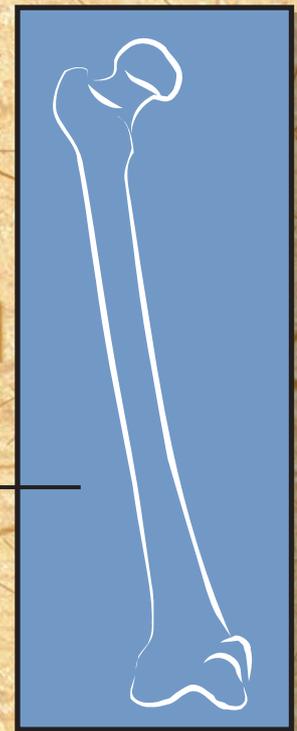
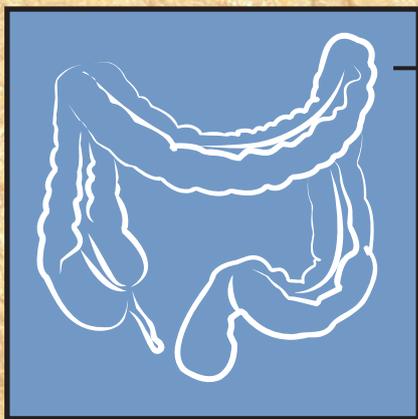
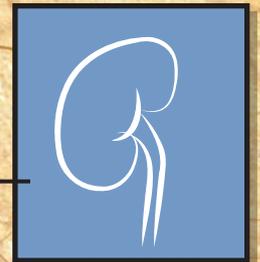
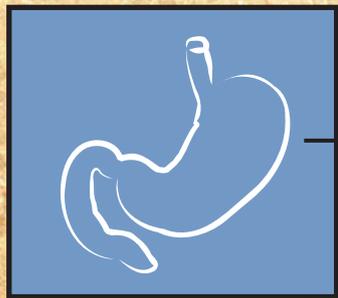
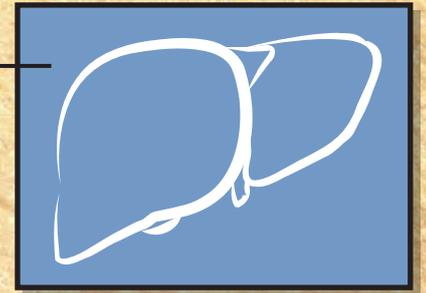
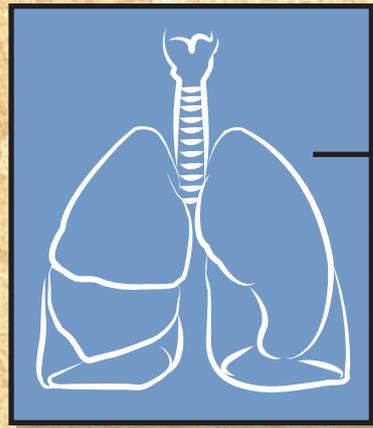


Manual práctico de
ONCOLOGÍA
RADIOTERÁPICA



PRÓLOGO



La publicación de las *Guías Prácticas de Oncología Radioterápica* es una muestra más de la actividad científica de los socios de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).

Desde siempre, nuestra Sociedad ha mostrado gran interés por mantener una actividad docente de calidad y colaborar de esta manera a la formación continuada de sus socios, y el ejemplo más relevante de ello es la Escuela Española de Oncología Radioterápica.

Otra muestra de esta manifestación científica desde SEOR es la publicación, a lo largo de estos años, de numerosos libros de Oncología cuyos autores, miembros de esta entidad, han plasmado en su contenido el alto nivel científico de la oncología radioterápica española.

Las *Guías Prácticas de Oncología Radioterápica* responden a la necesidad de que los especialistas que dedican sus esfuerzos al tratamiento del cáncer dispongan de una referencia práctica en el estudio y el tratamiento de este.

Asimismo, los especialistas en Oncología Radioterápica y los MIR, en particular, encontrarán aquí de forma clara, directa y sencilla cómo guiarse ante un paciente con un proceso oncológico.

Quiero dar las gracias a todos los autores, a los responsables de cada capítulo y, sobre todo, a los coordinadores de toda la obra, trabajo ingente llevado a cabo por los doctores Ángel Montero y Margarita Martín.

Os animo a todos a seguir en esta línea de colaboración y actividad científica y clínica, pues es la manera de mostrar nuestro afán de superación para beneficio de los pacientes.

Alfredo Ramos Aguerri
Madrid, 7 de octubre de 2013

INTRODUCCIÓN



La oncología radioterápica nunca ha sido una especialidad fácil. Además de la amplitud de la disciplina y de las distintas técnicas que abarca, nos enfrentamos día a día con los continuos avances tecnológicos. Sin embargo, la orientación clínica de los pacientes y el conocimiento de la evolución natural de los tumores siguen siendo los pilares básicos de nuestro trabajo. La Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), en su intento constante de avanzar en el tratamiento del cáncer, se planteó la elaboración de estas guías clínicas que ahora presentamos. El objetivo fundamental es compilar y presentar, de forma clara y sencilla, la evidencia científica existente hasta la actualidad con respecto al papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Considerábamos necesario un manual así, breve y de consulta rápida, por su gran utilidad tanto para médicos residentes, que se enfrentan por primera vez con pacientes oncológicos, como para especialistas, que fácilmente encontrarán referencias para intentar esclarecer las dudas que surgen en la práctica diaria. Pero también lo encontrarán útil distintos especialistas que colaboran estrechamente con nosotros en el tratamiento multidisciplinar de los pacientes.

Cada capítulo está organizado de forma similar: una pequeña introducción con aspectos generales relevantes en cada tumor, histología, presentación clínica, pruebas necesarias para la correcta estadificación, clasificación TNM, tratamientos por estadio, técnica de irradiación (volumen a irradiar, dosis, órganos de riesgo), efectos secundarios de los tratamientos y manejo de los mismos. En cada capítulo se hace referencia a los estudios más representativos y sus conclusiones. También se han incluido algoritmos de diagnóstico y tratamiento, que ofrecen una visión global del manejo de los pacientes.

Se han recogido las localizaciones tumorales más habituales, sin olvidarnos de los pacientes oligometastásicos, presentes cada vez con más frecuencia en nuestras consultas debido a la mayor sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas, y que las nuevas tecnologías permiten tratar de forma más radical con escasas secuelas.

No hace falta decir que este manual no puede suplir en manera alguna la experiencia y el buen criterio médico. Cada paciente es único y merece un manejo personalizado. Lo que aquí se expone son guías de tratamiento y recomendaciones basadas en la evidencia clínica. Se sugieren dosis de tratamiento y dosis limitantes en órganos de riesgo, pero es responsabilidad de cada profesional decidir cuál es el mejor tratamiento para un paciente concreto.

Han sido muchos los autores encargados de la elaboración de estas guías. Queremos aquí agradecer expresamente su enorme esfuerzo y dedicación, completamente altruistas, especialmente en estos momentos en los que la inestabilidad laboral y la ausencia de reconocimiento de nuestro esfuerzo por parte de las administraciones, es la norma. A pesar de las dificultades, en España seguimos contando con excelentes profesionales, enormemente motivados y con gran capacidad de trabajo tanto para la asistencia clínica como para la investigación y la docencia. Este manual es un claro ejemplo de ello.

Margarita Martín Martín
Ángel Montero Luis
Coordinadores

ÍNDICE DE AUTORES



COORDINADORES

M. Algara López	A. Gómez Caamaño	M. T. Murillo González
L. Arribas Alpuente	I. Herruzo Cabrera	L. A. Pérez Romasanta
M. D. Badal Iranzo	J. López Torrecilla	M. C. Rubio Rodríguez
F. Casquero Ocio	J. A. Medina Carmona	
L. Cerezo Padellano	A. Montero Luis	

AUTORES

M. Altabas González	R. Cabrera	E. Fernández-Lizarbe
L. Arbea	F. A. Calvo Manuel	I. Fortes de la Torre
M. Arenas Prat	J. A. Carceller Vidal	C. de la Fuente Alonso
F. Arias de la Vega	R. Carmona Vigo	M. I. García Berrocal
L. Arribas Alpuente	F. Casquero Ocio	S. García Cabezas
G. Asín Felipe	L. Cerezo Padellano	L. García Jiménez
J. M. Azcoaga Blasco	M. L. Chust Vicente	J. Giralt López de Sagredo
M. D. Badal Iranzo	S. Comas Antón	A. Gómez Caamaño
N. Bascón Santaló	J. Contreras Martínez	J. Gómez Millán Barrachina
J. Begara de la Fuente	S. Córdoba Largo	E. González Patiño
B. Belinchón Olmeda	F. Couñago Lorenzo	H. González Suárez
S. Benavente Norza	J. A. Díaz González	M. R. Guerrero Tejada
P. Caballero Guerra	M. Errasti Viader	O. Hernando Requejo
M. ^a A. Cabeza Rodríguez	A. Escribano Uzcudun	R. Hernanz de Lucas

I. Herruzo Cabrera	R. Morera	M. Rodríguez Liñán
A. Hervás Morón	V. M. Muñoz Garzón	I. Rodríguez Rodríguez
P. Lara Jiménez	M. Murillo González	M. ^a C. Rubio Rodríguez
M. Lloret Sáez-Bravo	I. Nieto Regueira	A. Ruiz Alonso
Y. Lupiáñez Pérez	V. Ochagavia Galilea	J. Salinas Ramos
M. Macià i Garau	A. Palacios Eito	S. Sancho García
R. Magallón de Sebastián	J. R. Pastor Peidro	G. Sancho Pardo
A. Mañas Rueda	M. C. Peña Sánchez	J. Serrano Andreu
M. Márquez García Salazar	M. D. de las Peñas Cabrera	A. Sotoca Ruiz
M. Martín Martín	G. Pérez Pérez	M. D. Toledo Serrano
F. J. Martínez Arcelus	J. F. Pérez-Regadera Gómez	M. I. Tovar Martín
M. Martínez Carrillo	L. A. Pérez Romasanta	V. Valentín Maganto
E. Martínez López	E. Puertas Calvo	M. C. Vallejo Ocaña
J. A. Medina Carmona	I. Ramírez	S. Villà Freixa
A. Menéndez López	A. Ramos Trujillo	E. Villafranca Iturre
A. Montero Luis	A. Reig Castillejo	A. Villanueva Álvarez
F. Moreno Sala	M. Rico Osés	

SUMARIO



CABEZA Y CUELLO

Cáncer de laringe e hipofaringe	11
<i>M. Altabas González, S. Benavente Norza, J. Giralt López de Sagredo</i>	
Cáncer de nasofaringe	18
<i>M. D. Toledo Serrano, J. Gómez Millán Barrachina, Y. Lupiáñez Pérez, J. A. Medina Carmona</i>	
Cáncer orofaríngeo	25
<i>J. Contreras Martínez, A. Ramos Trujillo</i>	
Cáncer de la cavidad oral	32
<i>A. Ruiz Alonso, M. C. Peña Sánchez, J. F. Pérez-Regadera Gómez</i>	
Tumores de los senos paranasales	41
<i>F. Arias de la Vega, G. Asín Felipe, M. C. Vallejo Ocaña</i>	
Tumores de las glándulas salivales	47
<i>A. Hervás Morón, M. C. Vallejo Ocaña, L. Cerezo Padellano</i>	
Metástasis ganglionares cervicales de origen desconocido	53
<i>M. Martínez Carrillo, M. I. Tovar Martín, M. R. Guerrero Tejada</i>	
Cáncer de tiroides	58
<i>M. Lloret Sáez-Bravo, R. Carmona Vígo, P. Lara Jiménez</i>	

APARATO DIGESTIVO

Cáncer de esófago	65
<i>I. Rodríguez Rodríguez, B. Belinchón Olmeda, A. Sotoca Ruiz</i>	
Cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica	75
<i>A. Palacios Eito, S. García Cabezas, M. Rodríguez Liñán</i>	
Cáncer de páncreas	84
<i>J. A. Díaz González, L. Arbea</i>	
Colangiocarcinoma	94
<i>A. Hervás Morón, E. Fernández-Lizarbe, R. Morera</i>	

Hepatocarcinoma	101
<i>M.^a C. Rubio Rodríguez</i>	
Metástasis hepáticas	110
<i>M.^a C. Rubio Rodríguez, O. Hernando Requejo</i>	
Cáncer de recto	117
<i>J. Serrano Andreu, F. A. Calvo Manuel</i>	
Cáncer de canal anal	130
<i>L. Cerezo Padellano, M. Martín Martín</i>	
LINFOMAS Y MIELOMAS	
Linfoma de Hodgkin	142
<i>I. Herruzo Cabrera, A. Villanueva Álvarez, I. Fortes de la Torre, S. Sancho García, L. García Jiménez</i>	
Linfoma no Hodgkin	153
<i>A. Villanueva Álvarez, I. Fortes de la Torre, I. Herruzo Cabrera, S. Sancho García, L. García Jiménez</i>	
Plasmocitoma y mieloma múltiple	161
<i>I. Herruzo Cabrera, A. Villanueva Álvarez, I. Fortes de la Torre, L. García Jiménez</i>	
MAMA	
Introducción	168
Carcinoma <i>in situ</i> de mama	172
<i>F. J. Martínez Arcelus, J. Salinas Ramos, J. A. Carceller Vidal</i>	
Cáncer de mama precoz	176
<i>M. Arenas Prat, M. D. De las Peñas Cabrera, F. Moreno Sala</i>	
Carcinoma de mama avanzado	180
<i>C. de la Fuente Alonso, A. Montero Luis</i>	
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	
Sarcomas de partes blandas y sarcomas óseos	185
<i>L. A. Pérez Romasanta, J. R. Pastor Peidro, F. Casquero Ocio</i>	
OLIGOMETÁSTASIS	
Oligometástasis	200
<i>M.^a C. Rubio Rodríguez, O. Hernando Requejo</i>	
PIEL Y TUMORES BENIGNOS	
Carcinoma epidermoide y carcinoma de células basales	208
<i>R. Hernanz de Lucas, A. Montero Luis, E. Fernández-Lizarbe, P. Caballero Guerra</i>	
Melanoma cutáneo	213
<i>E. Fernández Lizarbe, P. Caballero Guerra, A. Montero Luis, R. Hernanz de Lucas</i>	
Otros tumores cutáneos: sarcoma de Kaposi, carcinoma de células de Merkel y metástasis cutáneas	218
<i>P. Caballero Guerra, E. Fernández-Lizarbe, R. Hernanz de Lucas, A. Montero Luis</i>	
Radioterapia en enfermedades benignas	227
<i>A. Montero Luis, R. Hernanz de Lucas, P. Caballero Guerra, E. Fernández-Lizarbe</i>	

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Gliomas de alto grado	231
<i>E. Martínez López, M. Rico Osés, M. Errasti Viader</i>	
Gliomas de bajo grado en adultos	236
<i>V. M. Muñoz Garzón, V. Ochagavía Galilea, I. Nieto Regueira</i>	
Tumores del tronco cerebral	240
<i>F. Casquero Ocio</i>	
Meningiomas	243
<i>J. Begara de la Fuente</i>	
Ependimomas	248
<i>S. Villà Freixa, S. Comas Antón, G. Pérez Pérez</i>	
Meduloblastoma del adulto	251
<i>M. D. Badal Iranzo</i>	
Tumores de la hipófisis	257
<i>R. Magallón de Sebastián, M. I. García Berrocal</i>	
Craneofaringiomas	261
<i>M. Macià i Garau</i>	
Tumores espinales primarios	264
<i>I. Ramírez, R. Cabrera, P. Lara Jiménez</i>	
Schwannoma vestibular	269
<i>L. Arribas Alpuente, A. Menéndez López, M. L. Chust Vicente</i>	
Malformaciones arteriovenosas	273
<i>M. I. García Berrocal, R. Magallón de Sebastián</i>	
Linfoma cerebral primario	277
<i>M. C. Rubio Rodríguez</i>	

TRATAMIENTOS PALIATIVOS

Compresión medular oncológica	282
<i>M. Murillo González, V. Valentín Maganto</i>	
Metástasis óseas	285
<i>M. Murillo González, V. Valentín Maganto</i>	
Síndrome de vena cava superior	288
<i>M. Murillo González, V. Valentín Maganto</i>	
Metástasis cerebrales	290
<i>M. Murillo González, V. Valentín Maganto</i>	
Sangrado	292
<i>M. Murillo González, V. Valentín Maganto</i>	
Bibliografía recomendada. Tratamientos paliativos	294

