



---

## Estudio CROSS para tratamiento cáncer esofágico y de la unión esofago-gástrica: análisis de Sobrevida a 10 años.

Comentario: Dr. Michael Frelinghuysen Vial

Oncólogo Radioterapeuta, Servicio de Radioterapia Oncológica

Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente-Concepción

---

En un estudio prospectivo randomizado multicéntrico se randomizaron 368 pacientes en dos brazos equilibrados y balanceados respecto a factores pronósticos. De ellos 180 pacientes recibieron radioquimioterapia, mientras que 188 sólo recibieron cirugía. Se incluyeron pacientes con carcinomas escamosos/adenocarcinomas del esófago o de la unión gastroesofágica reclutados en 8 instituciones holandesas cT1N1M0 or cT2-3N0-1M0 de acuerdo a la 6ta edición de la clasificación TNM de la Unión por el Control Internacional del Cáncer (UICC). Los criterios de elegibilidad fueron: pacientes <75 años, performance status <2, hasta 10% de baja de peso, ausencia de enfermedad previa, sin tener historia de haber recibido tratamientos con radioterapia o quimioterapia. Los pacientes elegibles fueron randomizadamente asignados (1:1) a radioquimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía o cirugía sola. El protocolo fue revisado y aprobado por el comité revisor institucional. Cabe destacar que alrededor de 80% en ambos grupos eran estadíos cT3, 60% eran N1, 60% eran tumores de esófago distal y alrededor del 20% de los pacientes en ambas ramas eran tumores gastroesofágicos.

La radioquimioterapia neoadyuvante consistió en 5 ciclos de carboplatino e.v. por 5 ciclos AUC (area under the curve) de 2 mg/mL/min y paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) en los días 1, 8, 15, 22 y 29. Concomitantemente se administraron 41.4 Gy mediante radioterapia externa (RTE) conformacional 3D otorgados en 23 fracciones diarias a 1.8 Gy/ fracción, 5 días a la semana, comenzando quimioterapia en el primer día de cada ciclo. La resección quirúrgica fue realizada preferentemente dentro de 4-6 semanas después de completar la radioquimioterapia o prontamente después de la asignación randomizada en el brazo de cirugía sola.

La esofagectomía transtorácica con disección nodal en dos campos fue realizada si el tumor estaba localizado en o sobre la bifurcación traqueal. La esofagectomía transhiatal fue la cirugía de preferencia en tumores gastroesofágicos. Ambas técnicas fueron justificadas para tumores entre ambas zonas anatómicas mencionadas anteriormente. En ambos accesos, los linfonodos alrededor del tronco celíaco fueron disecados. Para la reconstrucción el conducto gástrico con anastomosis cervical fue de preferencia .

Se realizó un análisis de sobrevida a 5 y 10 años <sup>1</sup>. El seguimiento fue terminado el 31 de diciembre del 2018 de tal manera que todos los pacientes tuviesen un mínimo de 10 años de seguimiento. Los pacientes fueron controlados cada 3 meses los primeros 2 años, cada 6 meses hasta completar 5 años y en adelante, solo si consultaban por síntomas. Aquellos pacientes que no acudieron a la consulta ambulatoria, posterior a los 5 años, fueron contactados para proveer datos sobre probables recaídas, segundos primarios o estado de seguimiento reciente, así como estadío de mortalidad, de ser necesario. El análisis fue realizado por intención a tratar. Se calculó la sobrevida en ambos brazos mediante el método de Kaplan – Meier y se compararon en el tiempo, mediante la prueba de Log–Rank.



Se realizó análisis univariable y multivariable proporcional de riesgo para determinar la influencia de determinadas variables en la mortalidad de pacientes de acuerdo a género, edad, performance status, estadio clínico y tratamiento realizado.

