

Tratamiento radioterápico en el carcinoma gástrico

M. C. Fernández Fernández, M. Rubio Jiménez, M. Acuña Mora, E. Jurado Martín, F. Barranco Acosta, P. Cabrera Roldán, M. J. Jiménez Torres, E. Montero Perea, J. Pachón Ibáñez, O. Pérez Pirez, B. Quintana Ángel, I. Rincón Pérez, E. Rodríguez García, M. J. Ortiz Gordillo

Servicio: Oncología Radioterápica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

En los Estados Unidos, el cáncer de estómago ocupa el decimocuarto lugar en cuanto a incidencia entre los principales tipos de cáncer. El pronóstico de pacientes con cáncer de estómago depende de la extensión del tumor e incluye tanto la afectación ganglionar como la extensión del tumor directa más allá de la pared gástrica. El grado tumoral también puede suministrar cierta información sobre el pronóstico.

El cáncer de estómago localizado cura en un 50% de los pacientes; sin embargo el diagnóstico en estadios iniciales solo representa el 10-20% de todos los casos diagnosticados¹.

En los pacientes con enfermedad a nivel regional o a distancia, la tasa de supervivencia a los 5 años oscila, entre ningún caso de supervivencia en pacientes con cáncer diseminado, hasta casi el 50% de supervivencia, en pacientes con enfermedad regional resecable. Aún con enfermedad localizada, la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de estómago solo alcanza del 10-15%.

La cirugía representa la forma estándar de terapia con fines curativos. No obstante, continua siendo alta la incidencia de recidiva local y afectación de los ganglios linfáticos regionales, así como la diseminación por vía hematogena o peritoneal. Por lo tanto, se ha evaluado completar el tratamiento quirúrgico con terapia adyuvante.

El tratamiento radioterápico ha sido estudiado con tratamientos randomizados tanto preoperatoria como postoperatoriamente en enfermos resecables. En el estudio randomizado de Zlang y col.² hubo una mejora de la supervivencia con radioterapia preoperatoria (30% vs. 20%, $p=0,0094$). La proporción de pacientes resecados fue más alta en la opción de la radioterapia preoperatoria (89,5%) comparado con cirugía sola (79%), sugiriendo que la radioterapia preoperatoria mejora el control local y supervivencia aunque, más trabajos randomiza-

dos son necesarios para confirmar este resultado.

En el estudio llevado a cabo por British Cancer Stomach Group. 432 pacientes fueron randomizados a ser tratados con cirugía como única opción o recibir radioterapia postoperatoria o quimioterapia³. A los 5 años no se vio mejora en la supervivencia en los pacientes que recibieron radioterapia o quimioterapia postoperatoria comparados con los que fueron solamente operados. Este estudio mostró una reducción significativa en las recidivas locales en el grupo que se trató con radioterapia o quimioterapia postoperatoria (27% con cirugía vs. 10% con radioterapia adyuvante y 19% con quimioterapia adyuvante).

En un estudio piloto de Lowy y col⁴ estudiaron el tratamiento con radioterapia externa más quimioterapia con 5-FU en infusión continua seguido de cirugía en pacientes con carcinoma de estómago resecables. Se vio una respuesta patológica significativa en 63% y una respuesta completa patológica en el 11% de los que recibieron radioquimioterapia. Un 83% de estos pacientes que recibieron radioquimioterapia se les realizó una linfadenectomía D2. Estudios recientes han demostrado también que la inducción con quimioterapia seguida de radioquimioterapia han tenido una mejora del control local que se ha visto en los resultados de la supervivencia^{5, 6, 7}. En el estudio de la RTOG, las respuestas completas fueron en el 26% de los pacientes. Linfadenectomía D2 y resección R0 fueron el 50% y 77% respectivamente⁷. Sin embargo la evaluación del tratamiento radioquimioterápico preoperatorio necesita más estudios randomizados.

