

Tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia luego de gastrectomía y disección ganglionar D2 en pacientes con cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú

Adjuvant chemo radiotherapy after gastrectomy and D2 lymphadenectomy in patients with gastric cancer in the National Institute of Cancer, Lima, Peru

Paola Montenegro ^{1a}, Lourdes Flores ^{1a}, Shirley Quintana ^{1a}, Luís Casanova ^{1a}, Eloy Ruíz ^{1b}, Jorge León ^{1a}, Raúl Mantilla ^{1c}

¹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

^a Oncólogo médico, ^b Oncólogo quirúrgico, ^c Bachiller en estadística.

Recibido: 26/09/2012; Aceptado: 07/02/2013

RESUMEN

Introducción: La quimio radioterapia adyuvante es una alternativa de tratamiento especialmente para pacientes con cirugías inferiores a D2. El estudio INT016 estableció la quimio radioterapia adyuvante como el cuidado estándar para adenocarcinoma reseccionado de alto riesgo del estómago en Estados Unidos, sin embargo, se vio obstaculizado por la cirugía sub óptima. Existe controversia acerca de la eficacia de esta terapia adyuvante en pacientes sometidos a linfadenectomía D2. En nuestra institución la linfadenectomía D2 es la cirugía estándar para cáncer gástrico. **Objetivo:** Demostrar que la terapia adyuvante de quimio y radioterapia en pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía y disección ganglionar D2 es efectiva. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con adenocarcinoma gástrico estadio II a IV M0 quienes se sometieron a resección curativa en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú en el periodo 2001 a 2006. El tratamiento estándar en la Institución es la linfadenectomía D2 y quimio radioterapia adyuvante de acuerdo al INT016. Las curvas de supervivencia fueron estimadas con el método Kaplan-Meier y comparadas con la prueba logrank. **Resultados:** 84 pacientes fueron incluidos 60,7% hombres y 39,3% mujeres. La edad media fue 49,5 años. Los estadios patológicos fueron T1-T2 (15,5%), T3-T4 (84,5%), N0-N1 (10,7%), N2-N3 (89,3%). Linfadenectomía D2 fue desarrollada en todos los pacientes. Encontramos una supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 17% y una supervivencia global de 23,9%. Cuando se analiza por subgrupos, la supervivencia global en los grupos N1, N2 y N3 fueron 66,7%, 58,9% y 18,3%, respectivamente y la supervivencia libre de enfermedad fue 100%, 51,9% y 16,3%, respectivamente. **Conclusiones:** La quimio radioterapia adyuvante podría ser una alternativa para disminuir el riesgo de muerte y recaída a tres años principalmente en pacientes con ganglios positivos N1-N2, quienes se sometieron a resección curativa con linfadenectomía D2, pero la recurrencia fue más frecuente en ganglios positivos N3, la quimioterapia en este grupo de pacientes podría ser una alternativa para disminuir la tasa de recaída.

Palabras clave: Cáncer gástrico; Gastrectomía; Quimioterapia; Radioterapia (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Adjuvant chemo radiotherapy is the standard treatment in Western countries in gastric cancer patients submitted to curative resection. INT0116 pivotal trial established adjuvant chemo radiation as the standard care for resected high risk adenocarcinoma of the stomach in US however was hampered by suboptimal surgery. There is controversial data about efficacy of this adjuvant therapy in patients who have undergone D2 lymphadenectomy predominantly. In our hospital D2 lymphadenectomy is standard surgery for gastric cancer. **Objective:** To prove that chemo and radio therapy post gastrectomy and D2 lymphadenectomy in patients' with gastric cancer is effective. **Material and methods:** Retrospective study with gastric adenocarcinoma patients stage II to IV M0 who underwent curative resection at INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas) Lima-Peru between 2001 and 2006. Standard treatment at institution is D2 lymphadenectomy. Chemo radiotherapy according to INT0116 was given like adjuvant therapy. Survival curves were calculated according to Kaplan-Meier method and compared with log-rank test. **Results:** 84 patients were included 60.7% male and 39.3% female. Mean age was 49.5 years old. The pathologic stages were T1-T2 (15.5%), T3-T4 (84.5%), N0-N1 (10.7%), N2-N3 (89.3%). D2 lymphadenectomy was performed in all patients. The 3-year DFS was 17% and 3-year overall survival was 23.9%. However when we analyzed by subgroups the overall survival, was in group N1 (66.7%) and in group N2 (58.9%) and N3 (18.3%) and 3 years DFS by subgroups were N1 (100%), N2 (51.9%) and N3 (16.3%). **Conclusions:** Adjuvant chemo radiotherapy decreased risk of death and relapse to three years mainly in patients with node positive N1-N2, who underwent curative resection with D2 lymphadenectomy, but recurrence was most frequent in N3 node positive, maybe is necessary improve the chemotherapy in this group of patients for decrease the rate of relapse.

