

Tratamiento perioperatorio del cáncer gástrico

F. LOSA GASPÁ

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia, ICO Hospitalet Barcelona. Hospital de Sant Joan Despí Moises Broggi. Sant Joan Despí, Barcelona

RESUMEN

El tratamiento perioperatorio con quimioterapia antes y después de la cirugía en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado se presenta como una fuerte alternativa a la cirugía como tratamiento inicial. Promueve el control local de la enfermedad y un mayor porcentaje de resecciones completas.

Tres ensayos de fase III con quimioterapia perioperatoria han demostrado de manera significativa un mayor índice de resecciones curativas y una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Estos resultados han llevado a que la quimioterapia perioperatoria se adopte como un nuevo estándar de tratamiento para el cáncer de estómago en estadios II y III.

El *performance status*, la edad y las comorbilidades asociadas ayudarán a decidir el régimen de quimioterapia preoperatoria más apropiado entre un triplete sin antraciclinas, como el esquema FLOT actualmente de elección, un triplete como ECF o un doblete con cisplatino y 5-FU.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Quimioterapia perioperatoria. Quimioterapia neoadyuvante.

INTRODUCCIÓN

La necesidad de encontrar una manera de mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico localizado y localmente avanzado ha llevado a la creación de la llamada estrategia “perioperatoria”, que consiste en la administración de una quimioterapia

ABSTRACT

Perioperative treatment with chemotherapy before and after surgery in patients with locally advanced gastric cancer is presented as a strong alternative to surgery as the initial treatment. It promotes local control of the disease and a higher percentage of complete resections.

Three phase III trials with perioperative chemotherapy have significantly demonstrated a higher rate of curative resections and a significant improvement in progression-free survival and overall survival. These results have led to perioperative chemotherapy being adopted as a new standard of treatment for stage II and stage III stomach cancer.

Performance status, age and associated co-morbidities will help decide the most appropriate perioperative chemotherapy regimen among an anthracycline-free triplet, such as the FLOT regimen currently of election, or one like ECF triplet, or a doublet with cisplatin and 5-FU.

KEYWORDS: Gastric cancer. Chemotherapy perioperative. Neoadjuvant chemotherapy.

(QT) neoadyuvante antes de realizar un tratamiento radical de cirugía seguido de quimioterapia adyuvante posoperatoria.

El objetivo de este enfoque es mejorar la supervivencia global (SG) mediante la reducción del tamaño tumoral que permita un tratamiento quirúrgico más eficaz, con una mayor proporción de resecciones completas

que reducirían el riesgo de recaídas locales y, a la vez, un buen control de la enfermedad a distancia erradicando la enfermedad micrometastásica.

ESTUDIOS DE FASE II

Los primeros estudios fueron desarrollados por Ajani y cols. (1), quienes en su estudio fase II incluyeron a 48 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado potencialmente resecable, a los que se les administraban tres ciclos de quimioterapia preoperatoria basada en etopósido, doxorubicina y cisplatino, y dos ciclos adicionales con el mismo esquema de quimioterapia tras la cirugía; consiguieron que el 85 % de los pacientes fueran intervenidos y en el 77 % de los casos se logró una cirugía radical (CR0).

Estos mismos investigadores realizaron un segundo estudio, utilizando el mismo régimen, pero esta vez administrando dos ciclos de quimioterapia previos a la cirugía y tres posoperatoriamente, con un 100 % de cirugías, de las cuales un 72 % fueron CR0 (2).

Posteriormente, otro estudio de fase II de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado conducido por Rougier (3) se planteaba la administración de quimioterapia previa a la cirugía con 5-fluorouracilo (5-FU) en infusión continua (IC) y cisplatino. El 56 % de los pacientes presentó una respuesta objetiva y en el 60 % de los casos pudieron ser sometidos a una cirugía radical con intención curativa. La mediana de supervivencia a los 3 años fue del 38 %, superior a los controles históricos, y respecto a la tolerancia, este estudio, al igual que en los estudios de fase II anteriormente citados, objetivó que el uso del tratamiento quimioterápico neoadyuvante era bien tolerado y no comportaba un aumento de la morbimortalidad operatoria.