En el fase III del ensayo Intergupo (INT-116), 556 pacientes con estadio IB completamente resecado a estadio IV (M0) de adenocarcinoma del estómago y unión gastroesofágica se asignaron aleatoriamente para recibir cirugía sola o cirugía más quimioterapia postoperatoria (5-Fluoruracilo y leucovorin) y radioterapia concurrente con 45 Gy, con un fraccionamiento de 180 cGy día. El tratamiento radioterápico se administró con el segundo ciclo de quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de cinco años, se confirmó un beneficio significativo de la supervivencia de los pacientes que recibieron terapia adyuvante de modalidad combinada⁸.

Correspondencia: Dra. M. C. Fernández Fernández. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. CORREO E. mario40@hotmail.com

Las cuatro razones para aplicación del tratamiento combinado se basan en⁹:

1. Recidiva local: el 60% de los casos con ganglios positivos o extensión del tumor primario a serosa, recidivan en el lecho tumoral, en la anastomosis o en los ganglios linfáticos regionales. En un 20% de los casos constituyen la única recidiva.
2. La radioterapia es capaz de esterilizar la enfermedad locorregional residual.
3. Los casos de resección incompleta pero con pequeño volumen tumoral residual, viven más que los casos resecados o con un importante volumen tumoral residual¹⁰.
4. La quimioterapia basada en 5-FU concomitante con radioterapia, mejora la supervivencia y la paliación en numerosas series de adenocarcinoma gástrico^{10, 11}

Vascularización y drenaje linfático

La vascularización del estómago¹² proviene del tronco celiaco, que nace en la parte anterior de la aorta y se localiza a nivel de la duodécima vértebra dorsal en el 75% de los casos y/o en la primera vértebra lumbar en los 25% restantes, dividiéndose al alcanzar la parte superior del páncreas en tres ramas: 1.^a) arteria coronaria estomacal que vasculariza la parte derecha del estómago, 2.^a) arteria hepática que vasculariza la porción inferior y 3.^a) arteria esplénica, que vasculariza la porción superior de la curvatura mayor y el fundus.

El drenaje linfático acompaña al sistema arterial, drenando la mayoría de los linfáticos al área del tronco celiaco, al hilio esplénico y a los grupos suprapancreáticos, hepáticos portales y áreas gastroduodenales.

Patrones de diseminación

Existen cinco posibles mecanismos de diseminación por un lado la contaminación intraoperatoria, poco frecuente, y siguiendo las vías naturales de diseminación existen otros cuatro mecanismos: extensión directa, vía linfática, vía hematológica y diseminación peritoneal.

1. Extensión directa: puede ocurrir bien dentro del propio estómago o rebasando la pared e invadiendo órganos vecinos (contigüidad)

— Para las lesiones proximales, los órganos y estructuras que pueden estar afectadas se corresponden con las relacionadas a nivel superior y anterior como son: el diafragma izquierdo, la pared anterior abdominal y el hígado izquierdo, mientras que la afectación posterior, afecta a la arteria celiaca, cuerpo de páncreas y pilares diafragmáticos.

— Para el cuerpo del estómago, a nivel anterior, la pared abdominal y el hígado izquierdo; a nivel lateral el ligamento gastroesplénico o el bazo y posteriormente el páncreas; a nivel superior, el ligamento gastrohepático y el epiplón menor; y a nivel inferior el colon transversal, mesocolon y epiplón mayor.

— Para la porción distal del estómago o porción pilórica, las posibles extensiones son: posterior, la cabeza del páncreas y el hilio hepático; a nivel inferior el mesocolon transversal y el colon.

2. La vía linfática lleva al drenaje inicial de los ganglios de la curvatura menor, y después al tronco celiaco con sus tres ramas y por último a los ganglios paraórticos y de la arteria cólica media.

