



Cáncer gástrico

ETIOPATOGENIA *pág.149* TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO *pág.155* PREVENCIÓN *pág.163*

Puntos clave

En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con adenocarcinoma gástrico no muestran enfermedad diseminada, por lo que tienen indicación de cirugía con intención radical. A pesar de ello, la mayoría presentará recidiva de la enfermedad regional o a distancia.

En el estudio de MacDonald, la realización de quimiorradioterapia adyuvante se asocia a una mejora de la supervivencia en relación con la cirugía sola.

Datos del estudio MAGIC muestran que la quimioterapia neoadyuvante con ECF mejora la supervivencia de estos pacientes frente a la cirugía sola.

La quimioterapia con combinación de, al menos, dos fármacos ha demostrado que mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad avanzada.

Radioquimioterapia

MARTA MARTIN-RICHARD

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

En más de un 70% de los casos el cáncer gástrico se detecta en un estadio localizado o localmente avanzado, pero sin enfermedad diseminada a distancia¹. Es por ello que en la mayoría de los casos hay una indicación de cirugía. Pero tras una resección radical (R0), a pesar de que el pronóstico de un estadio IA es bueno, con una supervivencia a 5 años mayor del 79%, en los demás estadios la supervivencia media es mucho menor; del 68% en estadios IB, el 44% en estadios II, el 25% en estadios IIIA y el 10% en estadios IIIB^{1,2}.

Tratamiento adyuvante

El patrón de recidivas es mayoritariamente en forma de carcinomatosis peritoneal o metástasis a distancia, y las recidivas locales únicas son mucho más infrecuentes (19%)^{2,3}. El 79% de las recidivas se producen en los primeros 2 años². Todo ello señala que, a pesar de que los estudios de extensión no muestren enfermedad a distancia y que en el mismo acto quirúrgico no se objeque diseminación peritoneal, hay una alta probabilidad de que existan micrometástasis desde el momento del diagnóstico.

Quimioterapia

Desde los años setenta se han realizado más de 30 estudios aleatorizados que comparan algún esquema de quimioterapia tras la resección quirúrgica frente a la cirugía sola. Los esquemas utilizados son combinaciones de fármacos como CCNU, fluorouracilo, mitomicina C y antraciclina. En la mayoría de estos estudios, a pesar de observar una tendencia a una mayor supervivencia en la rama de

tratamiento, no se alcanza una significación estadística⁴⁻¹⁰. No obstante, es importante señalar que estos estudios muestran diferentes problemas metodológicos entre los que destacan el hecho de que la cirugía realizada y, sobre todo, la linfadenectomía no estén bien definidas, que el tamaño muestral sea pequeño y que se incluyan diferentes estadios. Además, algunos de los estudios que muestran un beneficio asociado a la adyuvancia utilizan esquemas de quimioterapia que, paradójicamente, no han demostrado un beneficio claro en la enfermedad avanzada.

El efecto de la quimioterapia adyuvante se ha evaluado en 5 metaanálisis. Los 2 primeros, que recogían los datos de 11¹¹ y 13 estudios¹², respectivamente, presentaban diversos problemas metodológicos y, además, a pesar de que mostraban una ventaja en supervivencia de la rama de tratamiento (*odds ratio* [OR] = 0,84 y 0,8, respectivamente), esta no alcanzaba la significación estadística. El tercer metaanálisis¹³, publicado en el año 2000, el cual analizaba 20 estudios aleatorizados y utilizaba métodos estadísticos más adecuados, objetivaba que la quimioterapia reducía el riesgo de muerte en un 18%, pero a pesar de dichos resultados el autor concluía que, con la limitada información que aporta un metaanálisis, el tratamiento adyuvante se debería considerar aún en investigación. El cuarto metaanálisis¹⁴, que elimina del análisis 3 estudios por considerarlos inadecuados, sigue encontrando un beneficio del tratamiento (*hazard ratio* [HR] = 0,72). Por último, el quinto metaanálisis¹⁵ evalúa 21 ensayos y encuentra también un beneficio de la adyuvancia (HR = 0,84), aunque cuando se analizan separadamente los estudios occidentales de los asiáticos, ya no se encuentra un beneficio en los primeros. A la luz de todos estos datos, en la actualidad no se puede considerar la quimioterapia adyuvante como el estándar de tratamiento.

Lectura rápida



A pesar de una cirugía radical (R0), la mayoría de los pacientes presentarán una recidiva de la enfermedad. Esta recidiva se produce, antes de los 2 años, en forma de recurrencia regional o metástasis a distancia. Este alto índice de recidivas indica la elevada probabilidad de micrometástasis en el momento del diagnóstico.

Se han ensayado múltiples esquemas de quimioterapia adyuvante sin que claramente existan evidencias de beneficio en la mayoría de ellos. Muy posiblemente influyan en estos resultados negativos diferentes limitaciones metodológicas puesto que los dos metaanálisis más recientes sí muestran un beneficio.

Un estudio más reciente de quimiorradioterapia adyuvante muestra un aumento de la supervivencia en relación con la cirugía sola, aunque en la mayoría de los pacientes se había realizado una linfadenectomía subóptima. No existen datos que confirmen o descarten si el beneficio de la quimiorradioterapia se mantiene en los pacientes con una cirugía óptima.