En el estudio de Wilke (4), 34 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado y no resecables estadiificados por laparoscopia recibieron tratamiento quimioterápico neoadyuvante con etopósido, adriamicina y cisplatino. Posteriormente, y después de un *second look* se realizaba la cirugía radical en aquellos pacientes que presentaban una respuesta parcial o completa de la enfermedad. Se administraban dos ciclos más de la misma quimioterapia después de la cirugía. La toxicidad fue aceptable, sin incremento en la morbimortalidad, y se consiguió una mediana de supervivencia de 18 meses con un porcentaje de pacientes vivos a 2 años del 26 %.

Finalmente, un reciente estudio de fase II trató a los pacientes con un triplete con docetaxel, cisplatino y 5-FU en IC (DCF) en adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica localmente avanzado, se les administraban 3 ciclos preoperatoriamente y 3 ciclos tras la cirugía. El objetivo principal del estudio era mejorar la tasa de resecciones completas, y como objetivos secundarios estaban la respuesta, la toxicidad y la supervivencia. Fueron reclutados 43 pacientes, de los cuales 41 llegaron a la cirugía a pesar de documentarse hasta

un 47 % de toxicidades de grado III/IV durante la quimioterapia. En todos los pacientes intervenidos se logró la resección completa CR0. La supervivencia global a 3 años fue del 60 % (5).

Cabe destacar por último que se han desarrollado también estudios con quimiorradioterapia concomitante previa a la cirugía. Roth (6) llevó a cabo un estudio de fase I/II con pacientes diagnosticados de cáncer gástrico localmente avanzado (T3-4, cualquier N o cualquier T, N+), los cuales recibieron 3 ciclos de cisplatino y 5-FU concomitante a la radioterapia. La tasa de resecciones completas fue del 94 %, y la supervivencia libre de enfermedad a 2 y 3 años fue del 57 % y 50 %, respectivamente; el peritoneo fue el lugar más frecuente de recidiva (Tabla I).

ESTUDIOS DE FASE III

Como acabamos de revisar, en relación con los estudios de fase II, dichos estudios han demostrado que la QT puede incrementar la resecabilidad de los pacientes con adenocarcinoma gástrico, incluso en los casos que previamente se consideraban irresecables, con medianas de supervivencia a 2 y 3 años superiores a los controles históricos (1-4).

De la pasada década destacan los resultados de dos importantes estudios de fase III que permitieron realizar un replanteamiento sobre la quimioterapia en el cáncer de estómago localmente avanzado (Tabla II). El estudio MAGIC incluyó 503 pacientes entre 1994 y 2002 con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica potencialmente resecables, los cuales fueron aleatorizados a recibir quimioterapia perioperatoria con epirubicina, cisplatino y 5-FU (ECF) 3 ciclos antes y 3 después de la cirugía, comparado con la cirugía sola (7).

El grupo de pacientes que recibió tratamiento perioperatorio obtuvo una mejor respuesta patológica (ypT1-ypT2) comparada con el grupo de la cirugía sola (51,7 % respecto a 36,8 %); y una tasa de resecciones curativas significativamente superior (79 % vs. 69 %) ($p = 0,02$). El tiempo libre de progresión fue también significativamente superior en el grupo de QT ($p = 0,002$) y respecto a la supervivencia global a 5 años también fue superior en el grupo de QT perioperatoria (36 % vs. 23 %) con un descenso del riesgo de muerte de un 25 %. Además, la quimioterapia no incrementó el índice de complicaciones quirúrgicas y presentó una tolerancia aceptable (7).

Asimismo, el grupo francés ACCORD en su estudio FFCD 9703 (8,9) también publicó las ventajas de la quimioterapia perioperatoria con 5-FU y cisplatino respecto a la cirugía sola, y se obtuvo una ventaja significativa en supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el cáncer de estómago localizado y localmente avanzado resecable. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a 5 años fueron del 34 vs. 19 % y del 38 vs. 24 %, respectivamente, a fa-