3. Vía hematológica se realiza al hígado por el sistema portal.

4. Diseminación peritoneal: Se da una vez pasada la pared del estómago, masas en cavidad peritoneal, ovario o saco de Douglas

Técnica radioterápica

Inmovilización del paciente y TAC de simulación

El paciente se coloca en decúbito supino con los brazos fuera del área de tratamiento, bien cruzados en el pecho o elevados sobre la cabeza, con un sistema de inmovilización que permite garantizar la mayor reproducibilidad diaria durante el tratamiento mediante cuna alfa, colchón de vacío o similar y referencias cutáneas de proyección con rayos láser a nivel anterior y lateral del paciente. Se realizaran cortes de TAC de 5mm de grosor con un intervalo de igual magnitud desde la mitad de los campos pulmonares hasta L5-S1 después se tatuaran los puntos de referencias anteriormente mencionados y las imágenes obtenidas serán transmitidas directamente al planificador.

Tendencia actual: radioterapia conformada 3d para el cancer gastrico.

Dos grupos independientes, uno australiano liderado por Leong¹³ y otro canadiense liderado por Ringash¹⁴ han publicado en 2005 sendos trabajos donde se optimiza la planificación 3D, con el objeto de disminuir la toxicidad aguda y respetar los órganos críticos.

Se mantiene las recomendaciones del estudio INTO 116⁸: La dosis total es de 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy por fracción, cinco días por semana en 5 semanas.

El GTV (Volumen tumor macroscópico): volumen tumoral macroscópico y adenopatías objetivadas por TAC, RNM, ecoendoscopia, sí están operados lecho tumoral, anastomosis y ganglios linfáticos regionales.

CTV (Volumen blanco clínico):

1. GTV, la totalidad del estómago, parte del colon transversal, duodeno, páncreas, tronco de la vena porta y cúpula diafragmática izquierda. En pacientes operados lecho quirúrgico definidos por la presencia de clips quirúrgicos, anastomosis y regiones ganglionares afectas.

2. Volumen peritoneal: peritoneo situado a la altura del tumor o lecho quirúrgico así como el peritoneo parietal localizado bajo la cicatriz de laparotomía.

3. Volumen ganglionar: Son los ganglios perigástricos, celiacos, hilio esplénico, suprapancreáticos, hilio hepático, pancreatoduodenales y paraórticos a nivel local. En tumores del antro y tercio inferior del estómago no es necesario incluir los ganglios del hilio esplénico. (figuras 1 y 2)

En tumores del cardias y unión gastroesofágica: el CTV incluirá la anastomosis, áreas ganglionares de riesgo así como la porción del esófago inferior torácico y el mediastino posterior. En tumores de cardias se deberá incluir la porción inferior del

