

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Radioquimioterapia neoadyuvante en cáncer gástrico T4 localmente irresecable. Resultados preliminares*

Chemoradiotherapy in patients with non resectable gastric cancer. Report of 10 patients

Drs. RIMSKY ALVAREZ U¹, GINO CASELLI M¹, RODRIGO VILLAGRÁN¹, FELIPE SOLÍS H², HÉCTOR MOLINA Z², RICARDO FUNKE A², MAX SCHORWER B¹, CÉSAR GARCÍA S², RICARDO DURÁN G²

¹Servicio de Cirugía. ²Servicio de Oncología, Hospital Clínico Regional de Concepción

RESUMEN

En el caso de pacientes con cáncer gástrico T4, puede estar indicada la quimiorradioterapia si no es posible la resección de las estructuras infiltradas. Analizamos 10 pacientes con cáncer gástrico irresecable (8 hombres, 2 mujeres) tratados por nosotros en el periodo 2003-2005. Después de la laparotomía exploradora, los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzados e irresecables son tratados con RT-QT concomitante 2 semanas después de la laparotomía. El tratamiento consistió en radioterapia a dosis de 45 Gy en 25 fracciones de 1.8 Gy, 5 veces por semana por 5 semanas sobre estómago y linfáticos regionales, y 5 FU en 1ª y 5ª semana (425mg/m²) o Capecitabina 825 mg/m² diarios, en dos dosis, cada 12 hrs. Un mes después se realiza la segunda laparotomía con resección del estómago y linfadenectomía en casos de remisión total o parcial de la enfermedad. Todos los carcinomas fueron proximales. Nueve pacientes se reintervinieron, un paciente tuvo progresión de la enfermedad. Un paciente fue nuevamente irresecable y ocho fueron sometidos a una gastrectomía total D2. Se logró respuesta patológica completa en tres casos (no había cáncer residual en el estómago ni en los ganglios) y parcial en cinco. Creemos que en cáncer gástrico T4 localmente irresecable la RT-QT seguida de cirugía es una buena alternativa terapéutica.

PALABRAS CLAVE: **Cáncer gástrico, radioquimioterapia neoadyuvante**

SUMMARY

Background: When combined resection of involved organs is not possible in patients with T4 gastric cancer, adjuvant chemoradiotherapy may be indicated. *Aim:* To report the results of chemoradiotherapy in patients with non resectable gastric cancer. *Material and methods:* Prospective analysis of 10 patients with locally advanced, nonresectable gastric cancer (age range 38- 69 years, eight men) treated between 2003 and 2005. After exploratory laparotomy, patients were treated with chemoradiotherapy, which was started 2 weeks after laparotomy. The adjuvant treatment consisted of 45 Gy of radiation at 1.8 Gy per day, given five days per week for five weeks, and 425 mg/m² body surface area (BSA) of 5-fluorouracil in first and fifth week or 825 mg/m² BSA Capecitabine daily, given in two doses approximately 12 hours apart. One month after the completion of chemoradiotherapy, a second-look surgical procedure with removal of gastric tumor

*Recibido el 20 de Septiembre de 2005 y aceptado para publicación el 20 de Marzo de 2006.
e-mail: ralvarezu@udec.cl

by gastrectomy and lymphadenectomy was performed in case of complete/partial remission. *Results:* All carcinomas were proximal. Nine patients underwent surgery and one patient had progressive disease. In one patient, the tumor was again considered non resectable and eight underwent total D2 gastrectomy. We observed a pathologic complete response in three cases and a pathologic partial response in five. *Conclusions:* In patients with localized unresectable T4 gastric carcinoma chemoradiotherapy and then surgery is a promising therapeutic approach.

KEY WORDS: **Gastric cancer, chemoradiotherapy, gastrectomy**

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la única terapia curativa conocida para el cáncer gástrico no metastásico es la gastrectomía realizada por cirujanos experimentados. La cirugía por sí sola no consigue curar todos los casos ya que aún con una operación exitosa, la tasa de supervivencia a los cinco años es aproximadamente del 35%; con quimiorradioterapia adyuvante en pacientes seleccionados, la tasa de supervivencia es del 40%.