Key words: Stomach neoplasms; Gastrectomy; Drug therapy; Radiotherapy (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el cuarto más frecuente a nivel mundial, anualmente se diagnostican un millón de casos nuevos en el mundo, el 70% de estos casos ocurren en países en vías en desarrollo como el Perú.

A pesar de que su incidencia, especialmente en países desarrollados, ha disminuido fundamentalmente debido a la optimización en los procesos de conservación de los alimentos y el tipo de dieta, en nuestro país sigue siendo un grave problema de salud pública.

El tratamiento de esta patología especialmente el manejo adyuvante es controversial en el mundo. En el 2001 se publicó el resultado del estudio INT016 el cual demostró una mejoría significativa en la sobrevida libre de enfermedad con quimio radioterapia adyuvante versus cirugía sola⁽¹⁾. La sobrevida libre de enfermedad a tres años mejoró de 41% a 50% con un incremento de la sobrevida media de 27 a 36 meses, sin embargo este estudio ha sido largamente criticado fundamentalmente debido a que el 90,3% de los pacientes no tuvieron disección D2, lo cual es considerado como cirugía insuficiente y en segundo lugar por que el 17% de los paciente tuvo que discontinuar la terapia debido a la toxicidad.

En el presente estudio se evaluó la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global luego de una cirugía adecuada D2, realizada por cirujanos expertos, y de tratamiento adyuvante con quimio radioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la evaluación retrospectiva de los pacientes con adenocarcinoma gástrico con estadio clínico II a IV sin metástasis (M0) diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2001 a 2006 operados con cirugía radical D2 y que recibieron tratamiento adyuvante completo con fluoruracilo leucovorina asociado a radioterapia por 5 cursos según régimen INT016, usamos la clasificación de la AJCC 6ta edición para la determinación del estadio clínico de la enfermedad.

Se realiza un análisis descriptivo de la información con tablas de distribución de frecuencia y medidas resumen. Diferencias entre categorías de una variable nominal respecto a los valores de una variable numérica se prueban con el test t para muestras independientes, asociaciones entre variables nominales u ordinales se prueba con el test chi cuadrado. Para el análisis de sobrevida global, el tiempo de seguimiento comprende desde la fecha de cirugía hasta la fecha de muerte o último control. Para el análisis de la sobrevida libre de enfermedad, el tiempo de seguimiento comprende desde la fecha de cirugía hasta la fecha de recurrencia o último control (pacientes perdidos de vista con evidencia de enfermedad que no consignan fecha de recurrencia, no se les consideró su fecha de último control y fueron excluidos). Las sobrevidas a 3 años se estimaron usando

el método de Kaplan-Meier, y diferencias entre categorías de un variables respecto a la sobrevida estimada se probaron con el test logrank, si las curvas no se cruzan, caso contrario se uso el test de Breslow. Se consideró un $p < 0,05$ para diferencias o asociaciones significativas.

RESULTADOS

Nosotros evaluamos a 84 pacientes operados, a los cuales se les realizó gastrectomía D2 total o subtotal y que posteriormente recibieron tratamiento adyuvante completo, con quimioterapia en base a fluoruracilo y leucovorina por cinco cursos asociado a radioterapia según régimen INT016.