TUMORES GINECOLÓGICOS

Carcinoma de cérvix	296
<i>F. Casquero Ocio, A. Reig Castillejo, J. F. Pérez-Regadera Gómez, M. Márquez García Salazar</i>	

Cáncer de endometrio	304
<i>N. Bascón Santaló, E. González Patiño, S. Sancho García, J. M. Azcoaga Blasco</i>	

Cáncer de vulva y vagina	315
<i>S. Córdoba Largo, H. González Suárez, I. Rodríguez Rodríguez</i>	

TUMORES PEDIÁTRICOS

Tumores del sistema nervioso central	326
<i>M. D. Badal Irazo</i>	

Sarcoma de Ewing	341
<i>J. Giralt López de Sagredo</i>	

Linfoma de Hodgkin	343
<i>I. Rodríguez Rodríguez, A. Escribano Uzcudun, A. Mañas Rueda</i>	

Tumor de Wilms. Nefroblastoma	348
<i>F. Casquero Ocio</i>	

Neuroblastoma	352
<i>M. D. Badal Irazo</i>	

Retinoblastoma	357
<i>J. Giralt López de Sagredo</i>	

Sarcomas de partes blandas: rhabdomyosarcoma	358
<i>J. Giralt López de Sagredo</i>	

TUMORES TORÁCICOS

Carcinoma no microcítico de pulmón	361
<i>E. Puertas Calvo, A. Gómez Caamaño</i>	

Carcinoma microcítico de pulmón	372
<i>M. Martín Martín</i>	

Mesotelioma	380
<i>F. Couñago Lorenzo</i>	

Timoma	388
<i>E. Puertas Calvo</i>	

TUMORES UROLÓGICOS

Cáncer de próstata	394
<i>J. R. Pastor Peidro, E. Villafranca Iturre</i>	

Cáncer de vejiga	408
<i>M.^a A. Cabeza Rodríguez</i>	

Radioterapia en el tratamiento del cáncer renal	416
<i>A. Montero Luis, M.^a C. Rubio Rodríguez</i>	

Cáncer de pene	419
<i>G. Sancho Pardo</i>	

Cáncer testicular: seminoma	423
<i>G. Sancho Pardo</i>	



CABEZA Y CUELLO



CÁNCER DE LARINGE E HIPOFARINGE

M. Altabas González, S. Benavente Norza, J. Giralt López de Sagredo

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de la Vall d'Hebron. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe es una de las neoplasias más frecuentes de cabeza y cuello. Durante el año 2012, se diagnosticaron a unos 12.360 adultos (9.840 varones y 2.520 mujeres) en Estados Unidos, provocando unas 3.650 muertes (2.880 varones y 770 mujeres). Mientras que el cáncer de hipofaringe tiene una incidencia bastante menor, siendo la estimación de su diagnóstico en unos 2.400 adultos (1.700 varones y 700 mujeres) para el año 2012 en Estados Unidos.

En ambas neoplasias los factores de riesgo más importantes son el tabaco y el consumo de alcohol, que unidos tienen un poder sinérgico. El virus del papiloma humano no parece tener un gran impacto en el cáncer de laringe, sí en el de hipofaringe. Otros factores menos significativos para ambas neoplasias son: la exposición a productos químicos, el reflujo gastroesofágico, un sistema inmunológico debilitado, algunos síndromes genéticos (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita) y una alimentación deficiente.

La histopatología tumoral mayoritaria en las neoplasias de laringe e hipofaringe es el carcinoma epidermoide. El siguiente grupo son los adenocarcinomas. Aunque muy raramente, también se pueden desarrollar en esta zona sarcomas y linfomas.

En el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, en especial en el de laringe, están implicados los genes supresores p53, p16, p21, p27, y la amplificación/sobreexpresión de los oncogenes: ERBB1, ciclina D1, c-myc, int-2, hst-1, bcl-1, ras, etc., sin haberse concretado el papel y la relevancia definitiva de cada uno de ellos en el desarrollo de este tumor.

DIAGNÓSTICO

La base del diagnóstico es el examen físico, siendo la exploración clave la laringofibroscofia. No hay método de *screening* en estas patologías.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) de cabeza y cuello son las pruebas de imagen para la estadificación localregional.

La tomografía por emisión de positrones (TEP-TC) tiene dos papeles en esta patología: la detección de metástasis a distancia en estadios localmente avanzados y la ayuda en la delimitación de volúmenes blanco.

CLASIFICACIÓN

La variación más significativa en la estadificación de los tumores de laringe e hipofaringe en la 7.^a edición del *AJCC Cancer Staging Manual*, respecto a la edición previa, es la subdivisión del T4 en T4a y T4b. Implicando una nueva estratificación del estadio IV en estadio IVA (enfermedad resecable), estadio IVB (irresecable) y estadio IVC (metastásica).

TNM en cáncer de laringe e hipofaringe

TUMOR PRIMARIO (T)	
Tx	No puede evaluarse el tumor primario
T0	No hay recomendación de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>

Laringe: nivel supraglótico	
T1	Tumor limitado a una sublocalización de la supraglotis con movilidad normal de la cuerda vocal
T2	Tumor que invade la mucosa de más de una sublocalización del nivel supraglótico, glótico o extraglótico (base de lengua, vallécula, pared interna seno piriforme) sin fijación de las cuerdas vocales
T3	Tumor limitado a laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión de región retrocricóidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico y/o pericondrio interno del cartílago tiroides
T4a	Tumor que invade a través del cartílago tiroides y/o invade estructuras extralaringeas (tráquea, partes blandas del cuello incluyendo musculatura extrínseca profunda de la lengua, músculos infrahioideos, glándula tiroides o esófago)
T4b	Tumor que invade el espacio prevertebral y/o estructuras mediastínicas y/o envuelve a la arteria carótida

Se consideran sublocalizaciones: las bandas ventriculares, los aritenoides, la epiglotis suprahioidea, la epiglotis infrahioidea y los pliegues aritenoepiglóticos

Laringe: nivel glótico	
T1	Tumor limitado a la cuerda vocal, pudiendo afectar las comisuras anterior o posterior, con movilidad normal de la cuerda vocal
T1a	Tumor limitado a una cuerda vocal
T1b	Tumor que afecta ambas cuerdas vocales
T2	Tumor que se extiende a supraglotis y/o a subglotis, y/o con afectación de movilidad de la cuerda vocal (sin fijación)
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal, y/o invasión del espacio paraglótico y/o del pericondrio interno del cartílago tiroides
T4a	Tumor que invade a través del cartílago tiroides y/o invade tejidos extralaringeos (tráquea, partes blandas del cuello incluyendo musculatura extrínseca profunda de la lengua, músculos infrahioideos, glándula tiroides o esófago)
T4b	Tumor que invade el espacio prevertebral y/o estructuras mediastínicas y/o envuelve a la arteria carótida

Laringe: nivel subglótico	
T1	Tumor limitado a la subglotis
T2	Tumor que se extiende a cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o afectada (sin fijación)
T3	Tumor limitado a laringe con fijación de cuerda(s) vocal(es)
T4a	Tumor que invade cartílagos cricoides o tiroides y/o invade tejidos extralaringeos (tráquea, partes blandas del cuello incluyendo musculatura extrínseca profunda de la lengua, músculos infrahioideos, glándula tiroides o esófago)
T4b	Tumor que invade el espacio prevertebral y/o estructuras mediastínicas y/o envuelve a la arteria carótida

Hipofaringe	
T1	Tumor limitado a una sublocalización de la hipofaringe y/o de 2 cm o menos en su diámetro mayor
T2	Tumor que invade más de una sublocalización de la hipofaringe o un espacio adyacente y/o de más de 2 cm, pero no más de 4 cm en su diámetro mayor, sin fijación de la hemilaringe
T3	El tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor, o con fijación de la hemilaringe o extensión al esófago
T4a	Tumor que invade los cartílagos cricoides o tiroideos, el hueso hioides, la glándula tiroidea, o los tejidos blandos del compartimento central (que incluyen: músculos fusiformes prelaríngeos y grasa subcutánea)
T4b	Tumor que invade la fascia prevertebral, afecta estructuras mediastínicas y/o envuelve a la arteria carótida
Se consideran sublocalizaciones: la unión faringoesofágica (área postcricoides), el seno piriforme y la pared faríngea posterior	

ADENOPATÍAS REGIONALES (N)	
Nx	No puede evaluarse la presencia de ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de ganglios linfáticos regionales metastásicos
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su diámetro mayor
N2	Metástasis única en un solo ganglio linfático homolateral mayor de 3 cm, hasta un máximo de 6 cm en su diámetro mayor o metástasis ganglionares múltiples de hasta 6 cm en su diámetro mayor <ul style="list-style-type: none"> – N2a: metástasis única en un solo ganglio linfático homolateral mayor de 3 cm, hasta un máximo de 6 cm en su diámetro mayor – N2b: metástasis ganglionares homolaterales múltiples, hasta 6 cm de diámetro mayor – N2c: metástasis bilaterales o contralaterales, hasta 6 cm de diámetro mayor
N3	Metástasis en un ganglio linfático, mayor de 6 cm en su mayor dimensión
Las metástasis de nivel VII se consideran metástasis de ganglio linfático regional	

MESTÁTASIS A DISTANCIA (M)	
Mx	No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

TRATAMIENTO

El tratamiento se decide en función de la resecabilidad del tumor.

En tumores resecables los tratamientos principales son la cirugía y la radioterapia, teniendo la quimioterapia un papel menor. En el tratamiento se debe intentar conservar la fonación y la deglución, evitando la laringectomía total. Esta cirugía radical sigue estando indicada como primera opción si el tumor atraviesa el cartílago o la base de la lengua está infiltrada de forma masiva. En caso contrario, se puede optar por un tratamiento preservador de la laringe (1), siendo de elección la radioquimioterapia radical (2) y, como alternativa, la quimioterapia de inducción (3). Según la estadificación y la localización se podrá optar por una cirugía conservadora seguida de radioterapia o radioquimioterapia.

El fármaco de elección en la radioquimioterapia radical es el cisplatino; y en caso de desestimarse este fármaco, podemos administrar cetuximab (4) o la combinación de carboplatino/5-FU. En la radioquimioterapia adyuvante, el cisplatino es también la mejor opción (5).

En inducción, la combinación de elección es el docetaxel/cisplatino/5-FU (3,6).

También hay que considerar el estado general y mental del paciente, su edad y esperanza de vida, que en tumores no resecables ayudarán en la decisión sobre la intención del tratamiento: radical o paliativo.

Cáncer de laringe

Cáncer glótico

Carcinomas *in situ*: resección quirúrgica endoscópica *versus* radioterapia.

Estadios iniciales (T1-T2 y T3 seleccionados): radioterapia radical *versus* cirugía conservadora seguida de radioterapia adyuvante si hay factores de mal pronóstico. En caso de enfermedad ganglionar extracapsular con quimioterapia concomitante (5) (nivel de recomendación 1); si los márgenes están afectados plantear cirugía *versus* radioterapia o radioquimioterapia a partir de T2. Con otros factores de riesgo: pT3, pT4, N2, N3, permeación perineural o invasión vascular, estaría indicada la radioterapia postoperatoria y habría que valorar quimioterapia concomitante, individualizando cada caso.

En el tratamiento conservador en estadios T3, la primera opción terapéutica sería la radioquimioterapia concomitante (2) (nivel de recomendación 1), y en la valoración de respuesta, en caso de tumor residual o enfermedad ganglionar, está indicada la cirugía de rescate y la disección cervical ganglionar. La quimioterapia de inducción es una opción en pacientes con gran volumen tumoral para intentar la preservación de la laringe (nivel de recomendación 3). Como opción secundaria, quedaría la cirugía con vaciamiento ipsi o bilateral, dependiendo del estadio N, y según los factores de riesgo anatomopatológicos se plantearía la adyuvancia, como en los estadios iniciales.

En estadios T4a, la indicación inicial sería la laringectomía total con tiroidectomía, que dependiendo del estadio ganglionar se acompañaría de disección cervical unilateral o bilateral. En estos pacientes, según los factores de riesgo, se debe plantear radioterapia *versus* radioquimioterapia adyuvantes. En determinados pacientes se podría plantear el seguimiento sin tratamiento adyuvante (sin factores de riesgo: carcinomas papilares o verrucosos, márgenes negativos, pN0, sin invasión vascular ni permeación perineural, y con un volumen tumoral extralaringeo pequeño o extensión subglótica inferior a 1 cm).

En pacientes con T4a, que declinan la cirugía amputadora, se tratarían como los T3.

Paciente con estadios T4b, N+ no resecables, o no aptos para cirugía, serían candidatos, según el estado general (PS, ECOG, Karnofsky), a tratamientos radicales *versus* tratamiento y cuidados paliativos. Como tratamiento radical se puede optar por radioquimioterapia o quimioterapia de inducción (6).

Todas las recomendaciones previas tienen un nivel de recomendación 2A excepto en las que se indica otra categoría.

Cáncer supraglótico y subglótico

Las opciones de tratamiento por estadio TNM son prácticamente las mismas que en el cáncer glótico, con las siguientes diferencias:

- *Estadios iniciales* (T1-T2 y T3 seleccionados, N1): se añade como primera opción la radioquimioterapia radical (nivel de recomendación 1), y como opción a valorar la quimioterapia de inducción (nivel de recomendación 3).
- *En estadios T3, N0-3*, que requieren laringectomía total, se añade la opción de la quimioterapia de inducción (nivel de recomendación 3).

Cáncer de hipofaringe

Estadios iniciales se pueden tratar mediante radioterapia o cirugía conservadora seguida de adyuvancia, según factores de riesgo, con las mismas indicaciones que en el cáncer de laringe.

La quimioterapia de inducción en el tratamiento conservador de hipofaringe tiene un nivel de recomendación 2A.

En estadios T4a, la cirugía sería la primera opción. La radioquimioterapia concomitante y la quimioterapia de inducción tienen un nivel de recomendación 3.

En tumores no resecables las indicaciones terapéuticas son iguales a las del cáncer de laringe.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Sistemas de inmovilización y recomendaciones para la simulación

La inmovilización se basa en la fijación de la cabeza y el cuello, y en el desplazamiento caudal de los hombros. Se utilizan:

- Soportes de cabeza y cuello: fijos/prefabricados o moldeables.
- Máscaras faciales o facio-cérvico-troncales: termoplásticas (más comunes) o moldeadas al vacío.
- Tensores de hombros o tablas de soporte con sistema de retracción de hombros.

Se recomienda una buena alineación de la línea media de la cabeza, cuello y tronco; la extensión del cuello; y el máximo de desplazamiento caudal de los hombros para evitar entradas de campos de irradiación a través de los mismos. Las marcas de referencia se deben situar en una zona plana de la máscara y que estén en contacto con la piel.

Volumen blanco clínico y volumen blanco de planificación

En estadios iniciales (T1-T2) de:

- *Cáncer glótico*: se debe incluir en el volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) la zona laríngea que se engloba entre el límite superior del cartílago tiroides y el límite inferior del cartílago cricoides. En cN0 no es necesaria la irradiación ganglionar profiláctica.
- *Cáncer subglótico*: el CTV comprende desde el límite inferior del cartílago tiroides hasta la tráquea (incluyendo una porción variable de la misma según la proximidad del tumor primario). La irradiación ganglionar profiláctica en cN0 incluirá los niveles II, III, IV y VI.
- *Cáncer supraglótico*: el CTV abarca la supraglotis, incluyendo estructuras adyacentes según la localización del tumor primario: en la epiglotis (base de la lengua y pared faríngea lateral), en el repliegue aritenopiglotico (espacio paraglótico), y en el ventrículo (glotis, espacio paraglótico, cartílago tiroides y membrana cricotiroides). El CTV ganglionar profiláctico debe incluir los niveles II, III y IV bilaterales.
- *Cáncer de hipofaringe*: se engloban en el CTV los senos piriformes y las paredes faríngeas desde el límite inferior de la nasofaringe hasta 2 cm por debajo del límite inferior del cricoides, y la hemilaringe ipsilateral. La irradiación ganglionar profiláctica en cN0 debe abarcar las áreas II, III, IV y retrofaríngeas bilaterales.

