

Porqué la gastrectomía D2 más quimioterapia adyuvante es insuficiente en cáncer gástrico localmente avanzado

Sebastián Solé Z, Francisco Larsen E, Claudio V. Solé

Clínica IRAM, Universidad Diego Portales, Americo Vespucio Norte 1314, Chile

Abstract

En esta revisión se analiza toda la evidencia importante publicada en relación a los tratamientos adyuvantes en cáncer gástrico localmente avanzado, exponiendo los hechos que demuestran superioridad para radioterapia y quimioterapia concomitante versus quimioterapia sola. También se comentan algunos trabajos destacados que aún no han sido publicados.

Introducción

La cirugía fue durante años el tratamiento exclusivo del cáncer gástrico, pero sus resultados son pobres. En las mejores series la sobrevida se sitúa alrededor de un 30 – 40% cuando hay factores de compromiso locoregional avanzado. En 1995, Fuchs publicó en el NEJM los resultados de gastrectomía en pacientes con compromiso de serosa y/o ganglios. Éstos fueron poco alentadores, obteniendo una sobrevida a 5 años de solo un 29% y un 40% de fallas locorregionales¹. Por su parte, García y colaboradores revisaron 423 casos tratados con cirugía en un hospital de Santiago². La sobrevida global del grupo a 5 años fue de 33%. Los pacientes con cáncer gástrico etapa III tuvieron una sobrevida de 19,6% a 38%, lo que se compara favorablemente con una serie del Memorial Sloan Kettering publi-

cada el año 2000³. Asimismo, un grupo de la Universidad de Valparaíso publicó los resultados de 85 pacientes operados con resección R0, obteniéndose como resultado una sobrevida a 5 años de 20,7 a 33,3% en pacientes con compromiso ganglionar⁴. Posteriormente, en el Hospital de la Universidad de Chile, Csendes y colaboradores lograron llevar a cabo un estudio prospectivo randomizado de gastrectomía con esplenectomía versus la misma cirugía sin esplenectomía. No hubo diferencias significativas entre las ramas, por lo que ellos recomiendan no realizar esplenectomía de rutina. Al fijarse en la sobrevida de éstos pacientes que tuvieron una cirugía de muy buena calidad podemos notar que los resultados en etapas III van entre el 20 y 40%⁵.

Objetivos

Esta revisión de la literatura científica pretende exponer los datos que sugieren que el mejor tratamiento adyuvante para los pacientes con cáncer gástrico avanzado no metastásico es una combinación de radioterapia y quimioterapia concomitante.

Descripción y análisis de la literatura

Los pobres resultados obtenidos en las series de pacientes tratados exclusivamente con cirugía, obligaron a explorar tratamientos adyuvantes a ésta. Un grupo colaborativo entre Clínica IRAM en Santiago, Clínica Reñaca y el Hospital Naval en Viña del Mar, liderado por el Dr. Baeza, publicó un estudio con 52 pacientes

con cáncer gástrico con resección completa (R0), quienes recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante (RTQT). Todos tenían compromiso de ganglios o de serosa. La sobrevida a 5 años fue bastante alentadora, llegando a 54% en un grupo de pacientes en el cual el 86,5% tenían compromiso ganglionar. El protocolo no era inocuo, pero cabe destacar que el 100% de los pacientes lo completó, y el 73% de ellos lo hizo en el plazo establecido⁶. El año 2008, Garrido y colaboradores revisaron los pacientes tratados en la Universidad Católica, todos con gastrectomía D2 más RTQT. Compararon sus resultados con una cohorte histórica de su hospital con la misma cirugía, pero sin el tratamiento adyuvante. Los pacientes que recibieron RTQT tuvieron una mejor sobrevida y ningún paciente abandonó el tratamiento. Ellos consideraron que la toxicidad del esquema adyuvante fue baja⁷.

El primer estudio randomizado que demuestra un beneficio en sobrevida global para un tratamiento adyuvante en cáncer gástrico es el de MacDonald publicado el 2001⁸. La RTQT disminuyó las recidivas locorregionales y esto se manifestó en un aumento de 9% en sobrevida global a 3 años (de 41 a 50%). Con más de 10 años de seguimiento este estudio actualizó sus datos persistiendo el beneficio en sobrevida global con el mayor seguimiento y sin la aparición de toxicidad tardía agregada. La crítica a este trabajo es que la mayoría de estos pacientes tuvieron resecciones consideradas insuficientes para los estándares de otras regiones del mundo. Por esto se cuestiona que una cirugía más radical (D2) podría hacer innecesario el uso de RT. A pesar de que es reconocida como práctica estándar la resección D2 en pacientes con cáncer gástrico, esta intervención no ha

logrado demostrar un beneficio en sobrevida global versus una disección menos radical (D1). Esto ha sido estudiado en varios estudios randomizados, que, al ser agrupados en un metaanálisis, se puede observar que la intervención radical no es inocua, ya que produce un aumento significativo en estadía hospitalaria, complicaciones post operatorias, mortalidad, dehiscencia de anastomosis y re-intervenciones⁹.