Quimiorradioterapia

En 2001, MacDonald et al¹⁶ publicaron un estudio realizado en diferentes hospitales estadounidenses, en el que se aleatorizó a pacientes afectos de adenocarcinoma gástrico en estadios IB-IV, sin metástasis, a recibir un esquema de quimiorradioterapia con 5-fluorouracilo tras una resección radical, frente a control. Se incluyó a 556 pacientes, estratificados en función del estadio patológico. Este estudio demostró que la quimiorradioterapia conseguía un aumento de la supervivencia media, que pasaba de 28 a 35 meses, y de la supervivencia a 3 años, que pasaba del 41 al 50%; diferencias estadísticamente significativas. No obstante, este estudio ha sido criticado, puesto que al 54% de los pacientes se les había realizado un linfadenectomía subóptima (menor que una D1) y sólo una D2 en el 10% de ellos, lo cual refleja que en gran parte de los centros americanos la resección gástrica no es la deseable. En estos centros, la quimiorradioterapia postoperatoria se ha convertido en el tratamiento estándar.

Tratamiento neoadyuvante

Al igual que la estrategia empleada en otras neoplasias, en los últimos años se ha explorado el papel del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer gástrico. Con el objetivo de aumentar la resecabilidad de los tumores, pero también de no demorar el tratamiento sistémico ante la elevada sospecha de micrometástasis, en 2006 se publicó el primer ensayo en pacientes con adenocarcinoma gástrico o del tercio inferior esofágico en estadios II o superiores, sin enfermedad a distancia y que fueran resecables¹⁷. Este estudio inglés incluyó a 503 pacientes que fueron aleatorizados a realizar exclusivamente la resección quirúrgica o a recibir tres ciclos de ECF (epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo) preoperatoriamente y otros 3 ciclos tras la intervención. El estudio demostró un aumento de supervivencia a los 5 años a favor de la rama de tratamiento, la cual pasaba del 23 al 36%, con un aumento también significativo del intervalo libre de enfermedad. Las críticas más importantes a este estudio son que no se estratificó a los pacientes en función del estadio y que no fuera obligatoria la laparoscopia para su correcta estratificación. Los autores también demuestran un aumento significativo de la resecabilidad, la cual pasa del 70 al 79%, aunque esta se cuantificó por el porcentaje de pacientes intervenidos en los que el cirujano creía haber realizado una resección radical. Además, en este

cálculo sólo se tiene en cuenta a los pacientes intervenidos, excluyendo a los que no disponen del dato, por lo que si se expresan los resultados en función de la intención de tratar, se pierden estas diferencias.

Posteriormente, se han presentado los resultados de dos estudios más pequeños. El primero de ellos, publicado sólo en forma de resumen¹⁸, incluía a 224 pacientes con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica y gástrico. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dos o tres ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo antes y después de la cirugía, frente a cirugía. Este ensayo mostró un aumento de la supervivencia a 5 años en la rama de quimioterapia, que pasó del 24 al 38%, con un aumento de la supervivencia libre de progresión y del porcentaje de resecciones R0. De nuevo, existen problemas metodológicos ya que se estratificó a los pacientes sólo con TC y no por el estadio. Además, los cánceres gástricos sólo representaron un 25% del total de los pacientes incluidos en este estudio.

El segundo estudio, realizado por la EORTC, es metodológicamente impecable, puesto que incluía a pacientes con tumores T3-4, por ecoendoscopia, de la unión esofagogástrica o gástricos (50%), estadificados por TC y laparoscopia, aleatorizados a tres ciclos con cisplatino y 5-fluorouracilo antes de la cirugía, frente a resección quirúrgica de entrada¹⁹. La cirugía fue de alta calidad puesto que al 94% se le realizó una linfadenectomía D1 o D2; la supervivencia media de la rama de cirugía fue de 55 meses. Lamentablemente, este estudio se cerró por falta de reclutamiento, y los datos de los que disponemos corresponden únicamente a los 144 pacientes incluidos. Con una valoración por intención de tratar, se observa un aumento de la resecabilidad y un menor número de pacientes con ganglios afectos en la rama de tratamiento, pero ello no se traduce en un aumento de la supervivencia¹⁹.

A la vista de estos resultados, especialmente los del estudio inglés¹⁷, y a pesar de las limitaciones metodológicas mencionadas, en muchos centros europeos se considera actualmente la neoadyuvancia el tratamiento estándar en el cáncer gástrico resecable.

Tratamiento en enfermedad avanzada

Desde mediados de los años noventa, existen datos del beneficio de la quimioterapia en cuanto a aumento de la supervivencia y mejora de la calidad de vida por la publicación de, al menos, 4 ensayos aleatorizados de diferentes esquemas de quimioterapia frente al mejor

tratamiento de soporte²⁰⁻²³. Existen, además, numerosos ensayos aleatorizados que comparan diferentes esquemas de tratamiento, en que las combinaciones de dos fármacos son las que han obtenido mejores respuestas²⁴. El esquema que se considera estándar es la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo, con o sin adición de adriamicina, que alcanza una supervivencia media en torno a los 8-9 meses, con unas respuestas radiológicas del 21-45%²⁵.