Encontramos una edad promedio de los pacientes de 49,5 años (rango, 22 a 76 años). Hubo 51 hombres (60,7%) y 33 mujeres (39,3%). Al analizar en TNM patológico encontramos que la mayoría de los pacientes fueron T3 (Tabla 1), correspondiendo de la siguiente manera T1 (2,4%), T2 pacientes (13,1%), T3 (77,4%) y T4 (7,1%). Los estados patológicos de los ganglios linfáticos fueron N0 en 3 pacientes (3,6%), N1 en 6 pacientes (7,1%), N2 en 13 pacientes (15,5%) y N3 en 62 pacientes (73,8%).

Tabla 1. Descripción de pacientes incluidos.

	n	%
Edad		
Media \pm DE / Rango	49,5 \pm 12,0 / [22-76]	
Sexo		
Hombres	51	60,7
Mujeres	33	39,3
T		
T1	2	2,4
T2	11	13,1
T3	65	77,4
T4	6	7,1
N		
N0	3	3,6
N1	6	7,1
N2	13	15,5
N3	62	73,8

El tiempo de sobrevida global mediano fue de 18 meses, la sobrevida global estimada a los 3 años fue 23,9% (Figura 1). Sin embargo al realizar el análisis por subgrupos encontramos diferencias de la misma entre los tumores T1-T2 y T3-T4 como se muestra en la Tabla 2. La sobrevida global estimada para los estadios patológicos T1-T2 y T3-T4 fueron de 44,9% y 18,4% respectivamente (Figura 2). La sobrevida global estimada por subgrupo según el compromiso ganglionar N1, N2 y N3 fueron 66,7%, 58,9% y 18,3% (Figura 3).

La recurrencia de enfermedad fue del 59,5%, siendo mas frecuente a distancia (recurrencia hepática, carcinomatosis, ósea, ovario, pulmón) que loco regional

Figura 1. Curva estimada de sobrevida global.

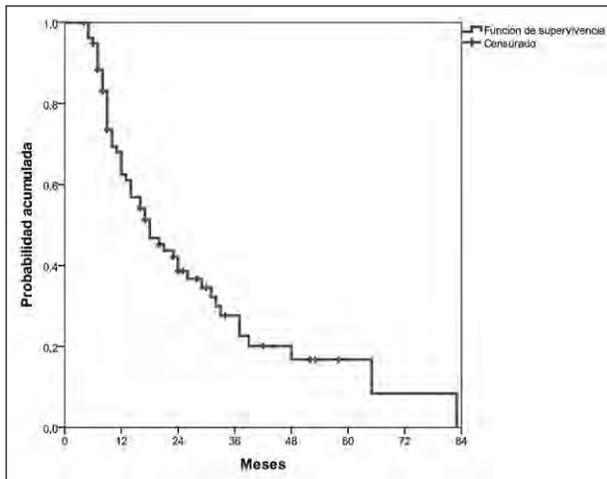


Figura 2. Curva estimada de sobrevida global según T.

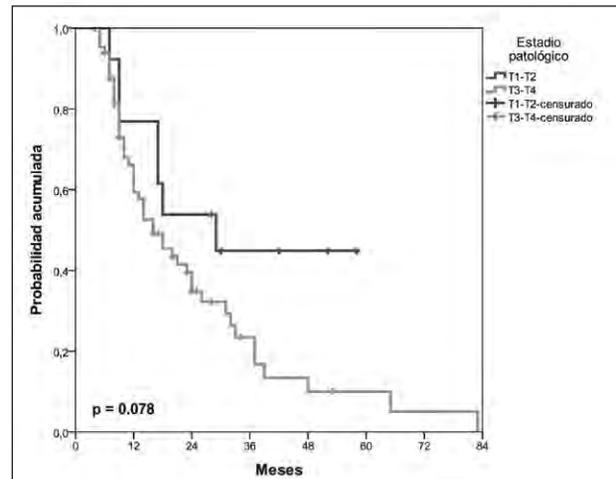


Tabla 2. Sobrevida global estimada por subgrupos.

Sobrevida global a 3 años	%	p
T		
T1-T2	44,9	0,078
T3-T4	18,4	
N		
N0	-	0,172
N1*	66,7	
N2	58,9	
N3	18,3	

* Solo seis pacientes bajo observación.