En estadios avanzados el CTV del tumor primario debe incluir su volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV) con un margen entre 0,5 y 2 cm, teniendo en cuenta las barreras anatómicas. El CTV ganglionar de la N+ debe abarcar su GTV con un margen entre 1 y 2 cm, según el tamaño (< o > a 3 cm).

En la radioterapia postoperatoria, en el CTV del tumor primario, se incluye el GTV previo con un margen entre 1,0 y 2,0 cm (teniendo en cuenta las barreras anatómicas), el resto del lecho quirúrgico y el traqueostoma. El CTV ganglionar de la N+ debe abarcar su GTV previo, con un margen entre 1,0 y 2,0 cm, según el tamaño y la presencia de invasión extracapsular.

El CTV ganglionar profiláctico, en estadios avanzados y en postoperatorios, comprenderá las áreas ganglionares correspondientes según el TNM del tumor y su localización (Tabla 1).

El volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV) debe incluir el CTV correspondiente añadiendo un margen entre 0,3 y 0,5 cm, dependiendo de las características en la inmovilización y reproducibilidad de cada centro.

Tabla 1. Áreas ganglionares que se deben incluir en el CTV ganglionar profiláctico en estadios avanzados y postoperatorios en cáncer de laringe

Estadio	Lado ipsilateral	Lado contralateral
N0-N1	II, III, IV	II, III, IV
N2a-N2b	II, III, IV, V	II, III, IV, V
N2c	Según la afectación en cada lado del cuello	
N3	Ib, II, III, IV, V	II, III, IV

En tumores que afectan la subglotis se debe añadir el nivel ganglionar VI

Dosis en el volumen blanco de planificación

Radioterapia

En tratamiento con radioterapia exclusiva con intención radical:

- En carcinoma *in situ* de glotis: 60-66 Gy a 2-2,25 Gy/fracción.
- En T1N0 de cáncer glótico: 63-66 Gy a 2-2,25 Gy/fracción.
- En T1-2N0 de cáncer supra y subglótico: 66-70 Gy a 2 Gy/fracción.
- En el resto de estadios de cáncer de laringe e hipofaringe, en tumor y adenopatías afectadas:
 - Fraccionamiento convencional: 66-74 Gy a 2 Gy/fracción en 7 semanas.
 - Fraccionamiento alterado (7):
 - Seis sesiones por semanas: 66-74 Gy a 2 Gy/fracción en 6 semanas.
 - Hiperfraccionamiento acelerado: 72 Gy en 6 semanas (1,8 Gy/fracción en volumen inicial: enfermedad macro y microscópica; con doble sesión diaria en volumen tumoral de 1,5 Gy/fracción durante los últimos 12 días).
 - Hiperfraccionamiento: 79,2-81,6 Gy a 1,2 Gy/fracción/doble sesión diaria, 7 semanas.
 - Sobredosis concomitante: 66-72 Gy a 2,2-2,4 Gy/fracción en 6 semanas.

Volumen ganglionar cervical profiláctico: 44-64 Gy a 1,6-2 Gy/fracción.

Radioquimioterapia

En el tratamiento con radioquimioterapia con intención radical:

- En tumor primario y adenopatías afectadas: 70 Gy a 2 Gy/fracción.
- En volumen ganglionar cervical se utilizan las mismas dosis que en radioterapia exclusiva.

Tratamiento adyuvante

En tratamiento adyuvante, el intervalo entre cirugía y radioterapia debería ser inferior a las 6 semanas.

- La dosis en el lecho quirúrgico del tumor primario y en el área ganglionar afectada: 60-66 Gy a 2 Gy/fracción, según la presencia de factores de riesgo.
- La dosis en el volumen de enfermedad microscópica no varía: 44-64 Gy (1,6-2 Gy/fracción).

Órganos de riesgo y dosis limitantes

- *Laringe*: dosis media de la laringe no afectada < 40-45 Gy y dosis máxima < 63 Gy.
- *Musculatura constrictora faríngea*: dosis media < 60 Gy, si es posible < 50 Gy.
- *Esófago*: dosis media < 34 Gy, evitar dosis > 50 Gy, dosis máxima puntual < 66 Gy.
- *Cavidad oral*: dosis media < 45 Gy.
- *Parótidas*: dosis media de ambas parótidas < 25 Gy o en una de ellas < 20 Gy.
- *Mandíbula*: dosis máxima < 70 Gy, intentar < 60 Gy.
- *Médula espinal*: dosis media < 45 Gy, dosis máxima puntual < 50 Gy.
- *Tronco cerebral*: dosis media < 54 Gy y dosis máxima puntual < 59 Gy.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE

Los principales efectos secundarios de la radioterapia en estos pacientes son:

- *Agudos*: mucositis, infecciones (bacterianas, fúngicas y víricas), alteración en la salivación, disfagia, disgeusia, dolor, epitelitis, fatiga, desnutrición, alopecia parcial.
- *Crónicos*: xerostomía, osteo-radionecrosis, infecciones, cronificación de los efectos secundarios agudos.

El tratamiento de soporte incluiría las medidas preventivas tomadas antes del inicio de la radioterapia y el tratamiento sintomático de los efectos secundarios.

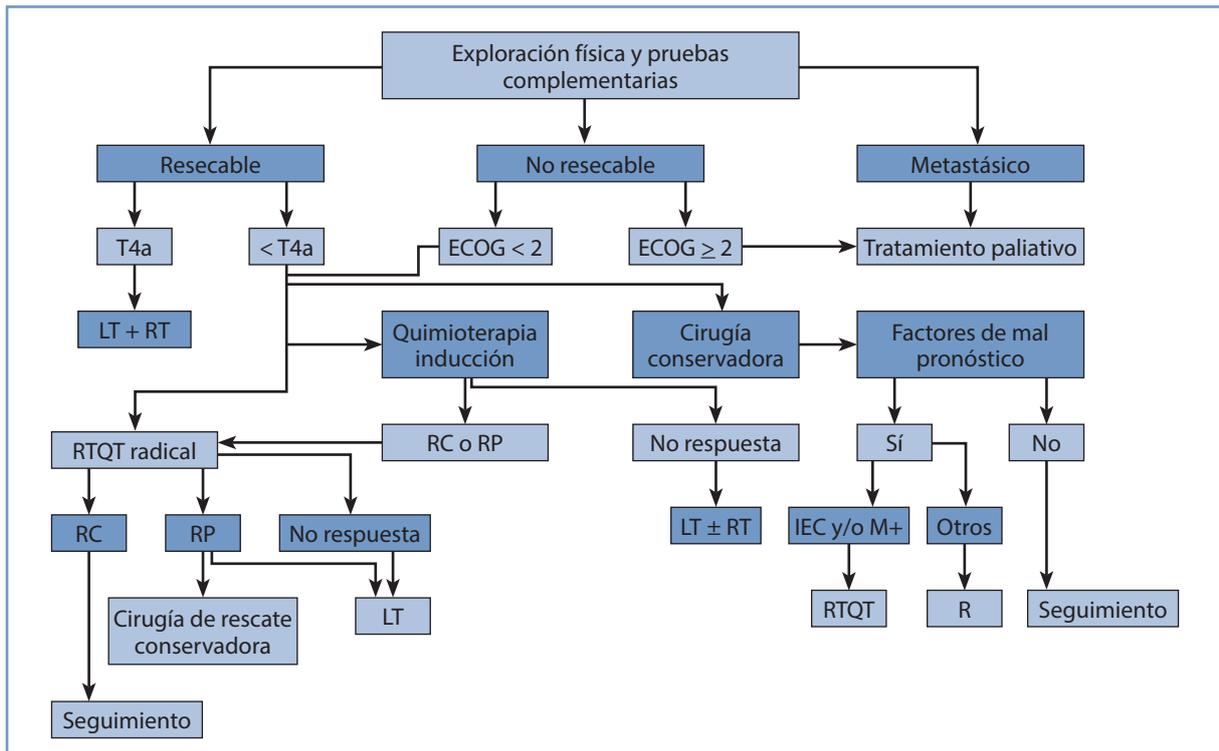
Como medidas preventivas más importantes: adecuada higiene bucal, extracción de piezas dentales en zonas de dosis altas, hidratación cutánea diaria y un buen control nutricional.

El tratamiento sintomático durante la radioterapia se basa en el control del dolor, las infecciones, el soporte nutricional y las curas cutáneas.

SEGUIMIENTO

Se debe realizar un control clínico y radiológico cada 3-6 meses durante los tres primeros años, pasando posteriormente a un control cada 6-9 meses hasta los 5 años. A continuación, control anual hasta completar 8-10 años, y según las características tumorales y del paciente se aconsejaría un control anual de por vida.

RESUMEN: ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO



BIBLIOGRAFÍA

- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2091-8.
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011; 100: 33-40.
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 498-506.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 21-8.
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005; 27: 843-50.
- Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1695-704.
- Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, Overgaard J, Ang KK, Saunders M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (12): CD002026.
- NCCN Clinical Practice Guidelines. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
- Calvo F, Bieta A, Pedraza V. *Oncología Radioterápica: Principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Madrid: Arán Ediciones; 2010.

CÁNCER DE NASOFARINGE



M. D. Toledo Serrano, J. Gómez Millán Barrachina, Y. Lupiáñez Pérez, J. A. Medina Carmona

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Virgen de la Victoria. Málaga*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de nasofaringe es infrecuente en nuestro medio (1). Su etiología es compleja y multifactorial. En áreas endémicas se relaciona con factores ambientales, infección por virus de Epstein-Barr (VEB) y predisposición genética. En áreas no endémicas puede estar relacionado con el alcohol y el tabaco. Es más frecuente en varones. Tiene dos picos de incidencia, entre los 40-60 años y entre los 10-25 años (2). El sistema de gradación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) describe tres tipos de cáncer de la nasofaringe: carcinoma de células escamosas queratinizante, carcinoma de células escamosas no queratinizante y carcinoma indiferenciado o linfopitelioma (3).

En el 80-90 % de los pacientes la enfermedad se manifiesta en forma de adenopatías patológicas; otros síntomas son obstrucción nasal, epistaxis, hipoacusia, acúfenos, otitis, cefalea, odinofagia o disfunción de pares craneales.

Se caracterizan por su extensión submucosa, pudiendo afectar en profundidad a la musculatura prevertebral y a los huesos de la base del cráneo, a partir de donde se extiende intracranealmente (4).

DIAGNÓSTICO

Es importante una correcta exploración física así como una minuciosa anamnesis. La nasofibroscofia con toma de biopsia establece el diagnóstico definitivo. La realización de una resonancia magnética (RM) permitirá valorar la posible infiltración en la base de cráneo (sobre todo del clivus) (5) y la tomografía computarizada (TC) valora mejor la afectación ósea. Como parte del estudio de extensión se pueden hacer una radiografía de tórax, una TC de tórax y abdomen y una gammagrafía ósea (tipos II y III). La serología del VEB carece de especificidad, por eso su uso resulta controvertido. La cuantificación del ADN del VEB con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es muy sensible y específica como *screening* y para la monitorización del tratamiento, aunque su uso no está estandarizado (1).

CLASIFICACIÓN TNM (6)

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha designado los estadios mediante la clasificación TNM para definir el cáncer de la nasofaringe (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación TNM	
TX	Tumor primario
T0	No hay prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	El tumor está confinado a la nasofaringe, o el tumor se extiende a la orofaringe o a la cavidad nasal o a ambas, sin extensión parafaríngea
T2	Tumor con extensión parafaríngea
T3	Tumor invade las estructuras óseas de la base del cráneo o los senos paranasales o ambos
T4	Tumor con extensión intracraneal o compromiso de los nervios craneales o ambos, la hipofaringe, la órbita o con extensión a la fosa infratemporal o el espacio masticador
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis unilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es) ≤ 6 cm en su mayor dimensión, sobre la fosa supraclavicular, o de los ganglios linfáticos retrofaríngeos o de ambos, de manera unilateral o bilateral, ≤ 6 cm en su mayor dimensión
N2	Metástasis bilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es), ≤ 6 cm en su mayor dimensión, sobre la fosa supraclavicular
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) > 6 cm o en la fosa supraclavicular
N3a	> 6 cm en dimensión
N3b	Extensión a la fosa supraclavicular
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
Agrupación por estadios	
Estadio 0	TisN0M0
Estadio I	T1N0M0 (estadio temprano)
Estadio II	T1N1M0 (estadio intermedio) T2N0M0 T2N1M0
Estadio III	T1N2M0 (estadio avanzado) T2N2M0 T3N0-1-2M0
Estadio IVa	T4N0-1-2M0 (estadio avanzado)
Estadio IVb	Cualquier TN3M0 (estadio avanzado)
Estadio IVc	Cualquier T-cualquier N-M1

TRATAMIENTO

El estándar del tratamiento del carcinoma de *cavum* es la radioterapia con o sin quimioterapia (5). El objetivo es tratar el tumor primario con las potenciales áreas de invasión local y las estaciones linfáticas (todas las áreas ganglionares cervicales bilaterales (4). En estadios avanzados el tratamiento de elección es la radioterapia-quimioterapia.

Tratamiento por estadios (7)

- *Estadios precoces*: radioterapia (nivel de evidencia 2+, recomendación B).
- *Estadio intermedio*: radioterapia-quimioterapia (nivel de evidencia 2–, recomendación D).
- *Estadios avanzados*: radioterapia-quimioterapia concomitante seguida de quimioterapia adyuvante (nivel de evidencia 1, recomendación A). La quimioterapia adyuvante no se recomienda de manera sistemática, aunque es una opción válida en pacientes de alto riesgo y buen estado general (nivel de evidencia 1, recomendación A).

El estudio de Al-Sarraf (Intergroup study 0099), publicado en 1998, fue el primero que estableció el papel del tratamiento con radioterapia-quimioterapia concomitante seguida de quimioterapia adyuvante como tratamiento estándar. El estudio se cerró pronto debido a la sustancial diferencia de supervivencia a 3 años en el brazo de la quimioterapia (76 % frente a 46 %). Posteriormente se revisó la supervivencia a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad y se siguió manteniendo el beneficio (8-10).

Posteriormente se han publicado numerosos ensayos fase III corroborando este efecto. Metaanálisis como el de Baujaut, publicado en 2006, demuestran una reducción del riesgo de muerte del 18 % y un aumento de supervivencia global a 5 años del 6 % con la radioterapia-quimioterapia, quedando menos claro el papel de la neoadyuvancia y la adyuvancia (1). Desde entonces, los avances más importantes han sido sobre todo tecnológicos, a nivel del campo de la radioterapia, con la aparición de nuevas técnicas de tratamiento como la radioterapia con intensidad modulada (IMRT), que permite aumentar la dosis al tumor y disminuirla a los órganos de riesgo, minimizando la toxicidad de estos.

El tratamiento estándar en estadios II-IV es la radioterapia-quimioterapia concomitante seguida de quimioterapia adyuvante (opcional). Consiste en la administración de radioterapia a dosis de 66-70 Gy junto con 3 ciclos de CDDP trisemanal. La adyuvancia con 3 ciclos de cisplatino (CDDP) y 5-fluorouracilo (5-FU) tiene poca adherencia por la toxicidad del tratamiento concomitante previo. Respecto a la adyuvancia, no hay estudios aleatorizados que comparen radioterapia-quimioterapia frente a radioterapia-quimioterapia seguida de quimioterapia adyuvante. La combinación de quimioterapia neoadyuvante junto con radioterapia-quimioterapia puede ser mejor tolerado que la adyuvancia. Múltiples ensayos fase II han demostrado una toxicidad aceptable con buenos resultados. Uno de ellos se publicó en 2009, empleando quimioterapia neoadyuvante con docetaxel y CDDP seguido de radioterapia-CDDP frente a radioterapia-CDDP, demostró buena tolerancia y mejoría en la supervivencia global (1). Están en marcha ensayos fase III que responderán a esta cuestión.

Respecto a las dianas moleculares, sabemos que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es altamente expresado en el carcinoma de nasofaringe, y una fuerte expresión se asocia con baja supervivencia. La combinación de anticuerpos monoclonales contra EGFR (cetuximab) con CDDP y radioterapia en carcinoma de nasofaringe ha demostrado buena tolerancia, aunque más dermatitis en ensayos fase II como el publicado por la radioterapiaOG en 2012 (0615). Este abordaje está siendo activamente estudiado en la actualidad, al igual que la sobreexpresión de biomarcadores asociados con hipoxia. Serán necesarios estudios prospectivos que validen su uso como predictores del resultado del tratamiento (11,12).