La administración de quimioterapia y radioterapia después de una gastrectomía por adenocarcinoma de estómago, prolongaría la sobrevida reduciendo el número de recidivas. Esto ha motivado que muchos investigadores se hayan planteado una serie de tratamientos coadyuvantes al tratamiento quirúrgico con el objetivo de mejorar la supervivencia y reducir el número de recaídas¹.

Los pacientes con cáncer gástrico operable toleran mejor la terapia antes que el estómago haya sido removido. Además, la terapia preoperatoria posiblemente aumente las posibilidades de una operación exitosa, y varios estudios han mostrado que una respuesta a la terapia preoperatoria es una buena predicción del tiempo estimado de sobrevida. La posibilidad de reducir el tamaño tumoral antes de la operación se fundamenta en que si se reduce el estadio del tumor antes de la cirugía, el cáncer se va a comportar como si siempre hubiera estado en una fase más temprana lo que podría ser beneficioso para el paciente.

El presente trabajo tiene por objeto analizar nuestra experiencia inicial en pacientes con cáncer gástrico localmente irreseccable que fueron sometidos a terapia neoadyuvante con radioquimioterapia. Se analizan los criterios de irreseccabilidad y los resultados de la relaparotomía practicada a las 4-6 semanas de terminado el tratamiento neoadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizan 10 pacientes (8 hombres, 10 mujeres) portadores de adenocarcinoma del estómago

intervenidos en el período Septiembre 2003 a Abril 2005 y que después de haber excluido la presencia de carcinomatosis peritoneal y de metástasis a distancia con excepción de las metástasis linfáticas en el nivel III, se comprueba que la invasión a estructuras vecinas es demasiado extensa como para intentar la resección tumoral completa por lo que fueron declarados irreseccables (Tabla 1). En estos pacientes se procede a marcar con clips metálicos la zona del tumor y los sitios donde se encontraron adenomegalias, se realiza una yeyunostomía y se cierra la pared abdominal.

Posteriormente estos pacientes inician un esquema de radioquimioterapia concomitante de acuerdo al siguiente esquema:

- Dosis de 45 Gy en 25 fracciones de 1.8 Gy, 5 veces por semana por 5 semanas sobre estómago y linfáticos regionales.

- 5 FU en bolo EV en 1ª y 5ª semana (425mg/m²) o Capecitabina 825 mg / mt2 diario cada 12 h.

Cirugía luego de 4-6 semanas de terminada la RT/QMT si el TAC de abdomen y pelvis, y la radiografía no muestran signos de metástasis.

RESULTADOS

De los 10 pacientes tratados uno fallece por diseminación tumoral al término del tratamiento con radioquimioterapia sin alcanzar a llegar a la reintervención (caso 7) y otro paciente fue irreseccable por diseminación peritoneal (caso 9). Los otros 8 pacientes fueron resecables y se les practicó una gastrectomía total D2 sin inconvenientes. En 3 pacientes no se encontró tumor en el estómago ni en los ganglios extirpados (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Distintos estudios llevados a cabo en países occidentales demuestran que alrededor del 60% de los pacientes con cáncer gástrico son diagnosticados en estadio III o IV²⁻⁴. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo en estos enfermos, pero alrededor del 80% presentará una recidiva la que generalmente es intraabdominal. El 85%

Tabla 1
CAUSAS DE IRRESECABILIDAD

Casos	Edad	Sexo	Causa de irresecabilidad
1	60	F	Extensión a pilares del diafragma y lóbulo izq. del hígado
2	46	F	Extensión a retroperitoneo y tronco celíaco
3	69	M	Extensión al tronco celíaco
4	38	M	Extensión a pilares del diafragma y esófago
5	57	M	Extensión al retroperitoneo
6	54	M	Extensión a pilares del diafragma, esófago y lig. triangular
7	60	M	Extensión a retroperitoneo y tronco celíaco
8	69	M	Extensión a pilares del diafragma y tronco celíaco
9	61	M	Extensión a pilares del diafragma, esófago y retroperitoneo
10	52	M	Extensión a pilares del diafragma e hilio esplénico

de las recidivas se producen en los 2 primeros años del seguimiento.