(Tabla 3). Presentándose con carcinomatosis en 10 pacientes (20%), recurrencia hepática en 9 pacientes (18%), local en 8 pacientes (16%), ósea en 6 pacientes (12%), ganglionar en 5 pacientes (10%), ovario en 2 pacientes (4%), ovario y carcinomatosis en 1 paciente (2%), pulmonar y hepática en 1 paciente (2%), pulmonar en 1 paciente (2%) y no específica en 7 pacientes (14%).

Tabla 3. Recurrencia.

	n	%
Carcinomatosis	10	20
Hígado	9	18
Local	8	16
Óseo	6	12
Ganglionar	5	10
Ovario	2	4
Ovario y carcinomatosis	1	2
Pulmón e hígado	1	2
Pulmón	1	2
No específica	7	14

La sobrevida libre de enfermedad estimada a los 3 años fue 17% (Figura 4). Sin embargo el análisis por subgrupos de la sobrevida libre de enfermedad mostró diferencias según el T y el N siendo para los

Figura 3. Curva estimada de sobrevida global según N.

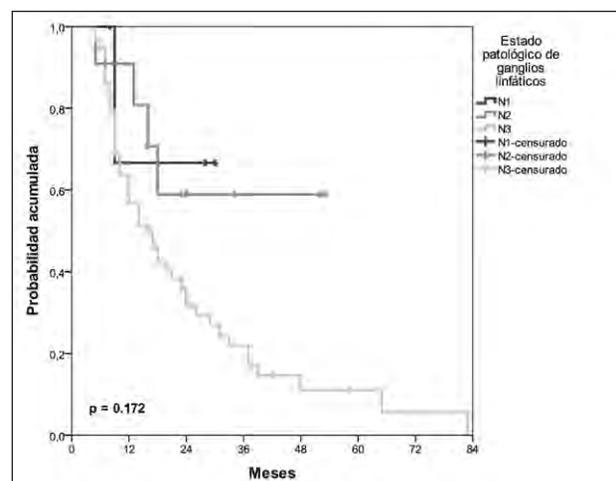
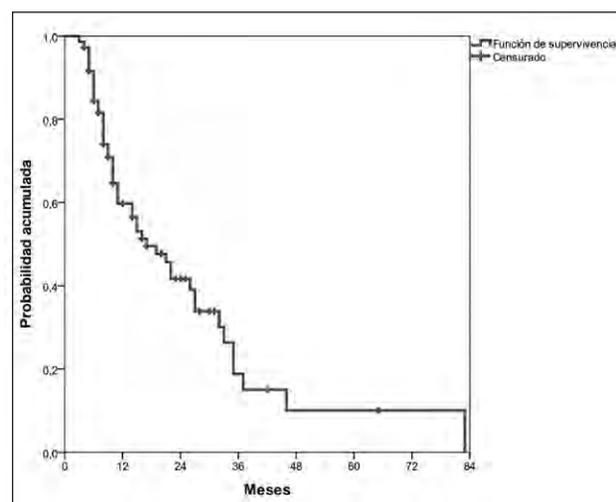


Figura 4. Curva estimada de la sobrevida libre de enfermedad.



estadios patológicos T1-T2 y T3-T4 de 18,2% y 16,6% respectivamente (Figura 5). Asimismo la sobrevida libre de enfermedad según N fue de 100%, 51,9% y 16,3% para N1, N2 y N3 respectivamente (Figura 6). Tabla 4.

Figura 5. Curva estimada de la sobrevida libre de enfermedad según T.

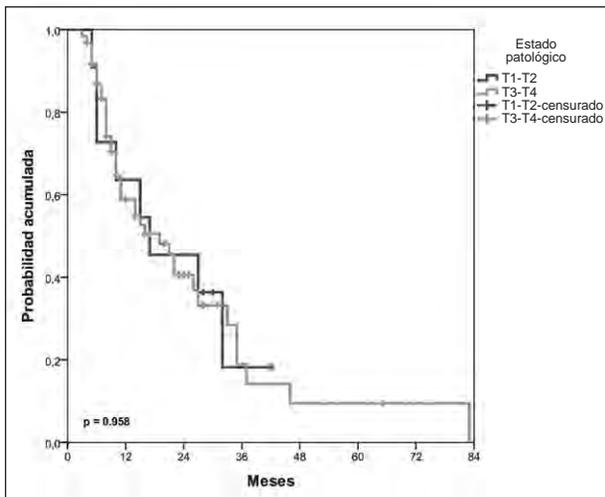


Figura 6. Curva estimada de la sobrevida libre de enfermedad según N.

