

# Radioquimioterapia adyuvante en cáncer gástrico completamente resecado: experiencia del Instituto Nacional del Cáncer de Chile

NICOLÁS ISA O.<sup>1</sup>, MOISÉS RUSSO N.<sup>2,3</sup>, HERNÁN LÓPEZ V.<sup>4</sup>

## Adjuvant chemoradiotherapy in advanced gastric cancer. Experience in 168 patients

**Background:** Gastric cancer is one of the most lethal tumors in the Chilean population. **Aim:** To report the results of adjuvant chemoradiotherapy in advanced gastric cancer. **Material and Methods:** Review of medical records of patients with locoregionally advanced gastric cancer, subjected to a curative resection and treated with adjuvant chemoradiotherapy. The treatment was based on the INT 0116/SWOG protocol, which includes 5-fluorouracil as a single agent. Patients were followed for a median of 58 months. **Results:** the records of 168 patients (99 men) treated between 2004 and 2011, were reviewed. Median survival was 41 months. Median lapses between surgery and onset of chemo and radiotherapy were 12 and 17 weeks, respectively. Overall three and five years survival was 53 and 41%, respectively. On multivariate analysis the factors associated with a lower survival were an antral location of the tumor, presence of signet ring cells and more than 15 involved lymph nodes. **Conclusions:** Three and five years survival of gastric cancer patients subjected to adjuvant chemoradiotherapy was 53 and 41% respectively. These results are similar to those reported elsewhere.

(Rev Med Chile 2014; 142: 199-203)

**Key words:** Drug therapy; Radiotherapy; Stomach neoplasms.

El cáncer en la región de América Central, Caribe y Sudamérica, es la 2º causa de muerte, en donde el cáncer gástrico (CG) para los hombres y mujeres es el 3º más frecuente y el 3º más mortal. En el caso particular de Chile, el CG para los hombres es el 2º más frecuente y el 1º más mortal, para las mujeres es el 4º más frecuente y el 3º más mortal<sup>1</sup>, su tasa de mortalidad es de 20 personas cada 100.000 habitantes, la cual se ha mantenido estable desde los años 80<sup>2</sup>. El CG tiene una relación hombre/mujer de 2,6:1 y los grupos de edad más afectados son la séptima y octava década, con un promedio de 65 años<sup>2</sup>, es decir afecta a una importante proporción de la población que está aún en etapas activas de la vida. Rara vez es diagnosticado en etapa temprana, ya que sus sín-

tomas son vagos e inespecíficos por lo que lleva a un diagnóstico tardío<sup>2</sup>. El tratamiento estándar es la cirugía, pero los resultados obtenidos son modestos, particularmente cuando hay compromiso de Serosa y/o Linfonodos<sup>2</sup>. En estas situaciones el pronóstico de sobrevida a 5 años con compromiso seroso es de 40% y de 10-47% cuando involucra linfonodos<sup>2</sup>. Los sitios de falla luego de la cirugía de intención curativa son principalmente intra abdominales: sitio de anastomosis, lecho tumoral y linfonodos regionales en 40-65%<sup>3</sup>. El esfuerzo de disminuir estas fallas con más cirugía, extendiendo la linfadenectomía, no se ha traducido en mejoría de los resultados en sobrevida libre de enfermedad, sólo ha incrementado la morbi/mortalidad<sup>4-7</sup>. Dada la magnitud del problema, se han investi-

<sup>1</sup>Unidad de Radioterapia, Instituto Nacional del Cáncer de Chile.

<sup>2</sup>Instituto de Radiomedicina IRAM, Santiago de Chile.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales.

<sup>4</sup>Residente de Medicina Interna, Hospital Barros Luco, Universidad de Chile.

No recibimos apoyo financiero alguno.

Los autores declararon no tener conflictos de intereses.

Recibido el 3 de agosto de 2013, aceptado el 27 de enero de 2014.