Aproximadamente el 60% de los pacientes con ganglios positivos y/o T3-4 recaerán en el lecho quirúrgico, ganglios linfáticos, el peritoneo y el hígado. En un 20% la enfermedad recurrirá solamente en el lecho quirúrgico, ganglios regionales o anastomosis. Sin embargo, 30-50% de los pacientes tendrán metástasis extraabdominales. Esos datos sugieren la necesidad un tratamiento multimodal efectivo para mejorar la supervivencia⁵.

Ocasionalmente los tumores gástricos que sobrepasan la serosa pueden invadir vísceras vecinas (T4). Esto conlleva un peor pronóstico aunque no necesariamente deban considerarse tumores irresecables. Las vísceras adyacentes que más frecuentemente se comprometen por el tumor son: el cuerpo y cola del páncreas, colon y mesocolon transversal y lóbulo hepático izquierdo. Hay que considerar que con frecuencia el estudio histopatológico demuestra ausencia de malignidad en la víscera supuestamente infiltrada por el tumor.

Se debe intentar realizar la gastrectomía junto con la resección total o parcial de la víscera comprometida cuando sea posible, siempre que no aumente demasiado el riesgo operatorio ya que este tipo de intervenciones no siempre se pueden considerar como cirugía curativa.

Recientemente algunos autores han comunicado buenos resultados mediante la utilización de quimioterapia preoperatoria en casos seleccionados de tumores que presentan enfermedad localmente muy avanzada. En estos casos puede estar indicado posponer cualquier tipo de intento de resección para una segunda intervención (2 ó 3 meses después), tras haber aplicado 2 ó 3 ciclos de quimioterapia combinada. Los resultados que se han publicado con esta pauta de tratamiento indican una reducción importante de la masa tumoral, permitiendo en muchas ocasiones realizar una extirpación tumoral completa desde el punto de vista histológico, aunque la supervivencia de los pacientes no suele sobrepasar los 2 años⁶.

Diversos esquemas de QT han demostrado

Tabla 2
HALLAZGOS PATOLÓGICOS

Casos	Edad	Sexo	Prof. de invasión	Metástasis ganglionar	Tamaño tumoral
1	60	F	Subserosa	Si	7 cm
2	46	F	Serosa	Si	6,5 cm
3	69	M	Submucosa	No	4 cm
4	38	M	Sin tumor	No	Sin tumor
5	57	M	Subserosa	No	10 cm
6	54	M	Sin tumor	No	Sin tumor
7	60	M	No se opera	—	—
8	69	M	Subserosa	Si	10 cm
9	61	M	Irresecable	—	—
10	52	M	Sin tumor	No	Sin tumor

actividad en pacientes con cánceres gástricos localmente avanzados e irresecables en la primera laparotomía. La tasa de respuestas oscila entre 47-80% y la supervivencia entre 12-18 meses. En el estudio de Wilke un 40% de los pacientes reseca- dos se encontraban libres de enfermedad con una mediana de seguimiento de 20 meses⁷, y en el estudio de Rougier el 38% de los pacientes estaban vivos y sin recaída a los 3 años⁸.

En la poliquimioterapia neoadyuvante habría que diferenciar tres situaciones distintas: pacientes con tumor potencialmente resecable, paciente con tumor avanzado localmente, con resección probablemente incompleta, y pacientes con tumor avanzado, irresecable en el momento de la exploración quirúrgica. En el primer grupo, los resultados no muestran un papel claro; la tasa de resecabilidad, de sobrevida son similares, la remisión histológica completa es rara, la respuesta objetiva es difícil de evaluar, por la dificultad en la medición de masas tumorales con la imagenología actual. En el segundo grupo, lo único importante es que la sobrevida a 24 meses sería mejor que en los pacientes operados sin terapia neoadyuvante, pero esta diferencia solamente es válida para aquellos pacientes que mostraron buena respuesta a la quimioterapia y con resección completa del tumor postquimioterapia. Por último, en el tercer grupo, no se ha confirmado mejoría en su pronóstico, lo que se podría hacer es un concepto rescate, en el sentido de indicar la quimioterapia y después indicar un segundo intento quirúrgico.