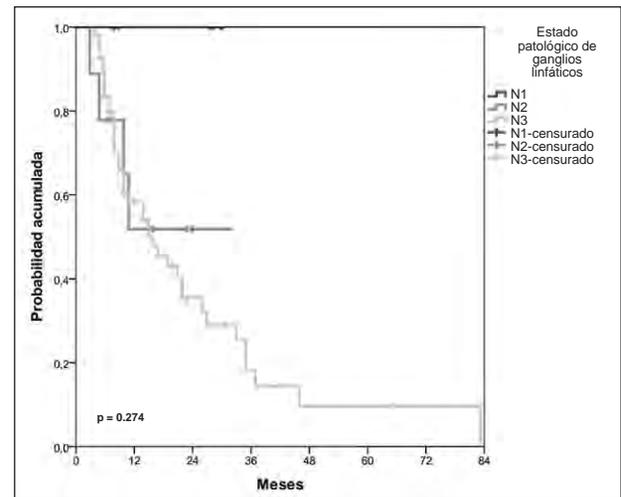


Tabla 4. Sobrevida libre de enfermedad por subgrupos.

Sobrevida libre de enfermedad a 3 años,	%	p
T		
T1-T2	18,2	0,958
T3-T4	16,6	
N		
N0	-	0,274
N1*	100,0	
N2	51,9	
N3	16,3	

* Solo seis pacientes bajo observación.

DISCUSIÓN

El tratamiento adyuvante del cáncer gástrico continúa siendo controversial, 11 años después de la publicación del régimen INT016 con quimioterapia y radioterapia, las críticas y cuestionamientos persisten sin resolverse. El tratamiento adyuvante bimodal con quimio y radioterapia es una alternativa usual de manejo en Estados Unidos, siendo una recomendación categoría uno, sin embargo su uso no está extendido en Europa y Asia ⁽¹⁾.

El rol de la quimio radioterapia luego de una cirugía con disección ganglionar D2 ha sido cuestionada, debido a que el patrón de recurrencia luego de esta cirugía es completamente diferente al presentado luego de cirugías D1 o D0, asimismo este patrón de recurrencia varía dependiendo del tipo histológico, difuso o intestinal, y del compromiso de la pared siendo más frecuente la recurrencia peritoneal en el tipo difuso y en pacientes con invasión de serosa.

En nuestra institución la mayoría de pacientes son sometidos a cirugías D2 y luego enviados a recibir tratamiento adyuvante de acuerdo a su potencial riesgo de recaída, dicha evaluación inicial es realizada por cirugía. Debido a esto es que en nuestro estudio los

pacientes evaluados son en su mayoría pacientes con gran compromiso ganglionar N2 y N3.

Se han publicado algunos estudios en Asia evaluando el rol de la adyuvancia con quimio y radioterapia posterior a cirugías D2, como el de Kim y colaboradores cuyos resultados están de acuerdo con lo observado en el INT016 ofreciendo a los pacientes operados con D2 sobrevida a 5 años de 57,1% con quimio y radioterapia adyuvante versus 51% con cirugía sola y sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 54,5% versus 47,9%, nuevamente a favor de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante. Similares resultados fueron obtenidos en el estudio de Leong y colaboradores que reportó una sobrevida a 3 años de 60,6% y sobrevida libre de enfermedad a 3 años de 54,1% ^(3,4).

En nuestro estudio, cuando se realiza la evaluación global de la sobrevida, nuestros resultados muestran una sobrevida a 3 años de 23,9%, inferior a lo encontrado en el estudio de Kim, Leong y en el INT016, esto podría deberse a que los pacientes incluidos en nuestro estudio son fundamentalmente pacientes con gran compromiso ganglionar y en su mayoría T3 y T4 ^(3,4).