Por otra parte, se ha evaluado la adyuvancia solamente con quimioterapia, restando la radioterapia del tratamiento. El estudio MAGIC evalúa el uso de quimioterapia por 6 ciclos, 3 pre operatorios y 3 post operatorios, versus solo cirugía. Se observó que el agregar quimioterapia otorga un beneficio en sobrevida global a los pacientes. Esto a pesar de que el protocolo completo lo recibió solo el 42% de la rama experimental. Al parecer luego de 3 ciclos de quimioterapia y gastrectomía es difícil recibir más quimioterapia¹⁰. Otro estudio que evalúa la adyuvancia con quimioterapia, es el estudio CLASSIC, el cual es una colaboración entre centros de Corea del Sur, China y Taiwán y que publica sus primeros resultados el año 2012. En este estudio se randomizó a más de mil pacientes a gastrectomía D2 versus la misma cirugía y 6 meses de quimioterapia adyuvante con capecitabina y oxaliplatino. Hubo beneficio en sobrevida global con el tratamiento adyuvante, pero solo el 66,5% de los pacientes lo pudo completar, obteniéndose además una toxicidad grado 3-4 en un 56% de ellos. Una vez más se comprueba que agregar tratamientos a la cirugía mejora sus resultados, pero en este caso a un alto precio en toxicidad¹¹. La siguiente interrogante es cómo se compara este tratamiento con RTQT adyuvante.

El único estudio randomizado que compara quimioterapia versus RTQT adyuvante en pacientes con cáncer gástrico con gastrectomía y disección D2 es el estudio ARTIST. Para poder sacar todas las enseñanzas de este trabajo debemos analizar las 3 publicaciones de éste^{12, 13, 14}. El objetivo principal del estudio fue mostrar una diferencia en sobrevida libre de enfermedad (no sobrevida global). No es un estudio grande, ya que solo randomizó 458 pacientes. La rama de RTQT fue mejor tolerada, pudiendo ser completada en 81,7% de los pacientes versus 75,4% de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante. La sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue superior para RTQT versus quimioterapia (78% versus 74%), pero esto no logró significancia estadística, aunque el valor p está cercano ($p=0,0862$). La razón principal fue que se incluyeron pacientes sin compromiso ganglionar, y estos con una adecuada cirugía y quimioterapia adyuvante tienen bajo riesgo de recidiva local o regional, por lo tanto, no tienen necesidad de intensificar el tratamiento con RTQT. De hecho, al analizar la sobrevida libre de enfermedad de todos los pacientes con compromiso ganglionar, ésta si fue mejor para los que recibieron RTQT con un valor p significativo ($p=0,0365$). Sumado a esto, la rama de quimioterapia adyuvante tenía un 3% más de pacientes N0, por ende, mejor pronóstico. La tercera publicación de este estudio es la más interesante, ya que hace un análisis más profundo de los resultados. En los pacientes con compromiso ganglionar la recidiva locoregional fue de 14,5% para la rama de quimioterapia adyuvante versus solo 6,4% en la rama de RTQT ($p=0,009$). Debemos destacar que esto es en las regiones con la mejor o más radical cirugía del mundo. Otro punto a destacar es el protocolo de la radioterapia que se usó. La técnica es campos opuestos paralelos anterior-posterior. Esta es radioterapia 2D, extrema-

damente antigua, poco homogénea, poco precisa y poco conformada para un tratamiento que tiene un target con forma muy irregular (hilio esplénico, hilio hepático, anastomosis, tronco celíaco, etc.) y con muchos órganos sanos que debemos evitar irradiar (intestino delgado, intestino grueso, riñones, hígado, etc.). No usaron simulación con tomografía computada ni dosimetría conformacional 3D, ambos son estándar en radioterapia en todo Chile hace al menos una década. Llama la atención que con una mala radioterapia se haya producido un beneficio en algunos pacientes. Incluso existe un estudio del Princess Margaret de Toronto que muestra que sus especialistas prefieren tratamientos aún más conformados, como la radioterapia con intensidad modulada (IMRT) para esta patología, ya que con esta técnica la cobertura de la región a irradiar es mejor (recibe la dosis que corresponde, no menos) y las dosis de los órganos sanos son menores¹⁵. Cabe señalar que esta técnica también está disponible en la mayoría de los centros de radioterapia de Chile.