Correspondencia a:

Dr- Nicolás Isa Osman  
Paul Claudel 1135, D12A,  
Vitacura, Santiago.  
Teléfono: +569-79768446  
dr\_isa@hotmail.com

gado diversas terapias adyuvantes al tratamiento estándar. Si sabemos que, estudios clínicos clásicos han demostrado, con dosis de 45-50 Gy se puede controlar el 90% de la enfermedad subclínica<sup>8,9</sup>, y esto en teoría aumenta al combinar quimioterapia en dosis radiosensibilizante. No nos es extraño que el uso de Radioquimioterapia adyuvante ha disminuido las fallas locorregionales y mejorado la supervivencia tanto en estudios institucionales chilenas<sup>10</sup> como internacionales<sup>11</sup>, y a la vez comprobado en randomizados multicéntricos internacionales<sup>12,13</sup>, y comprobado en metanálisis<sup>14,15</sup>. Nos pareció de interés investigar los resultados obtenidos con el uso de estas terapias en nuestro centro, tratados con Radioterapia (RT) y Quimioterapia (QT) adyuvante tal como así lo indica el estándar mundial.

## Material y Métodos

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con CG loco-regionalmente avanzados (pT1-4, N0-3, M0), completamente resecaos y que fueron derivados desde diversos centros hospitalarios, de Santiago y Regiones, que cumplieran con la necesidad de recibir tratamiento (serosa comprometida y/o ganglios comprometidos) adyuvante con RT y QT concomitante en base a 5FU (esquema del INT 0116/SWOG) en el Instituto Nacional del Cáncer de Santiago desde agosto de 2004 a diciembre de 2011. Se encontraron a través del registro electrónico de ficha a 168 pacientes, 99 hombres y 69 mujeres respectivamente. Las características de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

La mediana de edad diagnóstica fue de 62 años. El 99% de los pacientes se encontraban ECOG 0-1. El tratamiento consistió en gastrectomía total, subtotal o esófago-gastrectomía con linfadenectomía D1 (14 pacientes, 8%), D2 (153 pacientes, 91%) y D3 (1 paciente, 1%). La QT consistió en un ciclo de 5 FU (425 mg/m<sup>2</sup>/día) y leucovorina (20 mg/m<sup>2</sup>/día) por 5 días que comenzó el día 1 y posterior a esto RTQT 5 FU (400 mg/m<sup>2</sup>/día) y leucovorina (20 mg/m<sup>2</sup>/día) por 4 días durante la primera semana y por 3 días la quinta semana de RT, luego dos ciclos mensuales separados por 1 mes de 5 FU (425 mg/m<sup>2</sup>/día) y leucovorina (20 mg/m<sup>2</sup>/día) por 5 días o solamente RTQT 5 FU (400 mg/m<sup>2</sup>/día) y leucovorina (20 mg/m<sup>2</sup>/día) por 4 días durante la primera semana y por 3 días la quinta semana de

RT. Las dosis se ajustaron según toxicidad, medida por CTCAE v4.03, esta se ejecutó de acuerdo al protocolo INT 0116/SWOG, sus características se adaptaron según criterio del oncólogo médico tratante. Las características de la QT programada y finalmente recibida se adjuntan en la Tabla 2.

La RT consistió en RT conformacional 3D con acelerador de alta energía (6-18MV) con 2-7 campos de tratamiento (mediana de 3), dosis de 45 Gy en 25 fracciones sobre lecho, ganglios regionales y anastomosis. Para los análisis y revisión de ficha de forma retrospectiva, se contó con la autorización del Comité de Ética local del Instituto Nacional del Cáncer.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el

**Tabla 1. Características de los pacientes**

	INC
Edad	
Mediana	62
Rango	(23-77)
Performance status 0-1	99%
Hombres	59%
T	
T1-2	15%
T3	26%
T4	59%
n (+)	
0	20%
1-3	28%
> 4	52%
Tipo de gastrectomía	
Subtotal	27%
Total	70%
Esófago-gastrectomía	3%
Tipo de disección linfática	
D1	8%
D2	91%
D3	1%

**Tabla 2. Características de la quimioterapia**

Ciclos de quimioterapia	Ciclos programados	Ciclos recibidos
1	0%	1%
2	19%	23%
3	3%	19%
4	0%	11%
5	78%	46%