Asimismo la sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue de 17% en nuestro estudio comparado con 48% en el INT016 y 54,5% en el estudio coreano. Sin embargo cuando se realiza esta evaluación de acuerdo al compromiso ganglionar vemos que pacientes con compromiso ganglionar N1-N2 se beneficiaron mucho más que los pacientes con N3 alcanzando resultados comparables a estudios previos.

A pesar de ser un estudio retrospectivo, aporta evidencia acerca del grado de respuesta luego del tratamiento adyuvante con quimio y radioterapia en pacientes con gran compromiso ganglionar y sugiere algunos cuestionamientos acerca de las alternativas disponibles al momento como tratamiento adyuvante.

Es discutible el rol del fluoruracilo sólo asociado a radioterapia como se aplicó en el régimen INT016, especialmente en pacientes con compromiso de serosa, ya que parece ser insuficiente para controlar el riesgo de recurrencia peritoneal o a distancia. En cáncer gástrico avanzado se ha demostrado mejores respuestas con la combinación de dupletas o tripletas de quimioterapia ⁽²⁾, es por esto que potenciar la quimioterapia establecida en el régimen del INT016 parece ser una alternativa razonable, sin embargo falta evidencia para extender esta recomendación.

Se ha planteado potenciar la quimioterapia con una sal de platino como en el estudio ARTIST en el cual se usó una combinación de capecitabina y cisplatino adyuvante asociada a radioterapia, encontrándose beneficios en la sobrevida libre de enfermedad especialmente para pacientes con gran compromiso ganglionar ⁽¹³⁾.

También pudiera ser una alternativa para estos pacientes la administración de quimioterapia sola, la cual ha demostrado tener un discreto beneficio en la adyuvancia de pacientes con cáncer gástrico ^(9, 11, 12).

Asimismo debe discutirse el rol de la radioterapia en los pacientes que presentan gran compromiso de serosa en los cuales se espera una recurrencia fundamentalmente peritoneal.

El enfoque multidisciplinario de los pacientes con cáncer gástrico es la mejor alternativa para nuestros pacientes, permite diseñar una estrategia de manejo consensuada desde el inicio de la terapia, determinando que pacientes se benefician del tratamiento neoadyuvante y quienes de cirugía y luego tratamiento adyuvante complementario así como también nos permite individualizar el tratamiento cuando sea necesario ^(5, 6, 7, 8).

En vista de la evidencia actual se hace imperativa la realización de protocolos de manejo local que permitan evaluar la mejor terapia adyuvante para nuestra población con cáncer gástrico.

BIBLIOGRAFÍA

- 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 gastro esophageal junction](#). N Engl J Med. 2001;345(10):725-30.
- Van Cutsem E, Haller D, Ohtsu A. [The role of chemotherapy in the current treatment of gastric cancer](#). Gastric Cancer. 2002; 5 Suppl. 1:17-22.
- Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. [An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemo radiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach](#). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(5):1279-85.
- Leong CN, Chung HT, Lee KM, Shakespeare TP, Mukherjee RK, Wong LC, et al. [Outcomes of adjuvant chemo radiotherapy after a radical gastrectomy and a D2 node dissection for gastric adenocarcinoma](#). Cancer J. 2008; 14(4):269-75.
- Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, et al. [A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer](#). Ann Surg Oncol. 2001;8(6):519-24.
- Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. [Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma \(RTOG 9904\): quality of combined modality therapy and pathologic response](#). J Clin Oncol. 2006;24(24):3953-8.
- 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. 2005. Abstract 998.
- Ajani JA, Fairweather J, Dumas P, Patt YZ, Pazdur R, Mansfield PF. [Phase II study of Taxol in patients with advanced gastric carcinoma](#). Cancer J Sci Am. 1998; 4(4):269-74.
- Earle CC, Maroun JA. [Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials](#). Eur J Cancer. 1999; 35(7):1059-64.
- Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, et al. [A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil \(ECF\)](#). Ann Oncol. 1994; 5(7):609-16.
- 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 randomized trial. Gastric Cancer Surgical Study Group](#). Lancet 1999; 354(9175):273-7.
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. [Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine](#). N England J Med. 2007; 357(18):1810-20.
- Lee J, Lim do H, 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.

Correspondencia:

Dra. Paola Montenegro Beltrán
E-mail: paolacmb@yahoo.es