Tratamiento quimio-radioterápico

Estudios biológicos y clínicos han demostrado que la quimioterapia puede aumentar el efecto de la RT cuando las dos modalidades se utilizan concurrentemente, actuando como radiosensibilizadores⁹. La mayoría de los estudios llevados a cabo en esta patología utilizan el 5-FU (5-fluoruracilo) asociado a RT. Pues bien, tanto en los estudios no randomizados^{10,11} como en los randomizados el tratamiento adyuvante (quimio-radioterapia) parece aumentar la supervivencia y el control local en pacientes de alto riesgo (T3, ganglios linfáticos positivos o borde quirúrgico positivo), y aunque estos datos no permiten extraer conclusiones definitivas, sí parecen sugerir que puede ser de valor como tratamiento adyuvante¹².

En el caso de cánceres irresecables, residuales o recidivados ensayos randomizados han demostrado que la asociación de RT y Quimioterapia (generalmente con 5-FU) mejora la supervivencia de forma significativa frente al tratamiento RT

de forma exclusiva (13 meses versus 6 meses)^{13,14}.

Nosotros iniciamos este protocolo de radioquimioterapia para los pacientes con adenocarcinoma gástrico irresecable el año 2003 y hasta el momento estamos satisfechos con los resultados ya que se pudo reseca el estómago en ocho de los diez pacientes (80%) y en 3 de estos casos la radioquimioterapia logró hacer desaparecer el tumor.

Con respecto a los pacientes reseca- dos en la primera laparotomía actualmente indicamos adyuvancia con quimioradioterapia en los siguientes casos:

1. R0 (T3+ y N+)
2. R1

En este último grupo de aproximadamente 60 pacientes reseca- dos sin neoadyuvancia aún no tenemos resultados de sobrevida por el corto período de seguimiento.

REFERENCIAS

1. John S. Mac Donald, Stephen R. Smalley, Jacqueline Benedetti. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
2. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592.
3. Siewert JR, Bötcher K, Roder JR, Busch R, Her- manek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-1018.
4. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van de Velde CJH, for the Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-914.
5. Hervas A, Morera R, Montero A. Impacto clínico de la radioquimioterapia en tumores gástricos. *Oncología* 2004; 27(6): 376-379.
6. Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ, Busch R, Feussner H, Dittler HJ, *et al.* Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma: feasibility, response and outcome after complete resection. *Br J Surg* 1995; 82: 1248-1252.
7. Wilke H, Preusser P, Fink U. Preoperative chemotherapy in locally advanced and non resectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318-1326.
8. Rougier Ph, Majhoubi M, Lasser Ph. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a phase II trial with combined continuous intravenous 5 Fluoruracil and bolus cisplatin. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1263-1269.

9. Lawrence TS, Maybaum J. Fluoropyrimidines as Radiation Sensitizers. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3: 20-28.
10. Caudry M, Escarmant P, Maire JP, Demeaux H, Guichard F, Azaloux H. Radiotherapy of Gastric Cancer with a three field combination: Feasibility, Tolerance, and Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1821-1827.
11. Slot A, Meerwarldt JH, Van Putten WL, Treurniet-Donker AD. Adjuvant postoperative radiotherapy for gastric carcinoma with poor prognostic signs. *Radiotherapy and Oncology* 1989; 16: 269-274.
12. Minsky BD. The role of Radiation Therapy in Gastric Cancer. *Seminars in Oncology* 1996; 23: 390-396.
13. Allum WH, Hallisey MT, Ward LC, Hockey MS for the British Stomach Cancer Group. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable Gastric Cancer. Interim report. *Br J Cancer* 1989; 60: 739-744.
14. Hallisey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. For the British Stomach Cancer Group. The Second British Stomach Cancer Group Trial of Adjuvant Radiotherapy or Chemotherapy in resectable Gastric Cancer: five year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-1312.