En los últimos años ha habido pocos avances, mostrando que la adición de un tercer fármaco, Taxotere[®], si bien mejora las respuestas radiológicas, el aumento en supervivencia está en torno a los 15 días, con un incremento no despreciable de la toxicidad^{26,27}. Otros estudios han demostrado que la sustitución de 5-fluorouracilo por un derivado oral (capecitabina) no compromete los resultados y mejora la comodidad del tratamiento²⁸, o que la sustitución del cisplatino por oxaliplatino es igual de eficaz, pero con un mejor perfil de toxicidad²⁹.

Por último, el único avance relevante, presentado este año, es que los pacientes con adenocarcinoma gástrico que sobreexpresa el receptor HER2neu (representa un 20% de estos tumores) se benefician de añadir trastuzumab al tratamiento quimioterápico. Este fármaco, un inhibidor de HER2, produce un aumento de la supervivencia de 11,1 meses a 13,8 meses y, más concretamente, cuando la sobreexpresión es alta (intensidad de 2 o 3 cruces por inmunohistoquímica), el aumento de supervivencia es aún mayor (4,2 meses)³⁰.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

1. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993;218:583-92.
2. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:908-14.
3. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000;87:236-42.
4. Maehara Y, Moriguchi S, Sakaguchi Y, Emi Y, Kohnoe S, Tsujitani S, et al. Adjuvant chemotherapy enhances long-term survival of patients with advanced gastric cancer following curative resection. *J Surg Oncol.* 1990;45:169-72.
5. Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, Wils J, Beretta G, Bliss JM, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1990;8:1362-9.
6. Lise M, Nitti D, Marchet A, Sahnoud T, Duez N, Fornasiero A, et al. Prognostic factors in resectable gastric cancer: Results

- of EORTC study no. 40813 on FAM adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 1995;2:495-501.
7. Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, Berenberg JL, McClure S, Chapman RA, et al. Adjuvant chemotherapy with 5FU, adriamycin, and mitomycin- C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol.* 1995;2:488-94.
8. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, Kito T, Iwanaga T, Okabayashi K, et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet.* 1999;354:273-7.
9. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F, Bordogna G, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol.* 2002;13:299-307.
10. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, Kitamura M, Kinoshita T, Yamamura Y, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol.* 2003;21:2282-7.
11. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohya 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.
12. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer.* 1999;35:1059-64.
13. 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 randomized trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol.* 2000;11:837-43.
14. Gianni L, Panzini I, Tassinari D, Mianulli AM, Desiderio F, Ravioli A. Meta-analyses of randomized trials of adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Ann Oncol.* 2001;12:1178-80.
15. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg.* 2002;168:597-608.
16. ●● 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;345:725-30.
17. ●● 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;355:11-20.
18. 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: ACCORD07-FFCD9703 trial. *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2007;25 Supp:4510.
19. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *J Clin Oncol.* Nov 8, 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.26.6114.
20. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 1997;8:163-8.
21. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer.* 1995;71:587-91.
22. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer.* 1993;72:37-41.
23. Scheithauer W, Kornek G, Zeh B, et al. Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomized trial. *Ann Hematol.* 1994;73:A181.
24. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol.* 2006;24:2903-9.
25. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:261-7.

Lectura rápida



El estudio MAGIC mostró que un esquema de ECF preoperatorio y postoperatorio también mejora la supervivencia frente a la cirugía sola, aunque no incrementa claramente la resecabilidad de los tumores. A pesar de las limitaciones metodológicas de este estudio, en muchos centros se ha establecido este esquema como tratamiento estándar. Dos estudios posteriores en la misma línea no aportan más datos puesto que uno se cerró prematuramente y el otro incluye básicamente a pacientes con tumores esofágicos o de la unión esofagogástrica.

El esquema estándar en enfermedad avanzada es el que combina un platino y una fluoropirimidina. Añadir un tercer quimioterápico, si bien aumenta las respuestas, no incrementa sustancialmente la supervivencia.

En los pacientes con adenocarcinoma gástrico que sobreexpresa HER2neu, añadir trastuzumab al esquema de quimioterapia aumenta claramente la supervivencia.



Bibliografía recomendada

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;345:725-30.

Estudio de fase III que compara la quimiorradioterapia adyuvante contra la cirugía sola y demuestra un aumento de la supervivencia.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.

Estudio de fase III que muestra un beneficio del tratamiento de quimioterapia antes y después de la cirugía frente a la cirugía, con un beneficio en la supervivencia.

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.

Estudio de fase III que demuestra que, en el adenocarcinoma gástrico avanzado con sobreexpresión de HER2, la adición de trastuzumab al esquema estándar de quimioterapia mejora la supervivencia en 4 meses.

26. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol.* 2007;25:3217-23.
27. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, 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;24:4991-7.
28. Ryu MH, Kang YK. ML17032 trial: capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in advanced gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:1745-51.
29. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36-46.
30. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687-97.