TABLA I
ESTUDIOS DE FASE II DE QUIMIOTERAPIA Y QUIMIORRADIOTERAPIA PERIOPERATORIA

Autor	n	Estudio	Esquema de tratamiento	RO	SG y SLP	Cirugía radical (CR0)
Ajani, 1993	48	Fase II (localmente avanzado potencialmente resecable)	EAP (2 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía)	52 %	SG 15,5 meses	77 %
Rougier, 1994	30	Fase II (localmente avanzado no resecable)	CDDP + 5-FU IC (entre 3 y 6 ciclos precirugía)	56 %	SG 16 meses SG 1 año: 67 % SG 2 años: 48 % SG 3 años: 38 %	60 %
Wilke, 1989	34	Fase II (localmente avanzado no resecable)	EAP (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía)	70 %	SG 18 meses SG 2 años: 26 %	50 %
Ferri, 2012	43	Fase II (localmente avanzado resecable)	DCF (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía)	-	SG 3 años: 60 %	95 %
Roth, 2003	19	Fase I/II (localmente avanzado no resecable)	CDDP + 5-FU (2 ciclos precirugía + RT)	50 %	SLP 2 años: 57 % SLP 3 años: 50 %	94 %

CDDP: cisplatino; 5-FU: 5-fluorouracilo; RO: tasa de respuestas objetivas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; EAP: etoposido/adriamicina/cisplatino; DCF: docetaxel/cisplatino/5-FU; RT: radioterapia; CR0: cirugía radical R0.

vor del tratamiento combinado, ambos estadísticamente significativos. También la tasa de resecciones completas fue significativamente superior en el grupo de quimioterapia, pasando del 73 al 84 % de cirugías CR0.

Hasta el momento, parecía que la combinación con ECF o CF como planteamiento peroperatorio no tendría parangón, hasta la publicación del ensayo clínico alemán FLOT-4, cuyos resultados se presentaron como comunicación oral en los congresos de ASCO y ESMO 2017 (10,11). En este ensayo multicéntrico y mononacional, se comparó el régimen MAGIC (7) con un triplete de QT que incluía taxanos, llamado FLOT (5-fluorouracilo, oxaliplatino y docetaxel), en 716 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico (44 %) o de la unión gastroesofágica resecables (Siewert I-II-III, 56 %) (cT2-4/cualquier N o cualquier T/cN+).

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos preoperatorios y 3 posoperatorios de ECF/ECX (360 pacientes) o 4 ciclos preoperatorios y 4 posoperatorios de FLOT (356 pacientes). El 91 % y el 37 % de los pacientes tratados con ECF/ECX y el 90 % y el 46 % de los tratados con FLOT completaron el tratamiento preoperatorio y posoperatorio previsto. Después de una mediana de seguimiento de 43 meses, el esquema FLOT mostró una mejoría impresionante en la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con ECF (30 vs.

18 meses, HR: 0,75; 95 % IC: 0,62-0,91; p = 0,004) y de la mediana de la SG (50 vs. 35 meses, HR: 0,77; 95 % IC: 0,63-0,94; p = 0,012). La SG a 3 años fue del 57 % para FLOT y del 48 % para ECF/ECX (10), y las tasas de SG proyectadas a 5 años fueron del 45 % en el brazo experimental y del 36 % para el ECF/ECX, en fuerte concordancia con los datos previos presentados en el estudio MAGIC (7).

El beneficio del FLOT se mostró en todos los subgrupos analizados, tales como tumores proximales frente a distales, o en comparación con los pobremente diferenciados, incluyendo aquellos con componente de células en anillo de sello, así como en los estadios más precoces (cT1-2), en los cuales el FLOT mostró mayor beneficio en supervivencia que ECF/X. Respecto a la toxicidad, se observaron más casos de náuseas y vómitos de grado 3-4 con ECF/ECX y más casos de neutropenia de grado 3-4 con el esquema FLOT. Finalmente, tampoco hubo un incremento en la morbilidad y mortalidad quirúrgica en el brazo del FLOT (55 % en ambos brazos) (10).

Basándonos en estos resultados, el régimen FLOT puede considerarse el nuevo régimen de quimioterapia estándar para la estrategia perioperatoria de cáncer gástrico resecable, con la clara demostración de que, en este escenario, las antraciclina podrían ser abandonadas definitivamente (12) (Tabla II).