Además, del estudio ARTIST destaca el Forest Plot que muestra los resultados en los distintos subgrupos. Todos los subgrupos muestran beneficio para RTQT, excepto por los pacientes sin compromiso ganglionar (ver figura).

En la reunión anual de ASCO 2016, se presentaron los resultados iniciales del estudio CRITICS, el cual aún no ha sido publicado. Este estudio randomizado compara quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y posteriormente más quimioterapia, versus el mismo tratamiento neoadyuvante, pero luego de la cirugía RTQT. No hubo diferencias entre las ramas pero solo un 52% de los pacientes¹⁶ randomizados a RTQT la recibieron. Al igual que en el estudio MAGIC, después

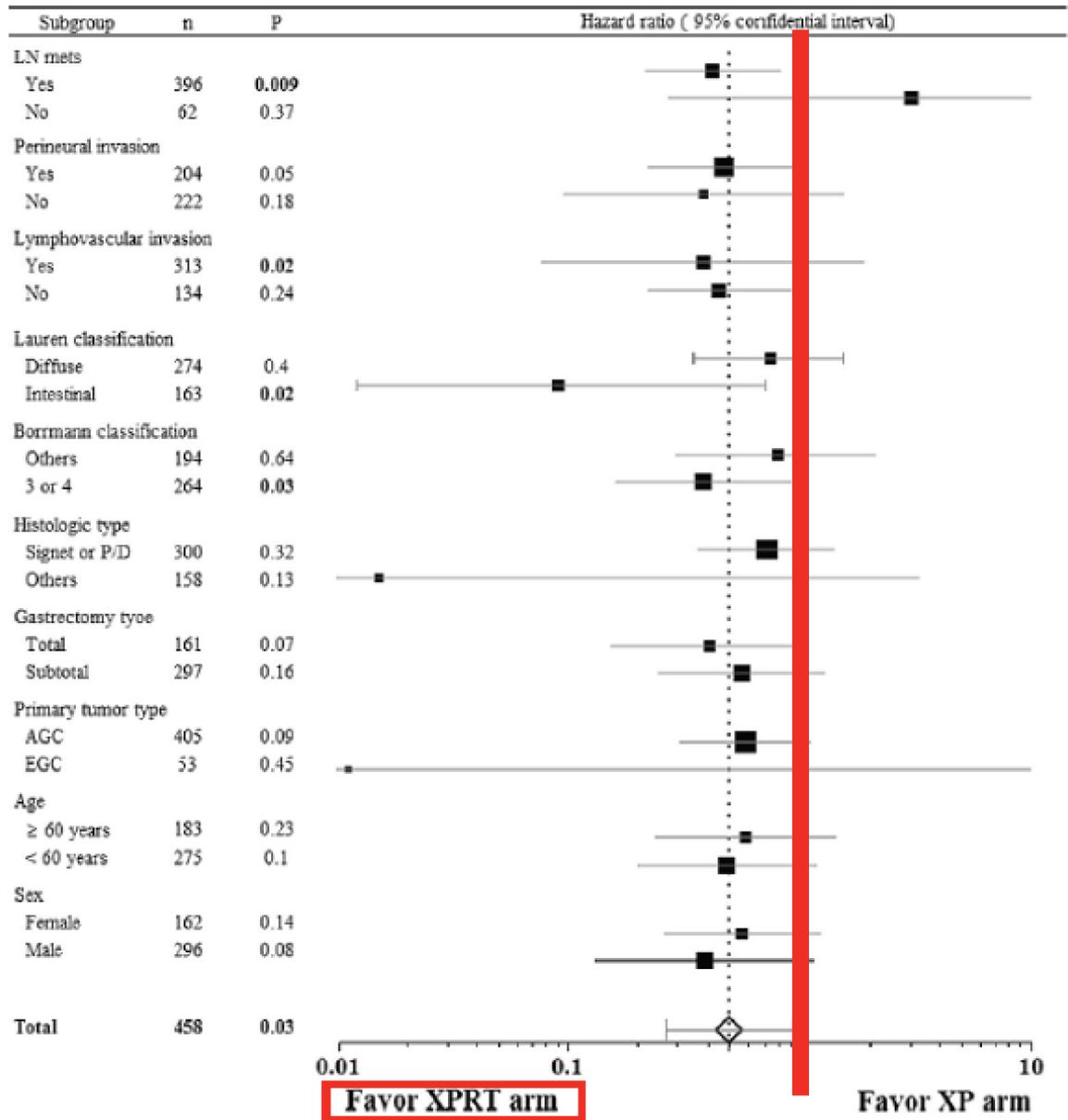
del tratamiento neoadyuvante y cirugía, una gran cantidad de pacientes no toleran más tratamiento. Estamos a la espera de la publicación de este estudio.