De 180 pacientes randomizados a radioquimioterapia neoadyuvante, la mediana de seguimiento fue de 147 meses (rango IQ 134-157). El beneficio absoluto de sobrevida a 10 años fue 13% (38% vs 25%) (HR 0.70; 95% CI, 0.55 to 0.89). El efecto de la radioquimioterapia fue estable en sobrevida hasta al menos 10 años de seguimiento. La radioquimioterapia neoadyuvante redujo el riesgo de muerte de cáncer esofágico (HR 0.60; 95% CI, 0.46 to 0.80). La muerte por otras causas fue similar entre ambos brazos (HR 1.17; 95% CI, 0.68 to 1.99). Si bien hubo un efecto claro en recurrencias locorregionales (HR, 0.40; 95% CI, 0.21 to 0.72) y en recurrencias sincrónicas locorregionales y a distancia (HR, 0.43; 95% CI, 0.26 to 0.72), las recurrencias aisladas a distancias fueron de un 27% para el brazo de radioquimioterapia neoadyuvante y 28 % para el brazo de cirugía sola respectivamente (HR, 0.76; 95% CI, 0.52 to 1.13).

El análisis de interacción entre los tratamientos y los tipos histológicos no demostró diferencias, si bien el efecto en sobrevida a 10 años fue mayor en aquellos pacientes con carcinoma escamoso 46% ( $p < 0.007$ ), respecto a pacientes con adenocarcinoma 36% ( $p = 0.06$ ) cabe destacar que un 25% de los pacientes en ambos brazos correspondían a carcinomas escamosos, mientras que un 75% de los pacientes en ambos grupos correspondían a adenocarcinomas. En la primera publicación del mismo grupo el año 2012 la resección R0 se logró en 148/161 pacientes (92%) en el brazo de radioquimioterapia neoadyuvante + cirugía, mientras que sólo se logró 111/161 (69%) pacientes en el brazo de cirugía sola ( $p < 0.007$ ) y la respuesta patológica completa se logró en 47 pacientes (29%) pertenecientes al brazo de radioquimioterapia neoadyuvante<sup>2</sup>.

Los autores admiten que la prueba utilizada para la interacción estadística utilizada tiene poder limitado para el análisis de subgrupos y por ende no puede excluir algunas diferencias de efectos relativos a diferentes tratamientos respecto a diferentes subgrupos. El reciente estudio fase II/III FLOT4-AIO<sup>3</sup>, demostró que en pacientes con cáncer gástrico o cáncer de la unión, tuvieron mayor sobrevida que aquellos pacientes tratados con fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel (FLOT) perioperatorios, respecto a pacientes tratados con epirubicina, cisplatino y fluorouracilo o capecitabina (ECF o ECX) perioperatorios. El subgrupo de pacientes con cáncer de la unión gastroesofágica tratados con FLOT ( $n = 198$ ) reportó sobrevida de 65% y 39% a 2 y 5 años, respectivamente. Sin embargo, hubo alta toxicidad reportada, incluyendo 51% neutropenia grado 3-4, 10% de diarrea grado 3-4 y 7% de náuseas grado 3-4 (vs 2%, 1% y 1%, respectivamente en estudio CROSS). La respuesta patológica en el primario  $\leq pT1$  fue de 25% (88/356 pacientes) mientras que la respuesta patológica completa nodal ypN0 fue de 49% (174/356 pacientes), alta considerando que 80% de los pacientes en el estudio eran cN+.

A pesar de ser una comparación indirecta debido a diferencias en cuanto a diseño y metodología, los pacientes con cáncer esofágico en su mayoría inferior (58%) y con cáncer de la unión gastroesofágica (22%) que fueron tratados con radioquimioterapia neoadyuvante tuvieron una sobrevida a 2 y 5 años de 65% y 43%<sup>4</sup>, respectivamente. La sobrevida a 10 años en el estudio CROSS fue de 38% y 29%. Los efectos cardiopulmonares atribuibles a la radiación no fueron consignados hasta en más de 50% después de 10 años, tiempo al cual la mortalidad supuestamente hubiese sido mayor.



Se podría concluir que en pacientes con cáncer esofágico, principalmente de esófago distal y de la unión gastroesofágica locorregionalmente avanzado, la radioquimioterapia neoadyuvante en base a carboplatino/paclitaxel asociado a 41.4 Gy inducen un beneficio persistente de la sobrevida global a 10 años de seguimiento. Sería interesante evaluar una comparación randomizada entre el presente esquema (CROSS) vs quimioterapia perioperatoria, así como también evaluar escalación de dosis en radioterapia.

---

#### Referencias:

1. Eyk B, Van Lanschot JB, Maarten CCMH, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: The randomized controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol* 00. 2021. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614>
2. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074-2084, 2012
3. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, 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* 393:1948-1957, 2019
4. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al: Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1090-1098, 2015