TABLA II
ESTUDIOS DE FASE III DE QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA

Autor	n	Estudio	Esquema de tratamiento	RO	SG y SLP	Cirugía radical (CR0)
Cunningham, 2006 (MAGIC)	503	Fase III (localizado y localmente avanzado resecable)	ECF (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía) vs. cirugía sola	51 %	SG 5 años: 36 vs. 23 % (p = 0,009)	79 vs. 69 % (p = 0,02)
Boige, 2007 Ychou, 2011 (ACCORD)	224	Fase III (localizado y localmente avanzado resecable)	CDDP + 5-FU (2 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía) vs. cirugía sola	87 vs. 74 %	SG 5 años: 38 vs. 24 % (p = 0,02) SLP 5 años: 34 vs. 19 % (p = 0,003)	84 vs. 73 % (p = 0,04)
Al-Batran, 2017 (FLOT)	716	Fase III (localizado y localmente avanzado resecable)	FLOT (4 ciclos precirugía y 4 ciclos poscirugía) vs. ECF/X (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía)	-	SG meses: 50 vs. 35 % (p = 0,012) SLP meses: 30 vs. 18 % (p = 0,004)	84 vs. 73 % (p = 0,04)

CDDP: cisplatino; 5FU: 5-fluorouracilo; cirugía; RO: tasa de respuestas objetivas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; ECF/X: epirubicina/cisplatino/5-FU o xeloda; FLOT: 5-fluorouracilo/folinato/oxaliplatino/docetaxel; CR0: cirugía radical R0.

CONCLUSIONES

En conclusión, las guías de práctica clínica internacional sugieren que los pacientes con cáncer gástrico T1 N0 deben ser tratados directamente con cirugía y administrar tratamiento adyuvante si el estadio patológico lo requiere, mientras que los pacientes con tumores T3-4 ó N+ deben ser tratados dentro de una estrategia perioperatoria (12-14). La elección del tratamiento más apropiado en caso de los T2 está todavía en debate y por el momento es preferible asemejarlo a un T1, aunque algunas de las revisiones más recientes sugieran aquí también el uso de un enfoque perioperatorio.

Se plantea, por tanto, el tratamiento perioperatorio como una sólida alternativa a la cirugía como tratamiento inicial, dado que favorece el control local de la enfermedad, y se objetiva un mayor porcentaje de resecciones completas con intención curativa y una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

El estado general del paciente, la edad y las comorbilidades asociadas ayudarán a decidir el esquema quimioterápico preoperatorio más adecuado entre un triplete libre de antraciclinas, como el esquema FLOT actualmente de elección, un triplete de tipo ECF o un doblete con cisplatino y 5-FU.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Oncología Médica
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi
Carrer de Jacint Verdaguer, 90
08970 Sant Joan Despí, Barcelona
e-mail: ferran.losa@sanitatintegral.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1839-44.
2. Ajani JA, Roth JA, Ryan B, McMurtrey M, Rich TA, Jackson DE, et al. Evaluation of pre-and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastrointestinal junction. *J Clin Oncol* 1997;79:1767-75.
3. Rougier Ph, Mahjoubi M, Lasser Ph, Ducreux M, Oliveira J, Ychou M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma, a phase II trial combined continuous intravenous 5- fluorouracil and bolus cisplatinum. *Eur J Cancer* 1994;30:1269-75.
4. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989;7:1318-26.

5. Ferri LE, Ades S, Alcindor T, Chasen M, Marcus V, Hickeson M, et al. Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for locally advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2012;6:1512-7.
6. Roth AD, Allal AS, Brundler MA, De Peyer R, Mermillod B, Morel P, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: A phase I-II study. *Ann Oncol* 2003;14:110-5.
7. 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.
8. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC ACCORD 07-FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25(18S):4510.
9. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21.
10. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative Chemotherapy With Fluorouracil Plus Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel Versus Fluorouracil or Capecitabine Plus Cisplatin and Epirubicin for Locally Advanced, Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4): A Randomised, Phase 2/3 Trial. *Lancet* 2019; 393:1948-57.
11. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Koop HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological Regression After Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil or Capecitabine in Patients With Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4-AIO): Results From the Phase 2 Part of a Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 2/3 Trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1697-708.
12. Petrillo A, Pompella L, Tirino G, Pappalardo A, Laterza MM, Caterino M, et al. Perioperative Treatment in Resectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers (Basel)* 2019;11:1-21.
13. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;21(Suppl. 5):v38-v49.
14. Network NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf [Accessed on 27 January 2019].