**Tabla 3. Análisis estadístico**

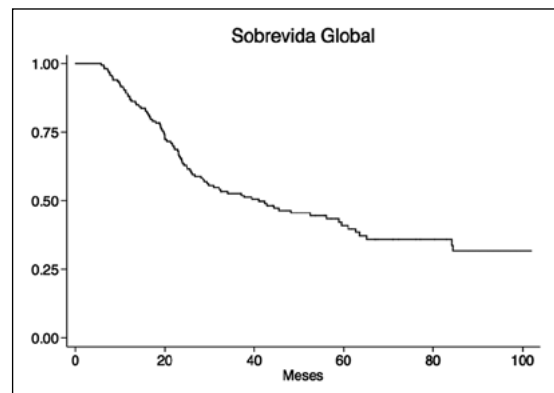
	<b>p univariado</b>	<b>HR</b>	<b>p multivariado</b>	<b>HR</b>
Sexo	0,099			
Tabaco	0,34			
Antro más cuerpo	0,007	2,2	0,002	2,29
Anillo de sello	0,0061	1,75	0,044	1,53
ILV +	0,014	1,91	0,057	1,68
N +	0,0008	1,32		
Cada N +	0,001	1,05		
> 15 Ganglios +	0,001	2,54	0,015	2,11
Estadio patológico AJCC7	0,017	1,62	0,075	1,52

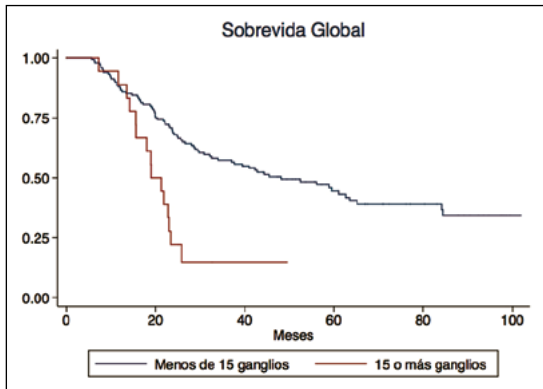
método de Kaplan-Meier, los datos de sobrevida se obtuvieron a partir de los publicados en el Registro Civil de Chile. Comparaciones de sobrevida entre grupos se realizaron mediante el método de log-rank. Comparaciones de características entre grupos se realizaron mediante t-Student o Rank-Sum según fuese apropiado. Exploraciones de factores pronósticos relevantes se realizaron con análisis univariado y multivariado con regresión de Cox. Grupos de riesgo ganglionares se identificaron mediante una partición recursiva de los residuos de Martingale posterior al modelo de riesgos proporcionales de Cox, en donde se buscó un punto de corte significativo que influenciara la sobrevida. Todos los análisis fueron realizados en STATA 12. Los análisis explorados se resumen en la Tabla 3.

## Resultados

Con una mediana de seguimiento de 58 meses (mínimo de 12 meses), la mediana de sobrevida fue de 41 meses. La mediana desde la cirugía al inicio de la QT fue de 12 semanas y a inicio de la RT fue de 17 semanas. La mayor toxicidad durante la RT, medida por el médico oncólogo radioterapeuta tratante, mediante los criterios RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), fue grado 3 en 3,5% de los pacientes, principalmente gastro intestinal. La sobrevida global a 1, 2, 3, 4, 5 años fue de 88%, 64%, 53%, 47% y 41% respectivamente (Figura 1). De los factores explorados que fueron sexo, tabaco, ubicación tumoral, grado histológico, células en anillo de sello, ILV, tipo de cirugía, tipo de

dissección linfática, T, N, estadio AJCC 7, ganglios examinados, ganglios comprometidos, número de ciclos de quimioterapia, semanas desde la cirugía a quimioterapia, semanas desde la cirugía a radioterapia, aquellos estadísticamente significativos, se resumen en la Tabla 3. Al análisis univariado los asociados a mal pronóstico de sobrevida global fueron: ubicación tumoral en antro más cuerpo (p 0,007), presencia de células en anillo de sello (p 0,0061), ILV+ (p 0,014), linfonodos positivos (p 0,0008) con un HR de 1,32 por cada estadio de N que aumenta y un HR de 1,05 por cada ganglio positivo que se encuentre (p 0,001), más de 15 ganglios positivos (p 0,001) y mayor grupo de estadio patológico AJCC7 (p 0,017). En el análisis multivariado, los factores estadísticamente significativos asociados a mal pronóstico de sobrevida global fueron: ubicación tumoral en antro más cuerpo (p 0,002), presencia de células en anillo de sello (p 0,044) y más de 15 ganglios positivos

