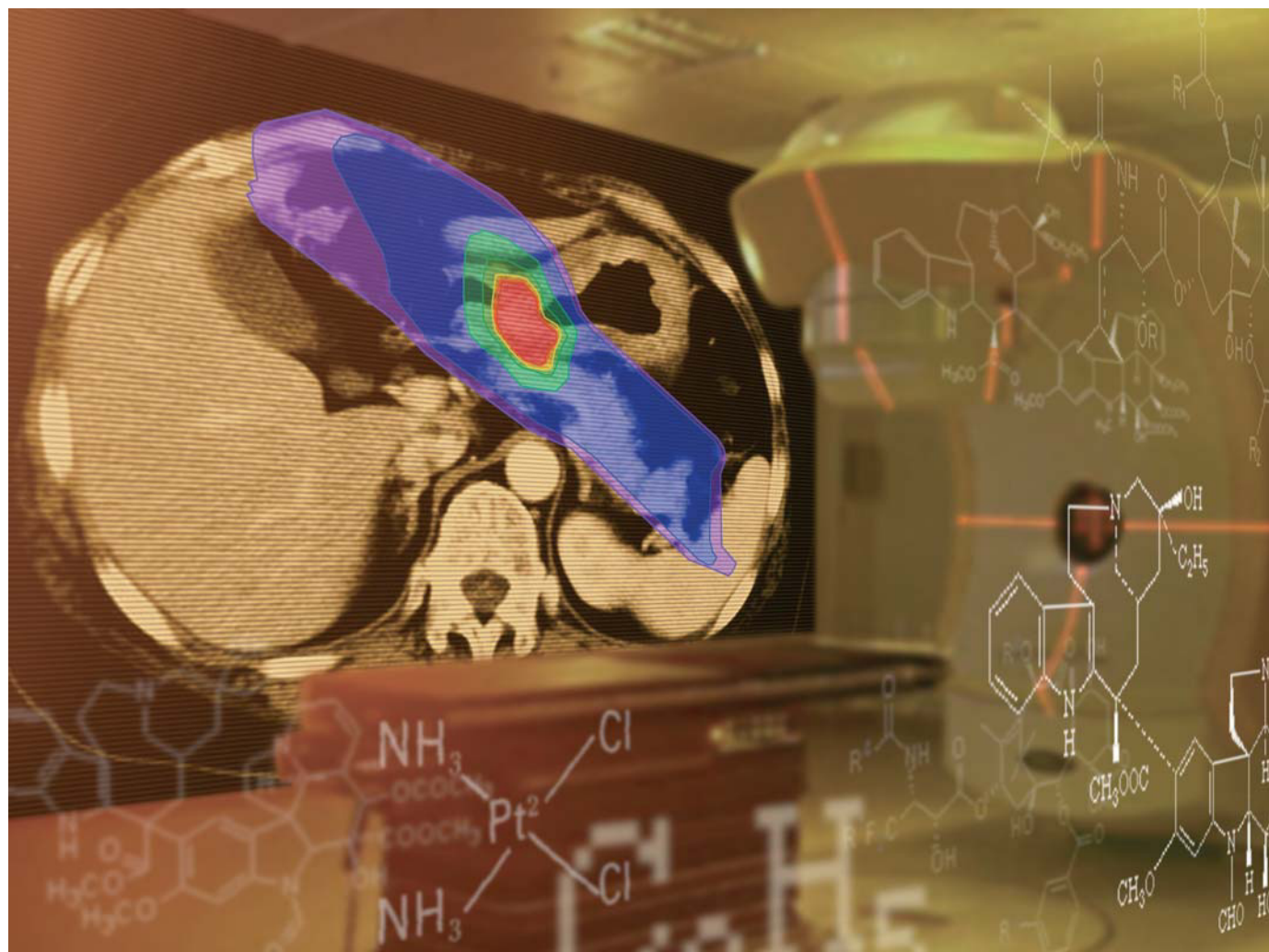


# Radioquimioterapia en el cáncer gástrico resecable: ¿debería ser el tratamiento estándar?

ENRIC GALLARDO Y YOLANDA GARCÍA

Servicio de Oncología. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.



## Puntos clave

Hasta la actualidad, el tratamiento estándar del cáncer gástrico es la cirugía, aunque no existe un claro beneficio de la quimioterapia adyuvante.

El estudio de Macdonald et al, en el que se compara la cirugía sola con la cirugía seguida de radioquimioterapia, muestra un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global y libre de recidiva.

Existen varios puntos de controversia, entre los cuales destaca la extensión de la cirugía practicada en los pacientes del estudio, lo que podría sobreestimar el efecto beneficioso de la radioquimioterapia.