Se realizará vaciamiento cervical únicamente si hay enfermedad residual (7). En cuanto a las recidivas, el tratamiento podría ser la reirradiación con o sin quimioterapia, dependiendo del estado general del paciente, el tiempo entre irradiaciones, la localización y tamaño, la toxicidad de la irradiación anterior y la dosis en la médula. Si esto no es posible se puede optar por la quimioterapia paliativa, al igual que en las metástasis (1).

- *Metástasis*: quimioterapia paliativa, radioterapia paliativa.
- *Recidivas*: reirradiación ± quimioterapia frente a quimioterapia paliativa.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

En cuanto a la radioterapia, se ha avanzado en las técnicas de tratamiento, pasando por el 2D, 3D y actualmente la IMRT. Debido a la proximidad de estructuras nerviosas críticas, como el tronco del encéfalo, la médula y la vía óptica, el tratamiento del carcinoma de nasofaringe con IMRT ha sido el foco de investigación e implementación de esta técnica (11). Un ensayo fase II, publicado en 2009 de la radioterapiaOG (0225), pone de manifiesto que es factible el uso de la IMRT con o sin Quimioterapia en el tratamiento del carcinoma nasofaríngeo y que los resultados de supervivencia libre de enfermedad son excelentes, así como una baja tasa de xerostomía (1).

El primer ensayo fase III aleatorizado, que compara el tratamiento convencional frente a IMRT en tumores de cabeza y cuello respecto a la incidencia de xerostomía, es el PARSPORT. El objetivo primario era la proporción de pacientes con grado 2 o mayor de xerostomía a los 12 meses de finalizar el tratamiento. En este ensayo se objetivó que el número de pacientes que referían grado 2 o mayor de xerostomía a los 12 meses era significativamente menor en el grupo de IMRT que en el convencional (25 % frente a 15 %) (13).

Tomografía computarizada de simulación y sistemas de inmovilización

Tanto la TC de simulación como los sistemas de inmovilización deben estar recogidos en el protocolo de cada servicio. No es diferente a cualquier TC de simulación de otro tumor del área otorrinolaringológica. Son tumores donde cobra una importancia vital la correcta inmovilización del paciente, debido a la relevancia de los órganos críticos cercanos a la nasofaringe.

Para una correcta delimitación de volúmenes se puede realizar la fusión de la TC de simulación con la RM o TEP-TC. Con la llegada de la IMRT se necesitan métodos de delimitación más precisos. Respecto a la TEP-TC, se están investigando otros radiofármacos diferentes a la 2-18F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa como flúor-18-fluoromisonidazol (FMISO) que detecta áreas de hipoxia y permite escalar la dosis (14).

En el caso de que el paciente haya recibido quimioterapia neoadyuvante, se delimitará el volumen tumoral prequimioterapia; para ello es de utilidad hacer una TC de simulación antes de la quimioterapia y otra posterior y fusionar. Si el tratamiento se va a hacer con IMRT, la delimitación del tumor y los órganos críticos debe ser lo más exacta posible (4).

Volúmenes de tratamiento

Se delimitan siguiendo las Guías de Consenso. Los volúmenes de tratamiento son los mismos, con independencia del tipo histológico y del estadio (Tabla 2).

Tabla 2. Volúmenes de tratamiento	
GTVp	Tumor primario
GTVn	Adenopatías patológicas
CTVne	Niveles ganglionares electivos (II-V y retrofaríngeos, Ib para lesiones con extensión anterior o si el nivel II afectado, bilaterales) (21)
CTV2	Incluye en CTVne y las áreas de GTVp y GTVn más un margen (por la potencial enfermedad microscópica). En el carcinoma de nasofaringe se debe incluir en este volumen la nasofaringe entera, clivus, base del cráneo, fosa pterigoidea, espacio parafaríngeo, seno esfenoidal y tercio posterior del seno maxilar y la auidad nasal
CTV1	Tumor y adenopatías patológicas más un margen (0,5-1 cm)
PTV	Deriva de la expansión de los CTV (3-5 mm, si el tumor o el CTV están próximos a estructuras críticas, puede ser de 1 mm) (1)

Dosis y fraccionamiento

El fraccionamiento estándar consiste en administrar 66-70 Gy al tumor y 50 Gy a las áreas no afectadas, con un fraccionamiento de 1,8-2 Gy (2,4).

Con las nuevas técnicas como la IMRT se pueden administrar fraccionamientos alterados (IMRT con *boost* integrado). Como ejemplo, el fraccionamiento empleado en el ensayo fase II de radioterapia OG 0225, donde se administran 70 Gy a 2,12 Gy/sesión al tumor y adenopatías patológicas y 50,4 Gy a 1,8 Gy/sesión a las áreas no afectadas (1).

Órganos de riesgo y dosis limitante (1,2,4)

En el carcinoma de nasofaringe vamos a distinguir órganos de riesgo (OAR) críticos (médula, tronco y vías ópticas) y otros menos críticos. La dosis limitante de los OAR críticos va a determinar que se pueda alcanzar una dosis máxima en el tumor o no (Tabla 3).

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE SOPORTE

Como toxicidad aguda podemos observar mucositis, disfagia, odinofagia (pueden hacer que el paciente requiera sonda nasogástrica o gastrostomía de alimentación), disgeusia, xerostomía, anorexia, astenia o hipoacusia.

Tabla 3. Órganos de riesgo y dosis limitante

Órgano	Dosis limitante (Gy)
Médula	Dosis máxima 45
Tronco de encéfalo, vía óptica	Dosis máxima 54
Articulación temporo-mandibular/mandíbula	Dosis máxima 70
Parótidas	Dosis media < 26 (al menos una parótida)
Lóbulos temporales	Dosis máxima 60
Oído interno	Dosis media < 50
Cristalino	Dosis máxima < 25
Tiroides	Dosis máxima 45
Cavidad oral	Dosis media < 40

En cuanto a la toxicidad crónica, principalmente podemos encontrar xerostomía, caries, disgeusia, disfagia crónica, hipoacusia, trismus, osteonecrosis mandibular, etc. Menos frecuente es la mielitis o afectación de la vía óptica (2).

Los pacientes con tumores localizados en la orofaringe o la hipofaringe constituyen un grupo de alto riesgo que precisa soporte nutricional, debiéndose iniciarse antes del tratamiento y ser continuado durante y después del mismo (15). *Síntomas y signos de alerta durante el tratamiento oncológico para iniciar soporte nutricional son:* pérdida de peso, más del 2 % durante el seguimiento, limitación en la ingesta en menos del 50 % por mucositis, disfagia, náuseas o vómitos y alteraciones analíticas nutricionales severas (Tabla 4).

El soporte nutricional precoz contribuye a una mejor tolerancia a los tratamientos oncológicos, lo que facilita su continuidad, aumentando el índice terapéutico y mejorando la calidad de vida. La nutrición enteral completa por sonda

Tabla 4. Parámetros diagnósticos en desnutrición hospitalaria según grado de severidad

	Valor normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición severa
IMC	18,5-25	17-18,4	16-16,9	< 16
Porcentaje de peso habitual	> 95 %	94,9-85 %	84,9-75 %	< 75 %
% Pérdida de peso/Tiempo				
– 1 semana	< 1 %	1-2 %	2 %	> 2 %
– 1 mes	< 2 %	< 5 %	5 %	> 5 %
– 2 meses	< 3 %	5 %	5-10 %	> 10 %
– 3 meses	< 7,5 %	< 10 %	10-15 %	> 15 %
Pliegues y otras medidas antropométricas	> p15	< p15	< p10	< p5
Albúmina (g/dl)	3,6-4,5	2,8-3,5	2,1-2,7	< 2,1
Transferrina (mg/dl)	250-350	150-200	100-150	< 100
Prealbúmina (mg/dl)	18-28	15-18	10-15	< 10
RBP (mg/dl)	2,6-7	2-2,6	1,5-2	< 1,5
Linfocitos (células/mm ³)	> 2.000	1.200-2.000	800-1.200	< 800
Colesterol (mg/dl)	≥ 180	140-179	100-139	< 100
Valoración subjetiva global	A Sin riesgo	B Posible riesgo	C Riesgo nutricional	C
NRS	0	1-2	≥ 3	
MUST	0	1	≥ 2	

Nota: Los sistemas de NRS y MUST, aunque suponen aproximaciones diagnósticas, no tienen validadas las puntuaciones de desnutrición leve-moderada o grave, por lo que han de complementarse con otros datos. Cuando un paciente reúne dos criterios con grados de severidad diferentes se toma el mayor de ellos.

nasogástrica o gastrostomía está indicada cuando la alimentación oral es insuficiente debido al dolor, anorexia intensa o disfagia esofágica. No hay evidencia suficiente para determinar el momento y método óptimo para este abordaje nutricional, por lo que, a la espera de nuevos ensayos, la decisión debe adaptarse a las características de cada caso (16). Aunque sí se ha podido determinar que un 50 % de ellos se beneficiarían de su uso profiláctico, con los criterios de selección siguientes: *pacientes con índice de Karnofsky bajo, localizaciones tumorales no laríngeas, que presentan odinofagia/disfagia pretratamiento* y son sometidos a fraccionamientos alterados y/o tratamientos combinados presentan el mayor riesgo de desnutrición (17). En el resto sería preciso un soporte exhaustivo, incluyendo soporte nutricional precoz, sin necesidad de sonda enteral (18-20).

SEGUIMIENTO

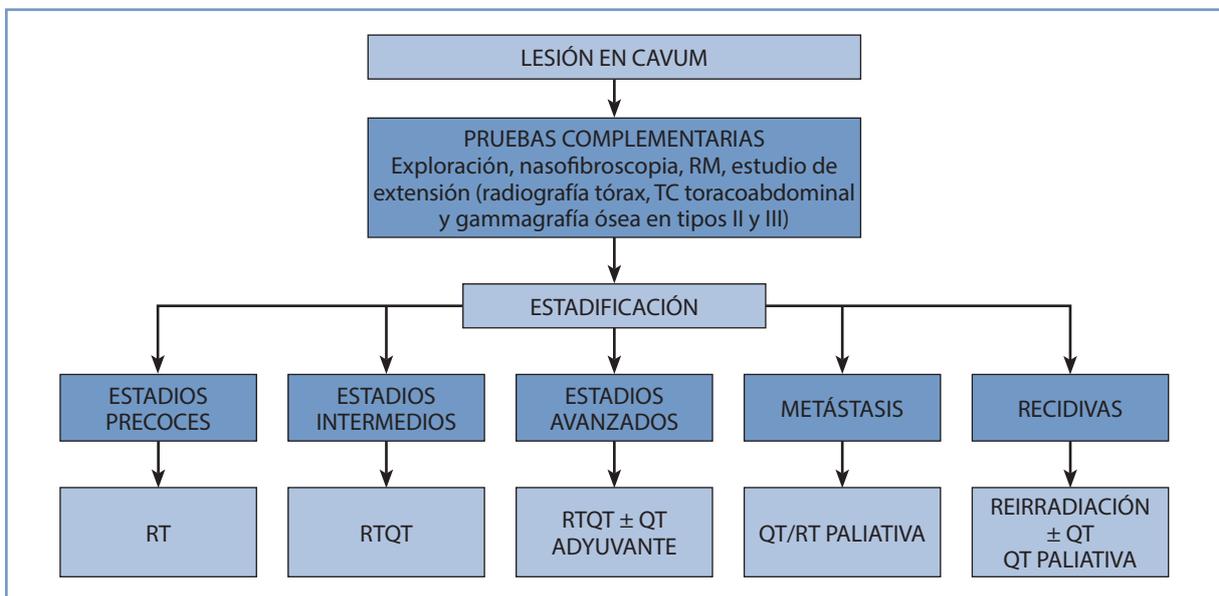
Durante el tratamiento son pacientes que van a demandar bastantes consultas por la toxicidad del tratamiento. Una vez finalizado, las revisiones serán trimestrales el primer y el segundo año, del tercer al quinto año serán semestrales y posteriormente anuales.

Se recomienda en cada visita una exploración endoscópica. La RM o la TC tras el tratamiento se debe realizar entre el segundo y tercer mes (posteriormente cada 4-6 meses), radiografía de tórax y analítica anuales. La determinación del ADN de VEB en la monitorización no está estandarizada (2).

RESUMEN

El carcinoma de nasofaringe difiere de otros carcinomas escamocelulares del área de cabeza y cuello por su epidemiología, patología, historia natural y respuesta al tratamiento.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO



BIBLIOGRAFÍA

1. Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2010; 21 (Supl. 7): vii308-12.
2. Peña Sánchez MC. Tumores de nasofaringe. En: Calvo FA, Biete A, Pedraza, et al. (eds.). Oncología radioterápica. Principios, métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010; p. 665-76.
3. National Cancer Institute. Nasopharyngeal cancer treatment PDQ. National Cancer Institute at the National Institutes of Health; 2012. Disponible en: www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/nasopharyngeal/HealthProfessional/page3.
4. Peña Sánchez MC. Tratamiento de los tumores de nasofaringe. En: Contreras Martínez J (ed.). Guía de tratamiento oncológico del cáncer de cabeza y cuello. Madrid: Medical Practice Group; 2008; p. 141-57.

5. William P, O'Meara, Lee N. Advances in nasopharyngeal carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2005; 17: 225-30.
6. TNM Pharynx. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010; p. 44-56.
7. Consejería de Sanidad. Proceso asistencial integrado. Cáncer de cabeza y cuello. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de sanidad; 2011.
8. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 1310-7.
9. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Superiority of 5-year survival with chemo-radiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Intergroup (0099) Phase III study. Final Report (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001; 20: 227a.
10. O'Sullivan B. Nasopharynx cancer: Therapeutic value of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69 (Supl): 118-21.
11. Turkan S, Igdem S. Nasopharyngeal cancer around the Mediterranean area: Role of newer radiation techniques. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012; 84 (Suppl 1): e110-4.
12. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, Kim J, Garden AS, Mechalakos J, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): A phase II multi-institutional trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 122.
13. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 127-36.
14. Lee NY, Mechalakos JG, Nehmeh S, Lin Z, Squire OD, Cai S, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: A feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: 2-13.
15. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer.* 2010; 18: 837-45.
16. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group. Cochrane Database Syst Rev.* 2010 (3): CD007904.
17. Lawson JD, Gaultney J, Saba N, Grist W, Davis L, Johnstone PA. Percutaneous feeding tubes in patients with head and neck cancer: Rethinking prophylactic placement for patients undergoing chemoradiation. *Am J Otolaryngol.* 2009; 30: 244-9.
18. McLaughlin BT, Gokhale AS, Shuai Y. Management of patients treated with chemoradiotherapy for head and neck cancer without prophylactic feeding tubes: The University of Pittsburgh Experience. *Laryngoscope.* 2010; 120: 71-5.
19. Corry J, Poon W, McPhee N. Prospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy tubes versus nasogastric tubes for enteral feeding in patients with head and neck cancer undergoing (chemo)radiation. *Head Neck.* 2009; 31: 867-76.
20. Corry J, Poon W, McPhee N. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo) radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008; 52: 503-10.
21. Gregoire V, Levendag P, Ang K. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2003; 69: 227-36.
22. Álvarez J, Del Río J, Planas M, García Peris P, García de Lorenzo A, Calvo V, et al. Diagnósticos de desnutrición. Documento SENPE-SEDOM sobre la codificación de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp.* 2008; 23: 536-40.

CÁNCER OROFARÍNGEO



J. Contreras Martínez, A. Ramos Trujillo
*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga*

INTRODUCCIÓN

Dentro de los tumores de cabeza y cuello, el cáncer orofaríngeo supone el 44 % de todos, de modo que es uno de los más frecuentes.

A pesar de estos datos, el cáncer orofaríngeo se presenta solo en 8.500 casos/año en Estados Unidos y tiene una incidencia en torno al 1,5 por cada 100.000 pacientes.

Se ha observado que la incidencia de estos tumores aumenta con la edad, siendo más frecuentes en la sexta y séptimas décadas de la vida; en cuanto a la prevalencia varón/mujer, se estima en 3:1, y es más habitual en la raza negra.