**Figura 1.** Sobrevida global.



**Figura 2.** Análisis de partición recursiva según número de ganglios comprometidos. Log rank  $p=0,015$  ; HR 2,54.

( $p=0,015$ ). En el análisis de partición recursiva tener menos de 15 ganglios positivos tiene una mediana de supervivencia de 48 meses versus 19 meses al tener más de 15 ganglios positivos (Figura 2).

## Discusión

El tratamiento adyuvante con RTQT en nuestra institución ha mostrado ser efectivo y seguro, dada la baja toxicidad reportada, la cual no influyó en los resultados finales, pese a las 12 semanas de tardanza de inicio de la QT luego de la cirugía o de las 17 semanas de tardanza de inicio de la RT luego de la cirugía, con resultados en supervivencia a 3 y 5 años de 53% y 41% respectivamente, resultados comparables con los del estudio del Intergroup 0116<sup>12</sup> y su última actualización del 2012<sup>13</sup>, con supervivencias a 3 y 5 años de 50% y 41% respectivamente, esto quizás debido a la mejor calidad de cirugía ofrecida, ya que 91% de los pacientes recibieron linfadenectomía D2 versus el estudio Intergroup 0116 en que solamente un 10% de los pacientes recibieron disección D2. En otras palabras, pareciera que es lo mismo realizar una buena cirugía y tratar tardíamente, como en nuestra institución, o realizar una cirugía insuficiente, por no realizar una disección linfática D2, pero recibir una adyuvancia en un tiempo correcto, como en la publicación del Intergroup 0116 y su última actualización<sup>12,13</sup>. Así deberíamos perseguir el ideal en nuestro medio, que sería realizar una gastrectomía con disección linfática D2 y recibir

el tratamiento en un tiempo prudente y así tratar de emular los resultados del estudio observacional de Kim<sup>11</sup> que alcanza una mediana de supervivencia de 57% a 5 años, muy superior a los resultados nuestros y del INT 0116. Esto teóricamente deberíamos evidenciarlo si es que mejoran nuestros tiempos desde la cirugía al tratamiento adyuvante. Además es interesante y sugerente el impacto de tener un tumor que comprometa antro y cuerpo, presencia de células en anillo de sello, 15 o más linfonodos positivos, resultados que no han sido expresados en otras series.

## Referencias

1. World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2008.
2. Guía clínica Cáncer gástrico MINSAL, Chile 2009 (<http://www.minsal.cl/portal/url/item/722233c6b943cd08e04001011f011d5e.pdf>).
3. Gastric cancer NCCN v2.2013 ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)).
4. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996; 347: 995-9.
5. 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.
6. Hartgrink HH, Van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069-77.
7. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1 D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-49.
8. Fletcher GH. Clinical dose-response curve of subclinical aggregates of epithelial cells and its practical application in the management of human cancers. In: Friedman M, editor. *The biological and clinical basis of radiosensitivity*, Springfield: CC Thomas; 1974. p. 485-501.
9. Withers HR, Peters LJ, Taylor JMG. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 353-9.
10. Baeza M, 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. Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 50: 645-50.
11. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant post operative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2005; 63: 1279-85.
  12. 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.
  13. Smalley S, Benedetti J, Haller D, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116:A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327-33.
  14. Valentini V, Cellini F, Minsky B, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of published literature. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92: 176-83.
  15. Dikken J, Jansen E, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM, et al. Impact of the Extent of Surgery and Postoperative Chemoradiotherapy on Recurrence Patterns in Gastric Cancer- *J Clin Oncol* 2010; 28: 2430-6.