La radioquimioterapia postoperatoria debe tenerse en cuenta en el tratamiento de los pacientes de alto riesgo, aunque se precisen nuevos estudios aleatorizados para establecer que esta aproximación constituye el tratamiento estándar del cáncer gástrico.

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundabl SA, Estes NC, Stemmerman 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.

## Resumen

Se trata de un estudio controlado, aleatorizado, diseñado para determinar el beneficio de la radioquimioterapia en la supervivencia tras la intervención quirúrgica del cáncer gástrico. Se incluyó a 556 pacientes afectados de adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica, a quienes se les practicó una intervención quirúrgica con intención curativa y fueron aleatorizados a recibir radioquimioterapia adyuvante o abstención. Dos tercios de los pacientes tenían tumores T3/T4 y el 85% presentaba ganglios positivos.

**Tratamiento:** 1 ciclo de fluorouracilo 425 mg/m<sup>2</sup> más folinato cálcico 20 mg/m<sup>2</sup> en bolo por día, durante 5 días; seguido de 45 Gy de radioterapia con 25 fracciones de 1,8 Gy por día, 5 días consecutivos a la semana, junto con fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> y folinato cálcico 20 mg/m<sup>2</sup> en bolo por día, los 4 primeros y los 3 últimos días de la irradiación. Un mes después de la radioterapia se

administraron otros 2 ciclos del mismo esquema de quimioterapia.

**Resultados:** Se incluyó a 275 pacientes en el grupo de cirugía sola y a 281 en el de cirugía más radioquimioterapia. De éstos, 181 (64%) completaron el tratamiento. Del total de la serie, al 54% de los pacientes se les practicó una resección D0 (linfadenectomía incompleta de ganglios afectados), 36% una resección D1 (linfadenectomía de todos los ganglios afectados), y sólo al 10% una resección D2 (linfadenectomía ampliada).

Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes fueron hematológica en 148 pacientes (54%) y gastrointestinal en 89 (33%), con 3 muertes atribuidas a toxicidad (1%).

La mediana de seguimiento fue de 5 años. La mediana de supervivencia fue de 27 meses en el grupo de cirugía sola y de 36 meses en el grupo de radioquimioterapia (riesgo relativo [RR] = 1,35; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,09-1,66; p = 0,005). En el grupo de cirugía sola se detectó recidiva tumoral en el 64% de los pacientes, mientras que esto ocurrió en el 43% de los pacientes del brazo de radioquimioterapia. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 19 meses en el grupo de cirugía sola y de 30 meses en el grupo de radioquimioterapia (RR = 1,52; IC del 95%, 1,23-1,86; p < 0,001).

**Conclusión:** La radioquimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía radical aporta un beneficio en la supervivencia, por lo que debe tenerse en cuenta en todos los pacientes de alto riesgo.

## Comentario

El tratamiento curativo del cáncer gástrico es la cirugía, que se considera el tratamiento estándar. Esta intervención contempla la gastrectomía total o parcial e incluye la disección linfática en bloque. Existe una amplia controversia en relación con la extensión que ésta debe tener. La cirugía radical es curativa en menos del 40% de los pacientes, lo que sugiere la necesidad de un tratamiento adicional.

El estudio de Macdonald et al presenta un aumento sustancial de la supervivencia global por la radioquimioterapia postoperatoria respecto a la cirugía sola, con medianas de 36 y 27 meses, y en el riesgo de recidiva. Tal magnitud de beneficio no había sido descrita en la literatura médica, mientras que sólo algunos estudios aleatorizados y metaanálisis de quimioterapia adyuvante mostraron un aumento en la supervivencia<sup>1</sup>.

El diseño del estudio es correcto, con un número importante de pacientes incluidos, lo que le confiere un poder estadístico adecuado. Otros datos que apoyan la calidad del estudio son la inclusión de la cirugía sola como grupo control, un seguimiento adecuado (mediana de 5 años), la aleatorización y la participación de varios centros. Por último, el análisis estadístico de los datos es apropiado.

Por todo lo comentado, los resultados de este estudio son convincentes y parecen aplicables a la práctica clínica, apoyando la asunción de la cirugía asociada a radioquimioterapia adyuvante como el nuevo estándar de tratamiento del cáncer

gástrico. Sin embargo, existen limitaciones que dificultan esta afirmación.