En la etiología de la enfermedad participan patógenos como el alcohol, el tabaco, el betel, las nueces de areca y factores infecciosos como el virus del papiloma humano (VPH).

Actualmente se ha constatado un descenso de los tumores de orofaringe relacionados con el tabaco, y se ha visto incrementada la incidencia de los casos relacionados con el VPH. Este aumento de la incidencia está relacionado con el cambio de las prácticas sexuales.

De esta forma, los tumores relacionados con el VPH se asocian a pacientes más jóvenes, que presentan una mejor respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia, en comparación con los tumores VPH independientes.

Los hábitos alimenticios también son importantes para la aparición de estos tumores, de tal forma que estados de malnutrición podrían ser considerados factores precipitantes. Diversos estudios epidemiológicos sugieren que el aumento en la dieta del aporte de vitamina A, caroteno β y tocoferol α pueden disminuir la incidencia de los tumores de cabeza y cuello.

ANATOMÍA

La orofaringe comprende el paladar blando, las amígdalas palatinas, los pilares amigdalinos y la pared faríngea (Figura 1).

HISTOLOGÍA

La histología predominante en los tumores de cabeza y cuello, y más concretamente en los tumores de orofaringe, es el carcinoma epidermoide, que constituye el 95 % de todas las neoplasias en esta localización.

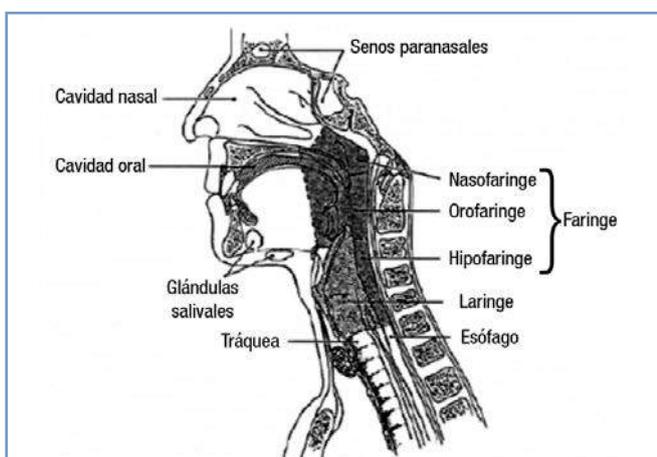


Figura 1. Anatomía de la orofaringe.

A su vez, se clasifican en bien diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados.

Por otro lado, los linfomas se encuentran en el 10-20 % de todos los tumores amigdalinos, siendo más frecuentemente que se trate de linfomas no Hodking.

Otros tipos histológicos como adenocarcinomas, carcinomas mucoepidermoides y adenoides quísticos son muy infrecuentes.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El dolor es el síntoma más precoz y habitual en los tumores orofaríngeos, que se presentan con odinofagia, disfagia, otalgia, etc.

En el caso de tumores localizados en regiones orofaríngeas no visibles, las manifestaciones clínicas pueden ser más tardías y presentarse cuando el tamaño del tumor es mayor.

Además, puede debutar con trismos, halitosis, voz nasal y regurgitación, entre otros síntomas.

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de los tumores de cabeza y cuello, realizar una buena historia clínica es fundamental, analizando los factores de riesgo y los antecedentes personales.

A continuación, el primer paso es practicar una buena exploración física, con exploración visual directa, así como una nasofaringoscopia y una palpación del área para detectar afectación ganglionar o de partes blandas.

Siempre es necesario obtener una biopsia de la lesión, que dará la confirmación histológica.

Las pruebas diagnósticas de imagen deben ser una tomografía computarizada (TC) con contraste y/o una resonancia magnética (RM) de la zona de cabeza y cuello, así como un estudio de extensión pulmonar que descarte segundos tumores primarios o metástasis.

Además, se ha observado que los tumores que muestran adenopatías cervicales bajas tienen una alta probabilidad de presentar metástasis a distancia, por lo que en estos casos sería recomendable realizar una TC por emisión de positrones (TEP) que descarte enfermedad a distancia.

CLASIFICACIÓN TNM (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación TNM	
Tumor primario (T)	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor entre 2 y 4 cm de diámetro
T3	> 4 cm o con extensión a la superficie lingual o la glotis
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada a nivel local. El tumor invade la laringe, los músculos extrínsecos de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula
T4b	Enfermedad muy localmente avanzada. El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, la nasofaringe lateral, la base del cráneo o la arteria carótida
Nódulos linfáticos regionales (N)	
Nx	Los ganglios no pueden evaluarse
N0	Sin evidencia de adenopatías
N1	Una adenopatía regional única ≤ 3 cm en su diámetro mayor

(continúa en la página siguiente)

Tabla 1. Clasificación TNM	
N2	– Una metástasis ganglionar ipsilateral única entre 3 y 6 cm de diámetro mayor o – múltiples adenopatías ipsilaterales o adenopatías bilaterales o contralaterales – siempre inferiores a 6 cm
N2a	Adenopatías ipsilaterales ≤ 3 cm
N2b	Adenopatías ipsilaterales 3-6 cm
N2c	Adenopatías bilaterales o contralaterales < 6 cm
N3	Adenopatías > 6 cm
* Adenopatías en el nivel VII (mediastino superior) se consideran metástasis	
Metástasis a distancia (M)	
Mx	No pueden evidenciarse metástasis a distancia
M0	No metástasis a distancia

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de la mayoría de los tumores consiste en radioterapia, quimioterapia, cirugía o una combinación de estas técnicas. La elección del tratamiento depende, en gran parte, de la localización del tumor.

Así, según la localización, las recomendaciones son las siguientes:

- *Base de la lengua*: la cirugía puede tener su indicación en estadios iniciales asociada a radioterapia postoperatoria, aunque, generalmente, el tratamiento de elección es la radioterapia (con o sin *boost* con braquiterapia).
- *Paladar blando y amígdala*: el tratamiento puede ser radioterapia, braquiterapia o cirugía en los estadios iniciales. En el caso de la amígdala, sobre todo si existe afectación ósea, el tratamiento idóneo consiste en cirugía extensa asociada a radioterapia ± quimioterapia postoperatoria.

En los estadios avanzados (III-IV) y en radioterapia postoperatoria se propondrá el uso de quimioterapia concomitante, basada en cisplatino (100 mg/m²/21 días) (Tabla 2). En pacientes débiles, con otras patologías concomitantes y/o intolerancia al cisplatino, se puede plantear un tratamiento con radioterapia radical junto a cetuximab semanal (250 mg/m²/semanal, previa dosis de carga al inicio de 400 mg/m²).

En determinadas situaciones clínicas de gran carga tumoral (en tumor y/o ganglios), crecimiento rápido de la lesión, pacientes con buen estado general, etc., se puede plantear un tratamiento quimioterápico neoadyuvante basado en taxanos (taxotere, platino y fluorouracilo) durante tres ciclos, se reevalúa la respuesta obtenida y posteriormente se administra radioterapia con intención radical (± quimioterapia o cetuximab).

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Sistemas de inmovilización y recomendaciones para hacer la tomografía computarizada.

Los sistemas de inmovilización consisten en máscaras termoplásticas. El molde de estas máscaras se realiza de forma individualizada y cada paciente dispone de una máscara personal.

La TC se realiza con el cuello en hiperextensión y se debe administrar contraste siempre que sea posible.

Tabla 2. Clasificación TNM	
Criterios	Dosis radioterapia
Criterios mayores	
Bordes afectados	64-66 Gy
Ganglios afectados con rotura capsular	
Criterios menores	
T3-4	60 Gy
> 2 ganglios afectados sin rotura	
Márgenes cercanos	
Infiltración perineural	

Volumen blanco clínico y volumen blanco de planificación

Volumen blanco clínico

El volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) también depende de la localización tumoral.

- *Tumor amigdalino*: incluirá el lecho tumoral, la mucosa yugal, el paladar y la base de la lengua (se incluye el hueso en casos avanzados).
- *Base de la lengua*: lecho tumoral, valécula epiglótica y lengua móvil.
- *Pared faríngea*: se incluye toda la pared faríngea, desde la nasofaringe a la hipofaringe.
- *Paladar blando*: incluye el paladar blando, la parte superior de la amígdala, el pilar amigdalino y la fosa pterigo-palatina; en casos avanzados también abarcará la nasofaringe y los músculos pterigoideos.

Los niveles ganglionares se incluirán en caso de estar afectados. Cuando los niveles II y III son positivos, se incluyen los niveles Ib y IV, de forma que se introducen, dentro de la zona de tratamiento, los niveles afectados más el nivel inmediatamente superior e inferior, de manera unilateral o bilateral. Cuando hay afectación de los niveles II, III y IV se incluirá el nivel V, unilateral o bilateral. Los retrofaríngeos ipsilaterales se incluirán en casos de tumores iniciales y N1 y cuando haya afectación de los niveles II, III o IV. Finalmente, el nivel VI se incluirá cuando esté afectado el nivel IV.

Volumen blanco de planificación

El volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV) será de entre 3 y 5 mm.

Dosis en PTV:

- En estadios iniciales (hasta T1N1 y T2 N0-1) la dosis total es de 70 Grays (Gy), con un fraccionamiento de 2 Gy por sesión.
- *Boost* concomitante de 72 Gy.
- Hiperfraccionamiento: 81,6 Gy con un fraccionamiento de 1,2 Gy.
- En estadios avanzados (III-IV) la dosis estándar es de 70 Gy junto a quimioterapia concomitante, basada en cisplatino (100 mg/m²/21 días) o cetuximab (250 mg/m²/semana).
 - El fraccionamiento alterado y los agentes quimioterápicos han sido objeto de evaluación, aunque sin consenso; en caso de emplearse, se recomienda utilizar cisplatino a dosis de 40 mg/m²/semanal hasta el inicio del *boost* concomitante, teniendo en cuenta que siempre que se usen fraccionamientos alterados existe una mayor toxicidad.
- La irradiación electiva del cuello se realiza con una dosis entre 50-56 Gy, con un fraccionamiento de 1,6-2 Gy por sesión.
- Cuando se trata de radioterapia postoperatoria, la dosis será de 60-66 Gy, con un fraccionamiento de 2 Gy (Tabla 2).
- En tratamientos radicales, con técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT), las dosis recomendadas, en función del mayor riesgo de cada uno de los volúmenes que se deben cubrir, serían las siguientes:
 - CTV1: 66 Gy a 2,2 Gy/fracción.
 - CTV2: 60 Gy a 2 Gy/fracción.
 - CTV3: 54 Gy a 1,8 Gy/fracción.

Órganos de riesgo y dosis limitante

Las dosis limitantes son las siguientes: médula < 45 Gy; tronco del encéfalo < 54 Gy; glándulas parótidas, una dosis media de ≤ 26 Gy, intentando que el 50 % de cada parótida sea < 20 Gy; mandíbula < 70 Gy; retina < 45 Gy, y tiroideas < 25-35 Gy, dependiendo de las adenopatías adyacentes.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE SOPORTE

Efectos agudos

- *Mucositis*: las manifestaciones clínicas son odinofagia, disfagia e incremento del riesgo de infección (destacando la colonización por *Candida*). La mucositis va desde la inflamación hasta la necrosis de toda la mucosa. La

aparición de mucositis se puede prevenir con medidas higiénico-dietéticas, así como evitando agresores como el alcohol o el tabaco, y alimentos demasiado calientes. Agentes como los antiinflamatorios, el sucralfato, la amifostina, etc., no han demostrado tener un efecto evidente. El tratamiento, una vez establecida dicha mucositis, va desde los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) hasta los corticosteroides; en los casos graves, incluso, es necesaria la suspensión del tratamiento.

- *Inflamación*: AINE, corticosteroides por vía oral o por vía tópica.
- *Dolor*: es importante un buen control de este síntoma, porque puede condicionar una malnutrición del paciente. Para su tratamiento se dispone de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- *Infecciones*: el tratamiento dependerá del tipo de infección y va desde antibióticos hasta antifúngicos.

Efectos crónicos

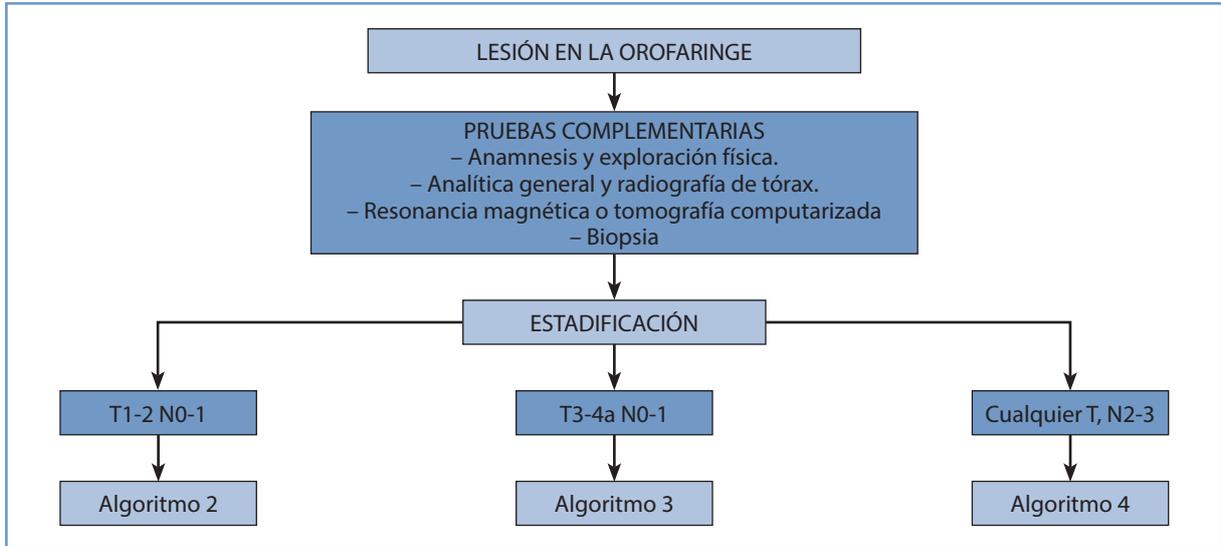
- *Xerostomía*: se trata de la complicación tardía más frecuente. Esta xerostomía puede predisponer a la aparición de infecciones, alteraciones dentales y mayor riesgo de úlceras, dado el cambio de la flora oral. El uso de amifostina como prevención de la xerostomía no está claramente demostrado. Si existiera función glandular residual se ha observado que el uso de pilocarpina puede mejorar este síntoma en un 50-70 %, aunque los efectos secundarios que produce hacen que no se pueda utilizar durante largos periodos de tiempo. Esto significa que, una vez establecida la xerostomía, no existe un tratamiento que haya demostrado ser efectivo, de modo que solo se pueden adoptar medidas de soporte como una correcta higiene bucal.
- *Osteonecrosis*: el uso de las nuevas técnicas de radioterapia hace que la incidencia haya disminuido hasta < 5 %. Los factores de riesgo de aparición son: proximidad del tratamiento a la mandíbula, traumatismos y la técnica de irradiación. La mayoría de los pacientes se recupera de forma lenta y espontánea, aunque en los casos más graves es preciso el uso de oxígeno hiperbárico, así como la cirugía.
- *Trismos*: la radioterapia produce fibrosis de la musculatura masticatoria. Su tratamiento está basado en rehabilitación para reducir la fibrosis, así como en la administración de oxígeno hiperbárico y pentoxifilina.
- *Disfagia*: su incidencia como efecto secundario tardío es escasa, y se asocia a la fibrosis de los músculos encargados de la deglución. Su único tratamiento consiste en la colocación de una sonda nasogástrica.

SEGUIMIENTO

- *Primer año*: exploración física y otorrinolaringológica (ORL) al mes de finalizar el tratamiento y posteriormente cada 2-3 meses, realizando una TC cervical a los 3 meses del fin del tratamiento, así como una radiografía de tórax y una analítica general anuales.
- *Segundo año*: exploración física y ORL cada 3 meses, y una radiografía de tórax y una analítica general anuales.
- *Tercer y cuarto años*: exploración física y ORL cada 6 meses, y una radiografía de tórax y una analítica general anuales.
- *Quinto año*: exploración física y ORL, con una radiografía de tórax y una analítica general anuales, con alta a partir del quinto año.