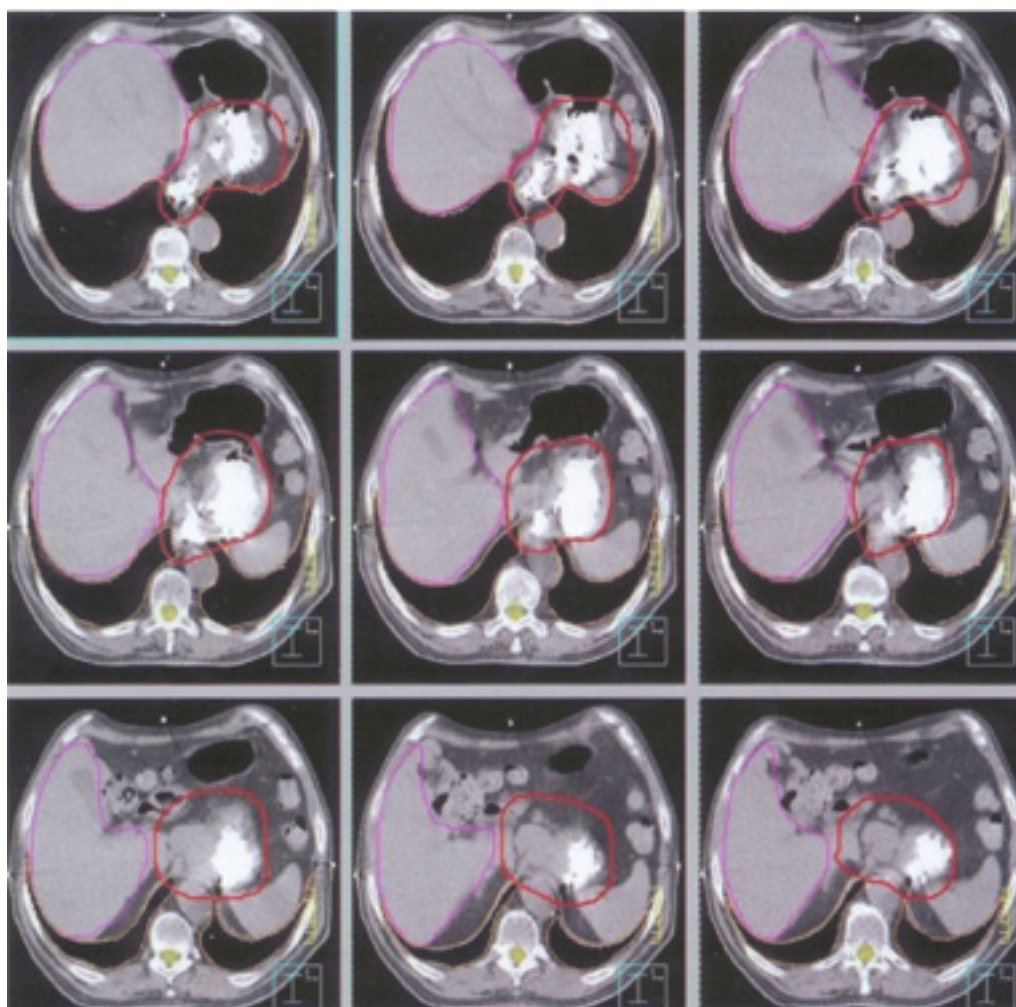


FIGURA 1.— Delimitación de volúmenes de interés en tumores de estómago: CTV I [estómago y áreas ganglionares locorregionales (rojo)]; OR [hígado (rosa), pulmones (naranja), médula espinal (amarillo)]

esófago torácico y el correspondiente mediastino posterior hasta la región subcarínica.

PTV(Volumen blanco de planificación): Se regenera al añadir 1 cm. al CTV, se dará 45 Gy 5 días en semana.

Dosis en órganos de riesgo:

—Medula espinal: La dosis máxima aceptable será de 46 Gy a fin de minimizar el riesgo de mielitis radioinducida.

—Riñones: Al menos las tres cuarta partes de un riñón no mofuncionante no recibirá una dosis igual o superior a 20 Gy

—Hígado: El volumen hepático que reciba una dosis superior a 30 Gy será inferior al 60% del volumen hepático total.

—Intestino delgado. El volumen que reciba dosis iguales o superiores a 45 Gy será menor de un 25% del volumen total.

—Pulmones: El volumen pulmonar que reciba una dosis igual o mayor de 20 Gy deberá ser igual o menor al 35% del volumen de ambos pulmones considerados conjuntamente.

—Esófago: Se debe definir el volumen esofágico en toda su longitud. El volumen que recibe una dosis igual o mayor de 45 Gy será inferior al 40% del volumen esofágico, no superando una dosis máxima de 66 Gy en cualquier punto.

—Corazón: El volumen que reciba una dosis superior a 45 Gy será inferior al 60% del volumen cardíaco total.

Radioterapia paliativa

La radioterapia paliativa pretende la mejoría clínica de los pacientes por remisión sintomática en el volumen de irradiación¹⁵. Las indicaciones de la radioterapia paliativa en relación al estado clínico-sintomático de la enfermedad son:

—Cáncer localmente avanzado (primario o recidivado) con intensa sintomatología locorregional no abordable con otras modalidades terapéuticas

—Cáncer metastásico (visceral u óseo) con clínica local o alto riesgo de sintomatología grave inmediata específica del órgano.

—Cáncer diseminado con enfermedad locorregional incontrolada y sintomática

En el estómago se debe destacar la radioterapia hemostática en tumores muy avanzados localmente, se debe realizar con fraccionamiento lento (150 cGy/día) con dosis total indeterminada (por desconocida) hasta el efecto hemostático duradero (dosis máxima sin superar 45 Gy). También se han descrito repetidamente supervivientes a largo plazo tratados con radioterapia asociada a cirugía y/o quimioterapia en cáncer de muñón gástrico recidivado o secundario y/o progresión ganglionar aislada en tronco celiaco¹⁶.