### Limitaciones clínicas y metodológicas

La primera cuestión es la posibilidad de que el beneficio de la radioquimioterapia tenga lugar exclusivamente en pacientes sometidos a una cirugía inadecuada, ya que a pesar de la recomendación de una disección ganglionar extensa (D2), en más del 50% de los pacientes incluidos se llevó a cabo una resección D0 (resección incompleta de ganglios afectados). Mientras que las series quirúrgicas japonesas, donde la práctica de D2 es habitual, muestran excelentes resultados en el control de la neoplasia y morbilidad operatoria<sup>2</sup>, estudios aleatorizados europeos que comparan la práctica de la linfadenectomía D1 (resección de todos los ganglios afectados) y D2 no muestran beneficio de esta última en la supervivencia a 5 años y, en cambio, un aumento de las complicaciones posquirúrgicas<sup>3</sup>.

En un estudio holandés<sup>3</sup>, la supervivencia libre de recidiva a 3 años en pacientes con resección D1 o D2 fue del 60%. Sorprendentemente, en el estudio de Macdonald et al, este parámetro fue tan sólo del 31%. Sin embargo, los pacientes del estudio de Macdonald et al presentaban una enfermedad más avanzada que los del estudio holandés (62% de T3 y 85% de ganglios positivos en el primero, y 25% de T3 y 55% de ganglios afectados en el segundo).

En el estudio no se hallaron diferencias en la supervivencia global ni libre de recidiva según la extensión de la linfadenectomía ( $p = 0,80$ ). No obstante, algunos autores sugieren que el beneficio potencial de la radioquimioterapia estaría limitado a los pacientes con resecciones D0-D1, sin que esto aportara ninguna ventaja en los pacientes con resección D2.

Otra cuestión controvertida es el esquema de tratamiento empleado. Existen regímenes de quimioterapia con mayor actividad en pacientes con enfermedad avanzada, con un mayor beneficio en la tasa de respuestas y en la supervivencia libre de progresión, y que podrían sustituir al tratamiento combinado con radioquimioterapia. En la actualidad existen evidencias en otros tumores (recto, esófago, cabeza y cuello) del beneficio de la infusión continua de fluorouracilo, la cual ha sido elegida en un ensayo en curso del Intergrupo para la concomitancia con radioterapia<sup>4</sup>. Por otra parte, es importante señalar el papel del tratamiento neoadyuvante o preoperatorio. Se dispone de datos de un ensayo aleatorizado que compara cirugía sola con cirugía más quimioterapia pre y postoperatoria, con beneficio en el tiempo hasta la progresión (RR = 0,70; IC del 95%, 0,56-0,88;  $p = 0,002$ ) y una mayor tasa de resecciones curativas (el 79 frente al 69%, respectivamente;  $p = 0,018$ )<sup>5</sup>.

Por último, en el estudio de Macdonald et al, si se observan los patrones de recidiva, podría deducirse que el beneficio de la radioquimioterapia consiste fundamentalmente en la reducción de la recidiva local. Sin embargo, en este ensayo, la recurrencia hepática y peritoneal se clasificó globalmente co-

mo recidiva locorregional, lo que impide establecer la influencia del tratamiento.

## Significado de los métodos utilizados

El diseño estadístico contemplaba incluir a 550 pacientes para detectar una diferencia de supervivencia del 40% (RR = 1,4) y de la supervivencia libre de recidiva del 40%, con un poder estadístico del 90%. Sin embargo, en el estudio se obtuvo una diferencia del 33% (RR = 1,35) en la supervivencia a favor de la radioquimioterapia.

Se utilizaron como medidas la mediana de supervivencia global y libre de recidiva, el RR (cociente entre episodios en ambos grupos de tratamiento) y la supervivencia a 3 años (41% para cirugía; 59% para radioquimioterapia). El análisis se realizó por intención de tratar, según el grupo asignado.

Los pacientes fueron estratificados en función del estadio del tumor (afectación transmural y ganglionar), lo que permitió que los grupos estuvieran bien equilibrados. El análisis de regresión de Cox permitió descartar la influencia de otros factores pronósticos (raza, sexo, extensión de resección y localización del tumor).

Por todo lo anterior, aunque debe plantearse la radioquimioterapia en los pacientes con alto riesgo de recidiva, es necesaria la realización de nuevos estudios aleatorizados para esta aproximación sea considerada como el tratamiento estándar del cáncer gástrico.

## Bibliografía



1. 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. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol.* 2000;11: 837-43.

2. 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.
3. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van de Velde CJH. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:908-14.
4. Macdonald JS. Adjuvant therapy for gastric cancer. *Semin Oncol.* 2003;30 Supl 11:19-25.
5. Allum W, Cunningham D, Weeden S. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: A randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:249(abstr 998).