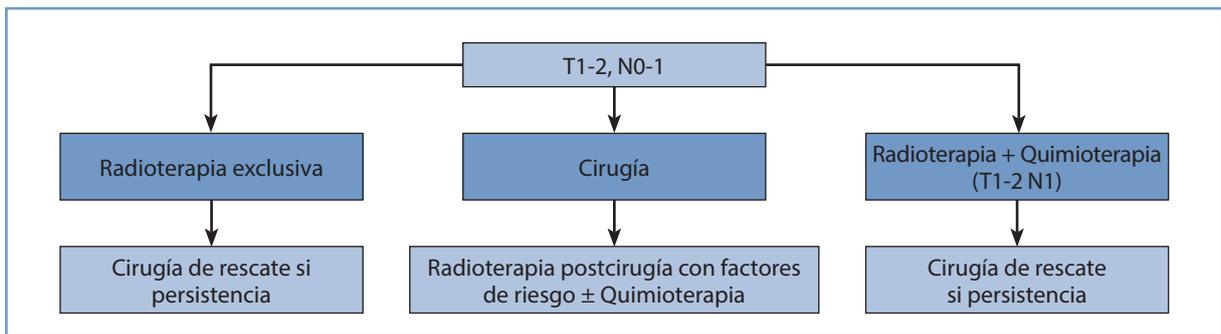
RESUMEN

ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

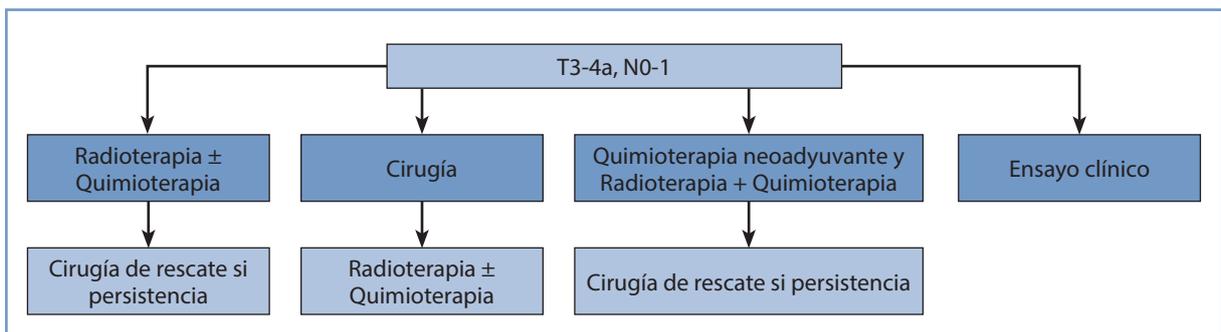


Algoritmo diagnóstico y terapéutico.

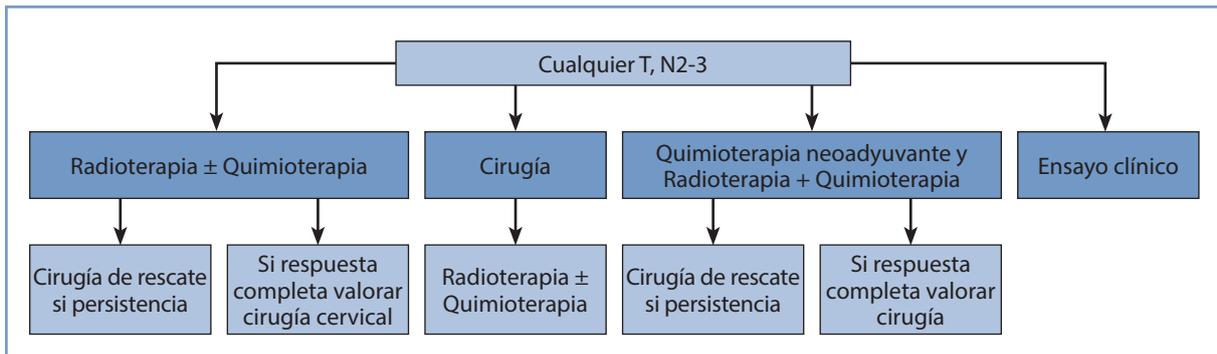
ALGORITMOS DE TRATAMIENTO



Algoritmo de tratamiento para T1-2, N0-1.



Algoritmo de tratamiento para T3-4, N0-1.



Algoritmo de tratamiento para cualquier T, N2-3.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 92-8.
2. Calvo FA, Biete A, Pedraza V, et al. *Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica.* Madrid: Ediciones Arán; 2010.
3. Contreras Martínez J, Herruzo Cabrera I. Radioterapia conformada en tres dimensiones con intensidad modulada (IMRT). *Nuevas estrategias en tumores de cabeza y cuello. Oncología.* 2004; 27: 4-12.
4. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French head and neck Oncology and Radiotherapy Group Randomized Trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 69-76.
5. Hansen E, Roach III M. *Handbook of evidence-based radiation oncology.* New York: Springer Science + Business Media, LLC; 2010.
6. Koch WM, Stafford E, Bajaj G. Cancer of the oral cavity. Part A: General principles and management. En: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK (editores). *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009; p. 250-65.
7. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009; 92: 4-14.

CÁNCER DE LA CAVIDAD ORAL



A. Ruiz Alonso, M. C. Peña Sánchez, J. F. Pérez-Regadera Gómez
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

EPIDEMIOLOGÍA

La cavidad oral incluye los labios y la mucosa labial, la mucosa oral, el trigono retromolar, las encías, los dos tercios anteriores de la lengua, la base de la lengua, el suelo de la boca y el paladar duro. Las glándulas salivales se consideran excluidas. El cáncer de la cavidad oral representa el 3 % de todos los tumores a nivel mundial. Su incidencia es de 263.000 nuevos casos por año, con 127.000 muertes (según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer [International Agency for Research on Cancer, IARC]) (Tabla 1), con diferencias según las regiones geográficas (mayor incidencia y mortalidad en países menos desarrollados) y las localizaciones anatómicas (el cáncer de labio y de lengua son los más frecuentes) (1). Presenta una mayor incidencia entre los varones, con un índice global aproximado de 2:1. La edad media al diagnóstico es de 62 años (según datos de la *Surveillance Epidemiology and End Results*, SEER).

Tabla 1. Incidencia estimada de los tumores de cavidad oral. GLOBOCAN 2008
(<http://globocan.iarc.fr.1>)

Cáncer	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia a 5 años		
	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	Prop.
Labio y cavidad oral	263.020	2,1	3,8	127.654	1,7	1,9	610.656	2,1	12,4

ASR (W): tasa por 100.000 habitantes.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo es el consumo de tabaco y alcohol. En el sudeste asiático está relacionado con el consumo de betel (hasta el 40 % de los cánceres). La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es más importante en el cáncer de orofaringe que en el de cavidad oral, con prevalencia de la cepa VPH-16, relacionada con los cambios en las costumbres sexuales. Los factores que condicionan un peor pronóstico son: tumores VPH negativos (2), historia familiar de cáncer de cabeza y cuello (aumenta el riesgo desde el 12,5 % entre los fumadores y bebedores sin historia familiar, hasta el 60,4 % con antecedentes familiares) y el estatus socioeconómico más deprimido.

PATOLOGÍA Y ASPECTOS MOLECULARES

El 90 % son carcinomas epidermoides. Otras histologías menos frecuentes son: carcinoma verrucoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico y carcinoma mucoepidermoide. Pueden precederse de lesiones premalignas: leucoplasia (malignización < 5 %), eritroplasia (se acompaña de carcinoma *in situ* hasta en el 40 % de los casos) y displasia, que puede progresar a carcinoma invasivo en el 15-20 % de los pacientes. Las alteraciones genómicas que se han podido encontrar en este tipo de neoplasias son: pérdida de alelos en los cromosomas 3p, 9p y 16p, amplificación y sobreexpresión de oncogenes *myc*, *erb2*, *cyclin D1*, *K7*, alteraciones en *p53* y sobreexpresión del *EGFR*.

EVOLUCIÓN NATURAL

Estos tumores pueden aparecer como lesiones ulcerosas o exofíticas que ocasionan disfagia, odinofagia, sangrado u otalgia refleja. Las sublocalizaciones más frecuentes son: labio, lengua y suelo de la boca. Se pueden diseminar a través de tres vías: extensión directa, diseminación linfática y extensión neurovascular. La afectación linfática al diagnóstico varía según la localización, siendo de casi un 50 % en el triángulo retromolar, un 40 % en la lengua y una escasa afectación en el caso del labio, la mucosa y el paladar duro. La supervivencia global a 5 años es aproximadamente del 61,5 %, con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años estimada entre el 37,2 % y el 62,9 % (3) (Tabla 2).

Tabla 2. Tumor primario (T) (tanto el estadio N como la clasificación por estadios son iguales que las de otros tumores de cabeza y cuello)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay prueba de un tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm de diámetro máximo
T2	Tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm de diámetro máximo
T3	Tumor > 4 cm de diámetro máximo
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada
	Labio. El tumor invade a través del hueso cortical, el nervio alveolar inferior, el piso de la boca o la piel de la cara, es decir, el mentón o la nariz Cavidad oral. El tumor invade las estructuras adyacentes: hueso mandibular o maxilar, músculo extrínseco de la lengua (geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso), seno maxilar o piel de la cara. La erosión superficial sola de la cavidad del hueso o el diente a causa de un tumor primario gingival no es suficiente para clasificar el tumor como T4
T4b	Enfermedad local muy avanzada
	El tumor invade el espacio masticatorio, las placas pterigoides o la base del cráneo, o envuelve la arteria carótida interna

DIAGNÓSTICO

La exploración física de la cavidad oral se basa en la inspección y la palpación, y ofrece la primera y básica indicación del estadio tumoral, aunque siempre es necesaria una biopsia de la lesión para confirmar la malignidad. Respecto a las pruebas de imagen, es importante determinar la profundidad de la invasión muscular, la infiltración neurovascular, ósea y la afectación ganglionar. Estos datos permitirán establecer, no solo el estadio de la enfermedad, sino también las posibilidades terapéuticas.

Las técnicas de imagen para evaluar la cavidad oral son: tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y TC por emisión de positrones (TEP). A continuación se detallan las características de cada una de ellas.

- *TC*. Permite determinar la extensión del tumor, la infiltración en profundidad y la evaluación de los ganglios regionales, tanto en tamaño como en morfología (necrosis central y extensión extracapsular) (Figura 1).
- *RM*. Suele ser complementaria a la TC en el estudio de extensión. Aporta mejor definición de los tejidos blandos (sobre todo en tumores de la lengua y lesiones mucosas superficiales); es más sensible para detectar infiltración de la médula ósea (aunque la TC localiza mejor la invasión de la cortical ósea) y es superior en la determinación

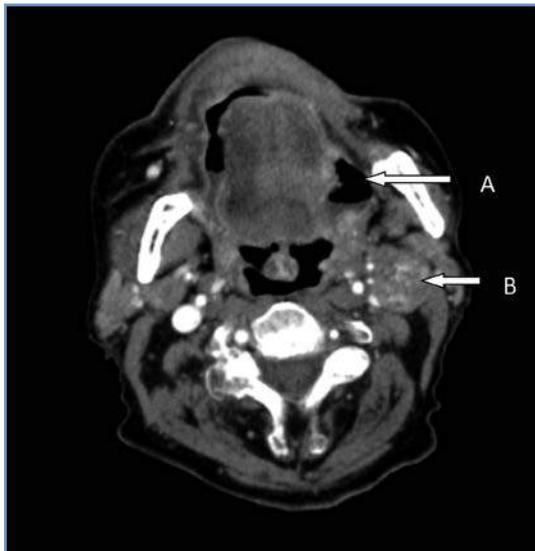


Figura 1. Tomografía computarizada del carcinoma epidermoide de lengua cT2N2bM0, estadio IVA. A) Tumor ulcerado. B) Adenopatía cervical nivel II.

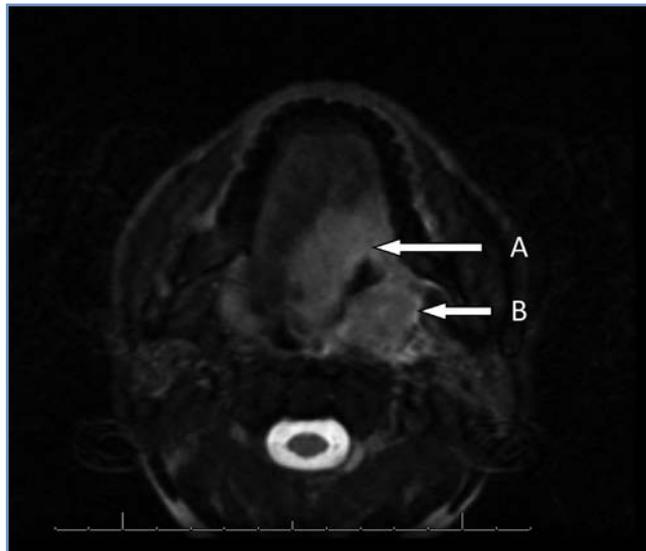


Figura 2. Resonancia magnética: carcinoma epidermoide de lengua cT4aN1M0, estadio IVA. A) Tumor ulcerado. B) Adenopatía cervical nivel II.

de la extensión perineural, la invasión de la base del cráneo y la extensión intracraneal de los tumores de cabeza y cuello. Sin embargo, con estas técnicas pueden pasar desapercibidas metástasis ganglionares ocultas (Figura 2).

- TEP Completa el estudio de imagen, permite evaluar la existencia de metástasis ganglionares ocultas, metástasis a distancia y segundos primarios. Sin embargo, la resolución espacial de la TEP es escasa, de modo que es necesario o conveniente la fusión con TC o RM para la correcta localización anatómica (4) (Figura 3).



Figura 3. Tomografía por emisión de positrones: carcinoma epidermoide de lengua cT3N2bM0, estadio IVA. A) Tumor primario. B) Adenopatía cervical nivel II.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico generalmente comprende resección tumoral con amplio margen (al menos 1 cm), resección de la tabla interna de la mandíbula si hay sospecha de afectación ósea y reconstrucciones complejas en función de la localización. Si se observa afectación ganglionar cervical en las pruebas de imagen, el tratamiento de elección es el vaciamiento cervical ipsilateral seguido de radioterapia adyuvante cervical bilateral (Tabla 3). En tumores precoces (T1-2), la radioterapia ofrece cifras similares de control local que la cirugía, pero solo si se asocia braquiterapia, de forma exclusiva o como sobredosificación (control local a 5 años: 75-95 % frente a 50-85 %). La radioterapia externa exclusiva es la alternativa a los tumores irresecables o en los que la cirugía produce una morbilidad importante (por ejemplo, el trígono retromolar). En tumores más avanzados (T2-4), el tratamiento de elección es la cirugía seguida de radioterapia adyuvante, tanto en el tumor primario como en las áreas ganglionares de riesgo. En caso de margen afectado o próximo (> 0,5 cm), lo ideal es la reintervención y, en su defecto, la sobredosificación del volumen en riesgo. Se recomienda comenzar la radioterapia adyuvante 4-6 semanas después de la cirugía. Si no es posible la reintervención o existe extensión extracapsular, el tratamiento de elección es la radioterapia asociada a la quimioterapia, al igual que en el caso de los tumores irresecables (el estándar es el esquema de tres ciclos de cisplatino 100 mg/m² cada

Estadios	Tratamiento
T1-2 N0	Cirugía del tumor primario (preferible) ± vaciamiento cervical selectivo ipsilateral o bilateral Radioterapia externa y/o braquiterapia como alternativa. Cirugía de rescate en enfermedad residual
T3N0	Cirugía del tumor primario con reconstrucción ± vaciamiento cervical selectivo ipsilateral o bilateral + radioterapia adyuvante (radioquimioterapia si hay margen positivo o extensión extracapsular). Valorar reintervención si el margen es positivo
T4a, N1-3	Cirugía del tumor primario con reconstrucción + vaciamiento cervical bilateral + radioterapia adyuvante (radioquimioterapia si el margen es positivo o extensión extracapsular). Valorar reintervención si el margen es positivo
Irreseccable	Radioquimioterapia concomitante de elección. En casos seleccionados considerar la quimioterapia de inducción seguida de radioquimioterapia, los fraccionamientos alterados o la radioterapia exclusiva. Cirugía de rescate o vaciamiento cervical, si las pruebas de imagen (TC, RM o PET/TC) muestran enfermedad residual

21 días). Un metaanálisis con más de 16.000 pacientes, 87 estudios fase III, demostró un aumento de la supervivencia a 5 años del 6,5 % con la radioquimioterapia concurrente (MACH-NC metaanálisis de Pignon, 2009). Los fraccionamientos alterados se consideran una alternativa al tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia, habiéndose observado en un metaanálisis con 15 estudios fase III y más de 6.500 pacientes un aumento de la supervivencia del 3,4 % frente al fraccionamiento convencional, sobre todo con el hiperfraccionamiento (MARCH metaanálisis de Bourhis y cols., 2006).