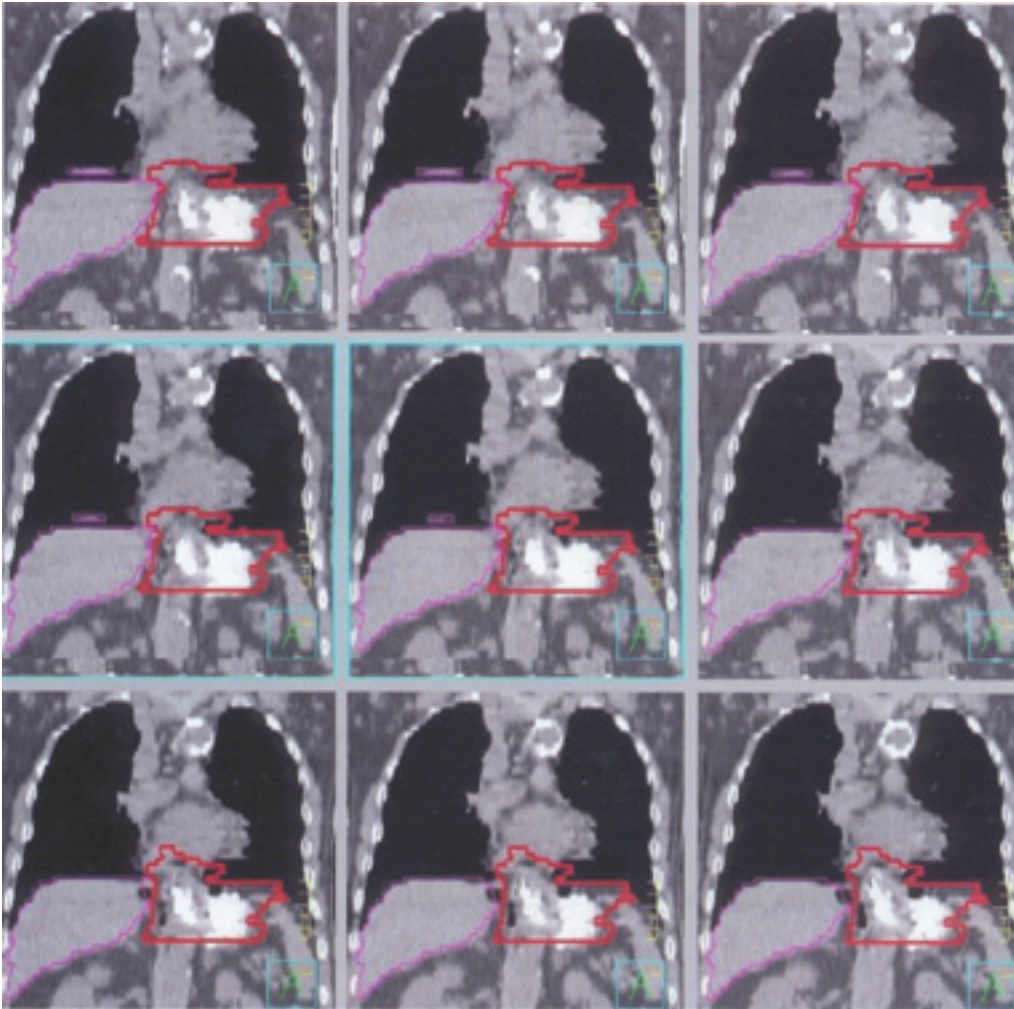


FIGURA 2.— Delimitación de volúmenes de interés en tumores de estómago: CTV [estómago y áreas ganglionares locorreccionales (rojo)]; OR [hígado (rosa)]

La radioterapia externa (45-50 Gy) como simple modalidad de tratamiento en carcinoma de estómago irreseccable esta poco estudiado y no mejora la supervivencia¹⁷. Sin embargo, cuando se usa concomitantemente con 5-FU mejora la supervivencia. Moertel y col compararon 5-FU mas radioterapia y radioterapia como único tratamiento en carcinoma de estómago localmente irreseccable¹⁸. Los pacientes que recibieron la modalidad combinada tuvieron una mejor supervivencia media y supervivencia a los 5 años.