Futuras publicaciones

Hay dos estudios muy interesantes reclutando pacientes. Uno es el ARTIST-II (NCT01761461), el cual randomiza pacientes con resección D2 y ganglios comprometidos a 3 ramas, 2 de quimioterapia y una de RTQT. Para el 2014 ya llevaban 118 pacientes randomizados. Otro estudio muy interesante es el TOPGEAR (NCT01924819), que por primera vez evalúa un tratamiento de RTQT neoadyuvante en cáncer gástrico versus solo quimioterapia neoadyuvante. Para el 2015 ya había 170 pacientes randomizados.

Conclusión

La gastrectomía con disección D2 más quimioterapia adyuvante no es suficiente para cáncer gástrico localmente avanzado. La única comparación de esta estrategia versus RTQT adyuvante (ARTIST) muestra que con la cirugía y quimioterapia la recidiva locoregional es de 14,5% versus solo 6,4% cuando se hace RTQT ($p=0,009$). Además, el esquema de RTQT tiene menos toxicidad, pudiendo ser completado por una mayor proporción de pacientes. Debemos considerar también que la Radioterapia actual a nivel mundial ha mejorado bastante con respecto a la radioterapia de los estudios randomizados que probaron su beneficio en esta patología.



Referencias

1. Fuchs, CS., Mayer, RJ. Gastric Carcinoma. N Engl J Med 1995; 333(1):32-

2. García C., Benavides C., Apablaza S., Rubilar P., Covacevich S., Peñaloza P., et al. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. Análisis de 423 casos. *Rev Méd Chile* 2007; 135(6): 687-95.
3. Martin RC 2nd., Jacques DP., Brennan MF., Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002; 236(2): 159-65.
4. Cenitagoya GF., Bergh CK., Klinger-Roitman J. A Prospective Study of Gastric Cancer. 'Real' 5-year survival rates and mortality rates in a country with high incidence. *Dig Surg* 1998; 15(4): 317-22.
5. Csendes A., Burdiles P., Rojas J., Braghetto I., Díaz JC., Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002; 131(4): 401-7.
6. Baeza MR., Giannini O., Rivera R., González P., González J. Vergara E., et al. Adjuvant radiochemotherapy in the treatment of completely resected, locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3): 645-50.
7. Garrido M., Bustos M., Orellana E., Madrid J., Galindo H., Sánchez C. Radio-quimioterapia postoperatoria en cáncer gástrico localmente avanzado. *Rev Méd Chile* 2008; 136(7): 844-850.
8. 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(10): 725-30.

9. Memon MA., Subramanya MS., Khan S., Hossain MB., Osland E., Memon B. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2011; 253(5): 900-11.
10. Cunningham D., Allum WH., Stenning SP., Thompson JN., Van de Velde CJ., Nicolson M. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11-20.
11. Noh SH., Park SR., Yang HK., Chung HC., Chung IJ., Kim SW., et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1389-96.
12. Lee J., Lim DH., 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(3): 268-73
13. Park SH., Sohn TS., Lee J., Lim do H., Hong ME., Kim KM., et al. Phase III trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* 2015; 28(3): 3130-6.

14. Yu JI., Lim do H., Ahn YC., Lee J., Kang WK., Park SH., et al. Effects of adjuvant radiotherapy on completely resected gastric cancer: A radiation oncologist's view of the ARTIST randomized phase III trial. *Radiother Oncol* 2015; 117(1): 171-7.
15. Ringash J., Perkins G., Brierley J., Lockwood G., Islam M., Catton P., et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 732-8.
16. Verheij M., Jansen EPM., Cats A., Van Grieken NCT., Boot H., Lind Pa., et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 4000)
17. Stiekema J., Trip AK., Jansen EPM., Aarts MJ., Boot H., Cats A., et al. Does Adjuvant Chemoradiotherapy Improve the Prognosis of Gastric Cancer After an R1Resection? Results from a Dutch Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(2): 581-88.