La radioterapia está indicada en los estadios N0, cuando el riesgo de producir metástasis cervicales es superior al 20 %. No se recomienda radioterapia adyuvante si en el vaciamiento cervical solo se observa un ganglio positivo sin extensión extracapsular. Los factores de riesgo que aumentan la incidencia de metástasis ganglionares son: invasión en profundidad > 4 mm, tumores muy extensos y localizaciones muy linfógenas como la lengua y el suelo de la boca. En tumores T1-T2 seleccionados, la irradiación ganglionar preventiva puede ser selectiva. En tumores avanzados y localizaciones como el suelo de la boca, la lengua que alcance la línea media y el paladar duro, la irradiación ganglionar debe ser siempre bilateral (5,6) (Tabla 4).

Localización	CTV tumor primario	CTV ganglionar según el estadio
Lengua móvil	Musculatura de la lengua, base de la lengua, suelo de la boca, surco glosamigdalino y pilar amigdalino anterior	– T1-2: niveles IA-III ipsilaterales si N0, incluir el IV si N1 – Tumores avanzados: niveles I-III si N0, I-V bilaterales si N+
Suelo de la boca	Músculos genioglosos y genihioideos bilaterales, glándula submaxilar y sublingual, mandíbula y encía adyacente y músculos de la raíz de la lengua	– T1-2: niveles I-III bilateral si N0 – Tumores avanzados: niveles I-IV bilaterales (nivel V si II-III afectados)
Mucosa yugal trigono retromolar encía	Surco gingivoyugal superior y fosa infratemporal hasta el surco gingivoyugal inferior y glándula submaxilar, desde la comisura labial hasta el trigono retromolar. En tumores de encía incluir la mitad interna de la hemimandíbula horizontal	– T1-2: niveles I-II ipsilateral si N0, incluir nivel IV si N1 – Tumores avanzados: niveles I-IV bilaterales si N1, niveles I-V bilaterales si N2-3
Paladar duro	Paladar duro, tercio inferior de las fosas nasales y seno maxilar	– No es necesaria la irradiación ganglionar profiláctica si N0 – Niveles ganglionares IB-III si N+

CTV: volumen blanco clínico.

Radioterapia externa

Técnicas de irradiación

Habitualmente se utiliza radioterapia tridimensional, siendo la dosis recomendada de 44-50 Gy para enfermedad microscópica y 66-70 Gy para tumor inoperable, lecho quirúrgico con margen afectado o afectación ganglionar con extensión extracapsular. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una técnica cada vez más utilizada, que ha de considerarse sobre todo en los tumores muy lateralizados (irradiación ipsilateral), y se debe administrar con la técnica de *boost* integrado. Las dosis recomendadas para IMRT son: volumen de alto riesgo 66-70 Gy, riesgo intermedio 59,4-60 Gy y bajo riesgo 50-54 Gy. La isodosis de prescripción debe cubrir > 95 % del volumen planificado ($V100 \geq 95\%$) (7).

Simulación

Se debe posicionar al paciente en decúbito supino, con la columna recta, con un extensor de hombros y una máscara termoplástica. La TC de simulación se realiza con cortes cada 3-5 mm y con contraste intravenoso para poder delimitar mejor los vasos. El estudio incluye desde la base del cráneo hasta el cayado aórtico. En tumores de lengua, suelo de la boca y encía inferior se utiliza habitualmente un depresor lingual para excluir del volumen de irradiación el paladar, la arcada dentaria superior y el labio superior. Actualmente, muchos hospitales realizan la simulación con TEP y utilizan la fusión de imagen con RM (9) (Figuras 4 y 5).

Definición de volúmenes (1993 International Commission on Radiation Units and Measurements [ICRU] report n.º 62, 2010 ICRU report n.º 83):

- *Volumen blanco macroscópico* (gross tumor volume [GTV]): tumor macroscópico (GTV-T) y adenopatías afectadas (GTV-N). Se contornea utilizando la ventana para tejidos blandos.
- *Volumen blanco clínico* (clinical target volumen [CTV]): GTV-T + margen isotrópico de 10 mm por posible extensión microscópica local y niveles ganglionares de riesgo. Se incluye el GTV-N con margen de 10 mm en adenopatías en las que se sospecha extensión extracapsular, teniendo también que incluir el músculo esternocleidomastoideo por su posible afectación; en adenopatías < 1 cm sin sospecha de extensión extracapsular, es suficiente un margen de 5 mm. Se deben incluir los niveles ganglionares contiguos al nivel afectado.
- *Planning target volumen (PTV)*: CTV + margen de 3-5 mm, establecido según la institución, la técnica empleada y la tecnología disponible. Se debe corregir para que quede 3 mm por dentro de la piel; valorar la necesidad de colocar un bolus.

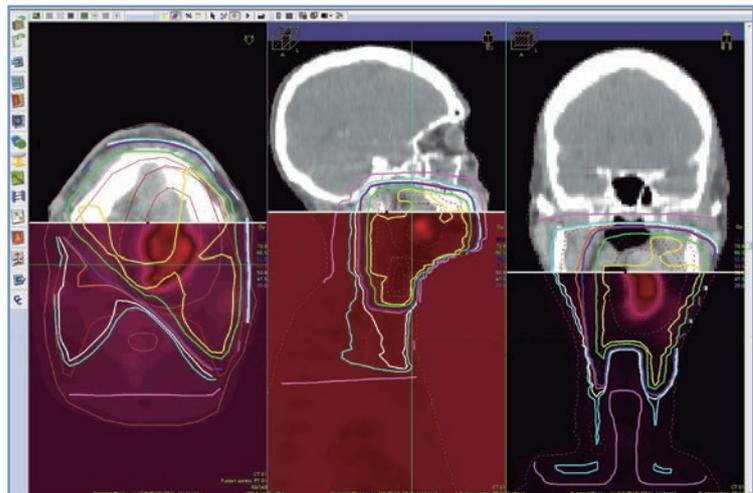


Figura 4. Tratamiento con radioterapia externa tridimensional de un carcinoma de lengua. Simulación con PET/TC.

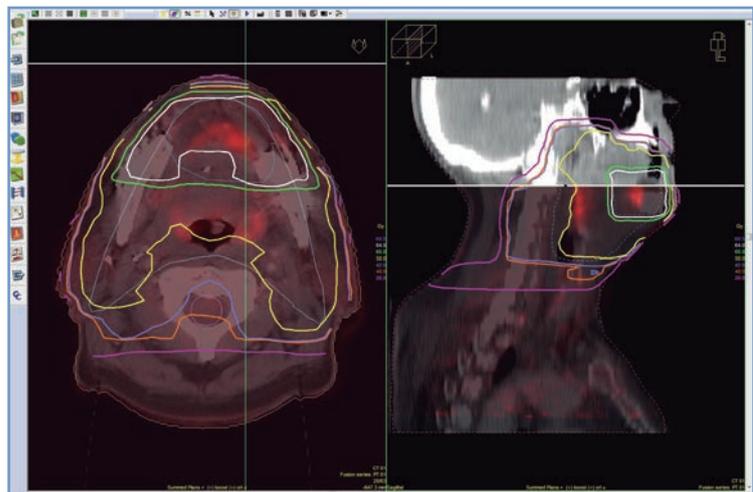


Figura 5. Tratamiento con radioterapia externa tridimensional de un carcinoma de lengua. Fusión PET/TC precirugía con TC de simulación postcirugía.

- *Órganos de riesgo (OR)*: es preciso delimitar (según la técnica empleada) las glándulas parótidas y submaxilares, la médula, los labios, la laringe, el plexo braquial, la articulación tèmpero-mandibular y los músculos constrictores faríngeos y pterigoideos (7-9).

Radioterapia intersticial

La radioterapia intersticial se puede realizar con baja y alta tasa de dosis. En nuestro medio, el isótopo radiactivo más utilizado es Iridio 192 (Ir 192). La inserción de Ir 192 en las aplicaciones, tanto de baja como de alta tasa de dosis, se realiza tras la colocación del implante. La exposición a la radiación del personal es mayor cuando se utiliza una baja tasa de dosis, ya que las fuentes radiactivas deben introducirse de forma manual. En los implantes de alta tasa, la introducción de la fuente radiactiva la realiza un proyector de fuentes, manteniendo la fuente en distintas posiciones, de acuerdo con la planificación dosimétrica aprobada. Las posibilidades de optimización de un implante de alta tasa de dosis son mucho mayores que las de un implante de baja tasa, ya que al ser virtual, la longitud de la fuente radiactiva se puede adaptar mejor al CTV y modificar la dosis en determinadas zonas, mejorando la geometría del implante. En la radioterapia intersticial, el CTV englobará el GTV y la enfermedad subclínica sospechosa, en general entre 0,5-1 cm alrededor del GTV. Cuando se utiliza alta tasa de dosis, la dosis se administra en fracciones de 3-4 Gy separadas al menos 6 horas. En general, no existen recomendaciones firmes sobre el número de fracciones y la dosis total que se debe administrar con alta tasa de dosis. Si se utiliza radioterapia pulsada (PDR), se cuenta con las ventajas radiobiológicas de la baja tasa de dosis con las posibilidades de optimización de la alta tasa de dosis. Con PDR, el cálculo de dosis se hará para un α/β de 10 y un tiempo de reparación de 1,5 horas. Las dosis utilizadas serán similares a las empleadas en las aplicaciones de baja tasa de dosis.

La radioterapia intersticial se puede utilizar en cuatro situaciones diferentes: 1) de forma exclusiva, sobre todo en localizaciones como el labio; 2) adyuvante tras la cirugía; 3) como sobreimpresión tras radioterapia externa, o 4) como rescate en tumores recidivados con poca carga tumoral. La realización de un implante intersticial requiere una cuidadosa valoración del volumen de tejido que va a ser implantado, por lo que es fundamental realizarla antes del

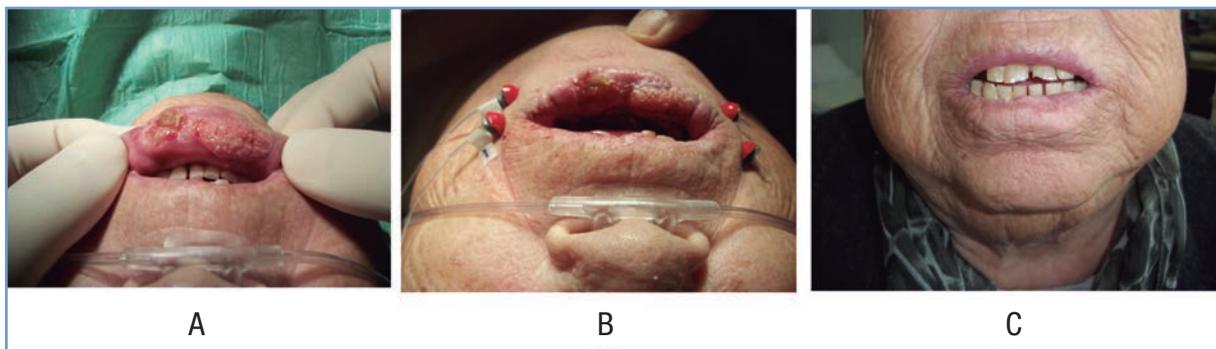


Figura 6. Tratamiento con radioterapia intersticial de un carcinoma de labio. A) Lesión inicial. B) Implante con dos hilos de Ir 192. C) Resultado estético.

inicio del tratamiento, bien con fotografías de la lesión o con tatuajes de sus límites geográficos. De esta forma, será difícil cometer errores en la pérdida geográfica de la lesión en el momento del implante, lo cual es de crucial relevancia sobre todo en casos de gran respuesta tumoral. Es importante la secuencia del implante, ya que se debe empezar siempre por la zona más dificultosa, calculando el número de horquillas o bucles y la separación entre ellos, con el fin de que la lesión quede correctamente cubierta sin zonas frías ni calientes. De esta forma, se evitarán las recidivas y las complicaciones graves como la necrosis tisular. En implantes del suelo de la boca o de la lengua, es importante separar, en la medida de lo posible, las fuentes radiactivas de la superficie de la mandíbula a fin de evitar complicaciones como la osteorradionecrosis. Las localizaciones tumorales de la cavidad oral más susceptibles de implante intersticial son: labios, suelo de la boca, mucosa yugal y lengua (5,10).

- *Labio*: los tumores T1-T2/N0 del labio se pueden manejar con implante intersticial exclusivo, debido a la baja probabilidad de diseminación ganglionar (esta aumenta en tumores G3 y cuando se afecta la comisura y/o la mucosa yugal) (Figura 6). Normalmente, el implante se realiza con Ir 192 de baja tasa de dosis y una disposición en un plano o triangular, siendo suficiente para cubrir el CTV. El implante se suele realizar previa anestesia troncular del nervio mentoniano y de la comisura labial. Cuando existe mucha queratosis actínica del labio, se puede implantar toda la longitud del mismo. La dosis que se administra es de 65 Gy a la isodosis de referencia (85 % de la dosis de base

según el sistema de París). En tumores más avanzados, se puede utilizar la BT intersticial (20-30 Gy) como sobreimpresión de la radioterapia externa (45-55 Gy).

- *Mucosa yugal*: los tumores T1-T2/N0 se pueden tratar con radioterapia intersticial, sobre todo las lesiones localizadas en la mucosa de la mejilla y las que afectan a la comisura labial. Las localizaciones desfavorables son las zonas de confluencia de la mucosa yugal con la encía o la zona de unión de la mucosa yugal entre ambos maxilares, ya que presentan una mayor incidencia de complicaciones (necrosis de la encía) y un mal cubrimiento de la zona por el implante.
- *Lengua*: los tumores T1-T2/N0 pueden tratarse con radioterapia intersticial de forma exclusiva, pero debido a la frecuente diseminación ganglionar es frecuente la utilización del implante intersticial después de 45-50 Gy de radioterapia externa. En los casos de implante exclusivo con baja tasa de dosis, se utilizan horquillas o bucles cargados con Ir 192, administrando una dosis de 65 Gy al 85 % de la dosis de base. En caso de sobreimpresión, se administrará una dosis de 20-30 Gy, individualizando las dosis. A fin de conseguir disminuir la dosis en la encía, se puede poner un separador entre el borde libre de la lengua y la propia encía (Figura 7).
- *Suelo de la boca*: en los tumores T1-T2/N0 localizados en la parte anterior del suelo de la boca, entre la lengua y la encía anterior, se puede realizar radioterapia intersticial exclusiva. Con baja tasa de dosis, se suelen utilizar bucles a fin de conseguir una buena dosimetría de la parte más superficial del tumor. Si el implante se hace con alta tasa y sin bucles, se dificulta el paso de la fuente, por lo que se puede aumentar el tiempo de parada de la fuente en la zona superficial del tumor con el fin de mejorar la dosimetría. Existe contraindicación para la realización del implante cuando se detecta infiltración de la mandíbula o la encía. En general, la lesión debe situarse al menos a 5 mm de la mandíbula para disminuir la incidencia de osteorradionecrosis. Las dosis son similares a las utilizadas en los implantes de lengua. Existe indicación de braquiterapia adyuvante tras cirugía en el caso de bordes próximos o con infiltración microscópica, infiltración del espacio linfovascular o infiltración en profundidad > 5 mm (Figura 8).