Tratamiento de soporte

—Durante el tratamiento radioterápico el paciente tiene que ser visto al menos una vez en semana, con exploración clínica y analítica.

—Antieméticos se pueden dar de forma profiláctica y cuando se necesiten antidiarreicos y antiácidos.

—Soporte nutricional, si se toma menos de 1500 Kcal., bien de forma oral, enteral y/o intravenosa

—Los niveles de B12, hierro y el calcio tienen que ser monitorizados de forma adecuada sobre todo postoperatoriamente

Conclusiones

1. Resumen de las indicaciones
 - Estadio IA:
 - Cirugía
 - Estadio IB a Estadio IV (Cualquier T, cualquier N, Mo):
 - Cirugía más radioquimioterapia adyuvante
 - Estadio IV: (Cualquier T, cualquier N, M1)
 - Quimioterapia paliativa
 - Radioterapia paliativa.
 - Radioquimioterapia paliativa
2. Volúmenes.
 - CTV: ganglios perigástricos, celiacos, hilio esplénico, suprapancreáticos, hilio hepático, pancreaticoduodenales y paraórticos a nivel local.
 - PTV: Se añade 1 cm. alrededor de todo el CTV.
3. Restricciones de órganos de riesgos:
 - Dosis a medula espinal: No mas del 10% de la medula recibe > 45 Gy
 - No más del 60% del hígado recibe >/ 30 Gy
 - No más del 33% de un riñón recibe >/ 22 Gy
 - No más del 30% del corazón recibe >/ 40 Gy.

4. Energía, y dosis.
 - Energía de fotones > 4 Mv
 - Dosis total 45 Gy
 - Fraccionamiento de 180 cGy día

Bibliografía

1. NCI. <http://www.cancer.gov>
2. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RC. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia- report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934.
3. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach cancer group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in respectable gastric cancer: five-year follow up. *Lancet* 1994; 343: 1309-1312.
4. Lowy AM, Feig BW, Janjan N., Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, Mansfield PF. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for respectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8 (6): 519-524.
5. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, Nivers R, Morris J, Pisters PW. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-1244.
6. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially respectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780.
7. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. 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): 3953-3958.
8. Macdonald JS. Chemoradiotherapy after surgery compare with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
9. Smalley SR, Gun NCI. <http://www.cancer.gov>.
10. Smalley SR, Williamson SK: Radiation and combined modality therapy for cancer of stomach In: Wanebo HJ, editor. *Surgery for gastrointestinal cancer: A multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 363-370
11. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, Buyse M, Pector JC, Gignoux M, Roussel A, Samana G, Michel J, Gerard A. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer: A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of EORTC. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 535-543.
12. Kao G, Whittington R, Coia L. Anatomy of the celiac axis and the superior mesenteric artery and its significance in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 25: 131-143.
13. Leong T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3D Conformal radiotherapy for gastric cancer-results of comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005; 74L3: 301-306.
14. Ringash J, Khaksar SJ, Oza A. Post-operative radiochemotherapy for gastric cancer: adoption and adaptation. *Clin Oncol* 2005; 17: 91-95.
15. Kagan AR. Radiation therapy in palliative cancer management. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and practice of radiation oncology* 2nd ed. Philadelphia JB Lippincott, 1992; 1492-1507.
16. Calvo FA, Martinez-Monge R, Ortiz de Urbina D. Stomach cancer. In: *Clinical radiation Oncology*. Gunderson LL, Tepper JE, Churchill Livingstone Philadelphia, 2000, pp.629-643.
17. Wieland C, Hymmen U. Megavoltage therapy for malignant gastric tumors. *Strahlenther Onkol* 1970; 140: 20-26.
18. Moertel C, Childs D, Reitemeier R. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy for locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-867.