. Los efectos adversos de la quimioterapia son un factor muy importante cuando valoramos los riesgos y beneficios del tratamiento.

- Actualmente no hay evidencia suficiente de ensayos aleatorizados para recomendar el tratamiento neoadyuvante fuera de ensayos clínicos. Los resultados de los ensayos en marcha ayudarán a definir mejor su papel.

- Las investigaciones futuras deberán ir dirigidas a optimizar los regímenes de quimioterapia y la integración adecuada de la misma con las otras modalidades de tratamiento disponibles así como al desarrollo de tratamientos derivados de los avances en biología molecular.

Bibliografía

- Berardi R, Scartozzi M, Romagnoli E et al. *Oncol Rep* 2004; 11(4):91-6.
- Phan AT, Ajan JA. Gastric carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2004; 6(3):192-8.
- Falcone A. Future strategies and adjuvant treatment of gastric cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 suppl 2, ii45-ii47.
- Park SH, Kim DY, Heo JS et al. Postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Ann Oncol* 2003; 14:1373-7.
- Mac Donald JS. Adjuvant Therapy for Gastric Cancer. *Sem Oncol* 2003; 30(suppl II):19-25.
- Wong JEL, Ito Y, Correa P et al. Therapeutic Strategies in Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:267-9.
- Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5.
- Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1994; 20:217.
- Middleton G, Cunningham D. Current options in the management of gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6 Suppl 1:17.
- Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet* 1997; 349:1725.
- Cushieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet* 1996; 347:995.
- Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: : areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1.
- Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. *British Stomach Cancer Group: Br J Cancer* 1989; 60:739.
- Budach VG. The role of radiation therapy in the management of gastric cancer. *Ann Oncol* 1994; 5:37 S.

- Kramling HJ, Wilkowski R, Duhmke E et al. Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996; 113:211.
- Krook et al. Prospective randomized evaluation of intensive course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *Cancer* 1991; 67: 2454-8.
- Higgins GA et al. Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5-FU and methyl-CCNU following resection for gastric carcinoma. A VA Surgical Oncology Group report. *Cancer* 1983; 52:1105-12.
- Engstrom PF et al: Postoperative adjuvant 5- fluorouracil plus methyl-CCNU therapy for gastric cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group Study (EST 3275). *Cancer* 1985; 55:1868-73.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. *CANCER* 1982; 49:1116-22.
- Ajani JA et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85:1839-44.
- Mac Donald J et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and GE junction. *NEJM* 2001; 345:725-30.
- Gunderson LL et al. The role of irradiation as a component of combined modality treatment for gastric carcinoma. *J Infusional Chemo.* 1995; 5:117-24.
- Gunderson LL et al. Adenocarcinoma of the stomach. Areas of failures in a reoperation series (second or symptomatic looks): Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1-11.
- Earle C et al. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: Revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Proc ASCO* 1998; 17:263a.
- Wilke H et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer. A phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin. *JCO* 1989; 7:1318-26.
- Leichman L et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: A University of Southern California pilot program. *JCO* 1992; 10: 1933-42.
- Landry J et al. Analysis of survival and local control following surgery for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1357-62.
- Wisbeck WM et al. Adenocarcinoma of the stomach: Autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologists. *Radiother Oncol* 1996; 7:13-8.