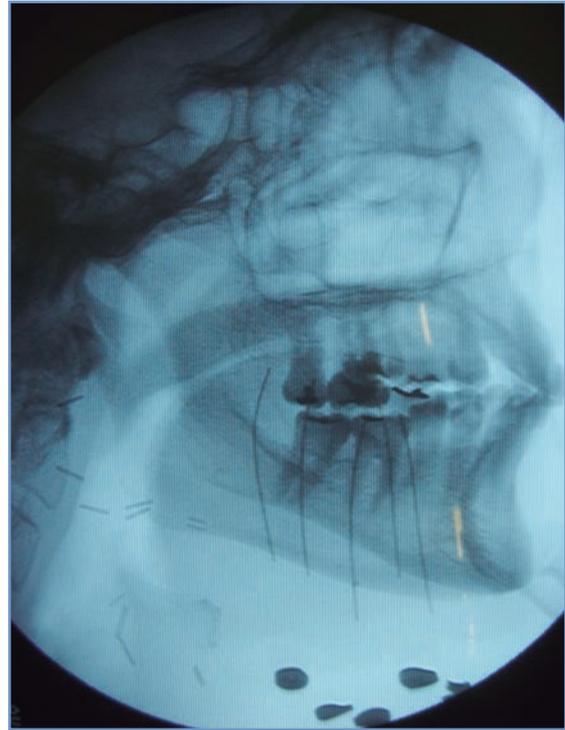


Figura 7. Tratamiento con braquiterapia intersticial de un carcinoma de lengua. Radiografía de simulación.

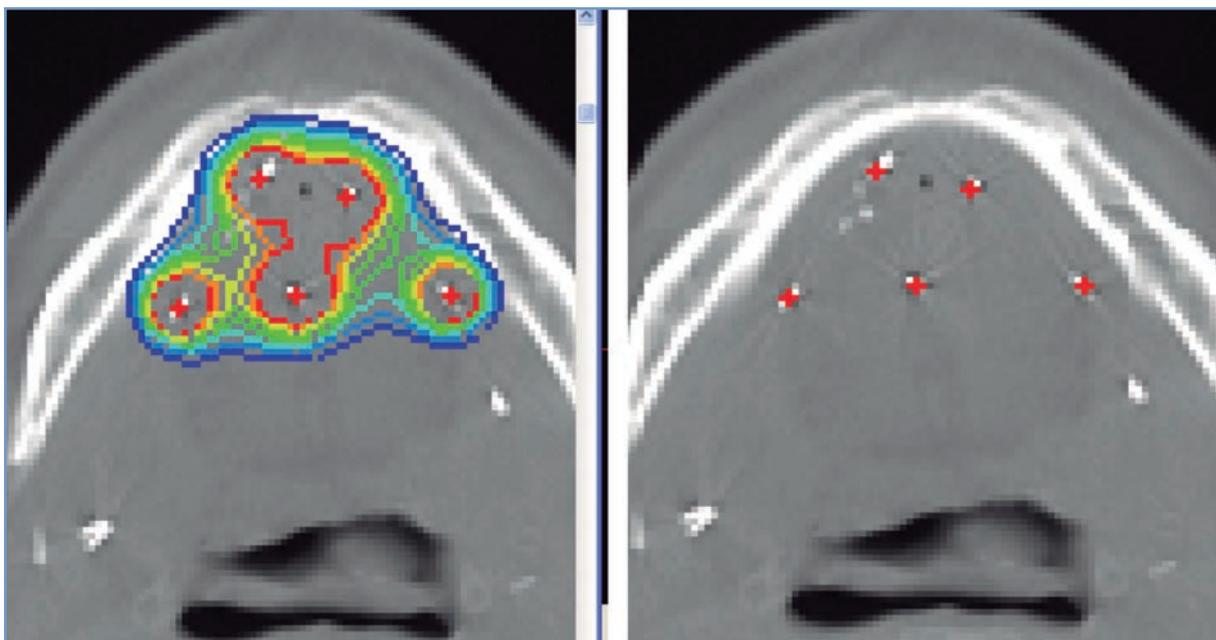


Figura 8. Tratamiento con braquiterapia intersticial de un carcinoma de suelo de boca. Implante triangular y dosimetría.

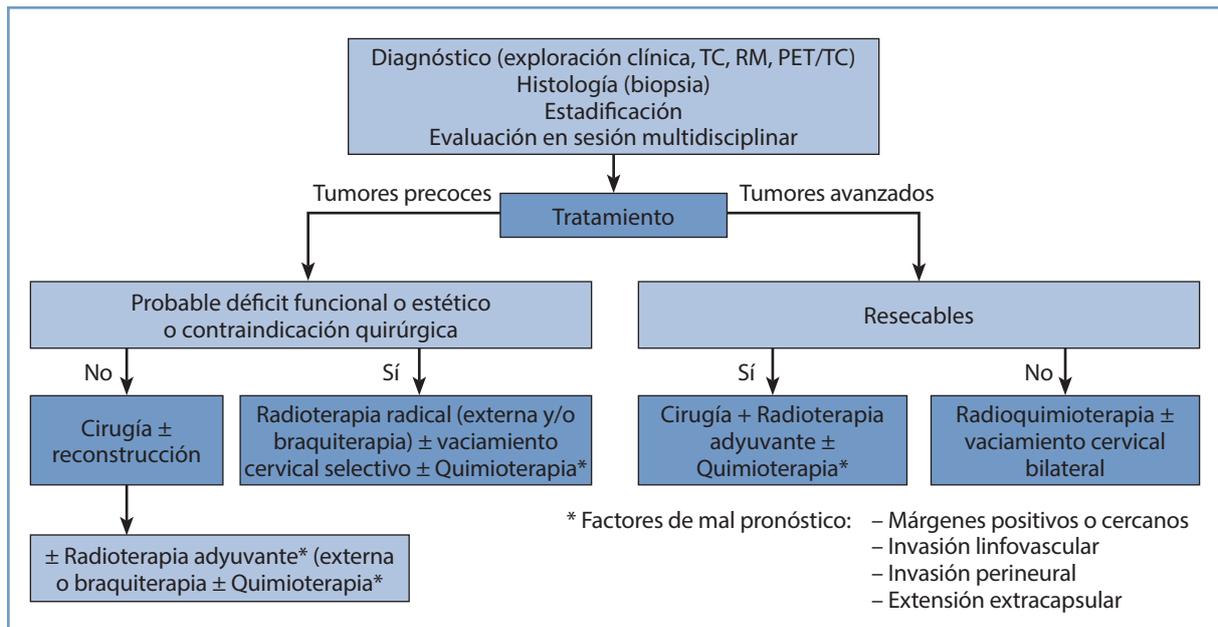
Complicaciones y tratamientos de soporte

Es preciso realizar una valoración dental previa al comienzo de la radioterapia, con extracción de los dientes en mal estado para prevenir una potencial osteorradionecrosis. Antes del tratamiento se debe instruir al paciente sobre una rigurosa higiene de la cavidad oral, unas correctas hidratación y alimentación (es frecuente la necesidad de soporte nutricional) y cuidados de la piel mediante cremas hidratantes específicas, incidiendo en la abstención de tabaco y alcohol. Durante la radioterapia, hay que valorar de forma periódica la aparición de mucositis y radiodermatitis, así como de candidiasis oral. La mucositis produce un dolor de moderada-elevada intensidad que se debe tratar con analgésicos potentes (generalmente se precisan opioides mayores, tanto para el control del dolor basal como del dolor irruptivo relacionado con la ingesta). Como toxicidad crónica cabe mencionar: xerostomía, disgeusia, fibrosis, hipotiroidismo y excepcionalmente necrosis de partes blandas u osteorradionecrosis (más frecuente con radioterapia intersticial), así como fístula faringocutánea. Son habituales las complicaciones relacionadas con la cirugía: sangrado, estenosis-obstrucción de la vía aérea, infección, alteraciones de la deglución y dificultad para el lenguaje.

SEGUIMIENTO (TABLA 5)

Tabla 5. Seguimiento en el cáncer de la cavidad oral	
Seguimiento*: duración	Frecuencia
Primer año	Cada 1-2 meses
Segundo-tercer años	Cada 2-3 meses
Cuarto-quinto años	Cada 4-6 meses
A partir del quinto año	Anual
Estudio de extensión	
Exploración	En cada consulta
Analítica	Hemograma, bioquímica, tirotrópina cada 6 meses durante los 3 primeros años y después anual
Pruebas de imagen	Radiografía de tórax anual Tomografía computarizada (TC) cervical en caso de sospecha de recidiva PET/TC a las 12 semanas tras el tratamiento con radioquimioterapia en tumores avanzados para valorar el vaciamiento cervical y en caso de sospecha de recidiva
*Las revisiones pueden ser alternativas en las consultas de las diferentes especialidades implicadas en el tratamiento (Oncología Radioterápica, Oncología Médica, Cirugía Maxilofacial, Otorrinolaringología).	

ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL CÁNCER DE LA CAVIDAD ORAL



Algoritmo diagnóstico y terapéutico del cáncer de la cavidad oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: IARC Cancer Base No. 10; 2010.
2. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23: 633-41.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, posted to the SEER website, 2012. Disponible en: <http://seer.cancer.gov>.
4. Huang S-H, Chien C-Y, FACS. A comparative study of fused FDG PET/MRI, PET/CT, MRI, and CT imaging for assessing surrounding tissue invasion of advanced buccal squamous cell carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2011; 36: 518-25.
5. Hansen EK, Yom SS, Chen CP, et al. Cancer of the lip and oral cavity. En: Hansen EK, Roach M (editores). *Handbook of evidence-based radiation oncology.* 2.ª ed. New York: Springer; 2010; p. 131-44.
6. Parosbar B. Oral cavity. En: Chao KS, Perez CA, Brady LW (editores). *Radiation oncology management decisions.* 3.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011; p. 264-74.
7. Hu KS, Harrison LB. Cancer of the oral cavity and oropharynx. En: Lu JJ, Brady LW (editores). *Decision making in radiation oncology.* New York: Springer; 2011; p. 75-104.
8. Barrett A, Dobbs J, Morris S, et al. Oral cavity. En: Barrett A, Dobbs J, Morris S, et al. (editores). *Practical radiotherapy planning.* London: Hodder Arnold and Hachette; 2009; p. 122-33.
9. Cerezo L, López M. Tumores de cavidad oral. En: Samper P (editor). *Volúmenes blancos en radioterapia conformada 3D.* Madrid: Visto Bueno Equipo Creativo; 2010; p. 279-91.
10. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol.* 2009; 91: 150-6.

TUMORES DE LOS SENOS PARANASALES



F. Arias de la Vega¹, G. Asín Felipe¹, M. C. Vallejo Ocaña²

Servicio de Radioterapia

¹Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ²Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los cánceres de la cavidad nasal y los senos paranasales constituyen una entidad poco frecuente, ya que constituyen menos del 1 % de las neoplasias malignas. Aproximadamente la mitad (53 %) se localizan en el seno maxilar, seguido de la cavidad nasal (23 %), el seno etmoidal (20 %), el seno esfenoidal (1 %) y el frontal (1 %).

En general, suelen aparecer en torno a la cuarta o quinta décadas de la vida, con la excepción de los esteseoneuroblastomas y aquellos originados en las glándulas salivales que pueden aparecer a una edad más precoz.

Su etiología no está claramente establecida, salvo la implicación del virus de Epstein-Barr en el carcinoma linfoepitelial nasosinusal en zonas endémicas del sudeste asiático o el hallazgo del virus del papiloma humano en el 35 % de los papilomas invertidos, que pueden transformarse en carcinomas escamosos. La inhalación de pequeñas partículas de polvo en trabajadores de la industria de la madera se ha asociado a la aparición de adenocarcinoma nasosinusal (1). También los trabajadores de hornos y del cuero, grabados y aquellos que manipulan cromo, benceno, disolventes, el Thorotrast utilizado en estudios radiológicos de los senos maxilares, gas mostaza y formaldehído, presentan un riesgo incrementado de desarrollar este tipo de tumores. La inhalación de partículas de níquel por los soldadores se relaciona con la aparición de carcinomas escamosos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FACTORES MOLECULARES

La mayor parte de los tumores nasosinuales son de estirpe escamosa (70-75 %) seguidos de aquellos (15 %) que derivan de las glándulas salivales (carcinoma adenoide quístico, mucoepidermoide y adenocarcinoma) (2). Otros más infrecuentes son los carcinomas indiferenciados, los neuroendocrinos, los melanomas, los sarcomas, los plasmocitomas, los linfomas y el esteseoneuroblastoma.

Existen pocos estudios relacionados con los factores moleculares en estos tumores. Algunos autores describen series en las que se evidencia una sobreexpresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en adenocarcinomas ($p < 0,05$) respecto a carcinomas escamosos, lo que sugiere un papel del componente inflamatorio en el proceso de carcinogénesis (3).

El papiloma invertido es una lesión benigna con un potencial de malignización del 15 %. El virus del papiloma humano se encuentra en un tercio de los papilomas invertidos. La infección vírica podría actuar como promotora de la displasia de alto grado que desencadenaría el desarrollo de un carcinoma escamoso.

También se han descrito cambios en la expresión de proteínas en los casos de transformación del papiloma invertido en carcinoma escamoso, como: mutación de p53, sobreexpresión de p63, pérdida de expresión de CK14, sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico, TGF- α y fascina 1. Esta última se encuentra en papilomas invertidos con alto grado de displasia, pudiendo desempeñar un importante papel en la transformación maligna del papiloma invertido.

DIAGNÓSTICO. CLÍNICA Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

En las fases iniciales, los síntomas son muy similares a procesos benignos: obstrucción, sangrado intermitente unilateral y secreción nasal. Por ello, es frecuente que el diagnóstico se demore en el tiempo, cuando el tumor ya ha rebasado la cavidad del seno y ha invadido estructuras en contigüidad, originando proptosis o diplopía por afectación de la cavidad orbitaria, epífora secundaria a la obstrucción del conducto nasolagrimal, cefalea y anosmia por invasión de la lámina cribiforme y del puente nasal, masas, edema y pérdida de piezas dentales, además de afectación de pares craneales.

El patrón de diseminación es sobre todo local, y es menos frecuente la vía linfática, por tratarse de un territorio con escaso drenaje linfático. Cuando esta existe, los ganglios más afectados son los subdigástricos, los yugulodigástricos y los retrofaríngeos. La diseminación hematológica es excepcional.

En los esteseoneuroblastomas la afectación ganglionar es más habitual en el momento del diagnóstico, aproximadamente en un 11 % de los casos.

El diagnóstico debe basarse en una correcta anamnesis, la exploración física de la región afectada que incluya los pares craneales y la toma de biopsia mediante nasofibroscopia.

El estudio de extensión incluye la realización de una tomografía computarizada (TC) que valore la invasión ósea y/o una resonancia magnética (RM) que discrimine mejor la afectación orbitaria, intracraneal y perineural. La tomografía por emisión de positrones (TEP) puede estar indicada en tumores indiferenciados, adenocarcinomas y carcinomas escamosos localmente avanzados, ya que todos ellos presentan *a priori* una mayor tendencia a la diseminación ganglionar y a distancia (4), aunque no puede considerarse estándar.

CLASIFICACIÓN TNM

La Tabla 1 muestra la clasificación TNM de estos tumores.

Tabla 1. Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (7.ª ed. edición) de los senos maxilares, etmoidales y cavidad nasal	
TUMOR PRIMARIO (T)	
Seno maxilar	
Tx	Tumor primario que no puede ser valorado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado a la mucosa del seno maxilar sin afectación ósea
T2	Tumor con afectación ósea incluido el paladar duro y/o el meato nasal medio, exceptuando la pared posterior del seno maxilar y la apófisis pterigoideas
T3	Tumor con extensión a la pared posterior del seno maxilar, tejido celular subcutáneo, suelo y/o pared medial orbitaria, fosa pterigoidea y seno etmoidal
T4a	Tumor con invasión de: contenido orbitario anterior, piel de la mejilla y/o la nariz, fosa craneal anterior, lámina pterigoidea, seno frontal y/o etmoidal
T4b	Tumor con invasión de: ápex orbitario, duramadre, cerebro, fosa craneal media, pares craneales diferentes de la segunda rama del trigémino, clivus y/o nasofaringe
Seno nasal y seno etmoidal	
Tx	Tumor primario que no puede ser valorado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado a una sublocalización con o sin afectación ósea
T2	Tumor con afectación de dos sublocalizaciones o extensión al complejo nasoetmoidal con o sin afectación ósea
T3	Tumor que invade la pared medial o el suelo orbitario, seno maxilar, paladar o lámina cribiforme

(continúa en la página siguiente)

Tabla 1. Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (7.ª ed. edición) de los senos maxilares, etmoidales y cavidad nasal	
T4a	Tumor con invasión de: contenido orbitario anterior, piel de la mejilla y/o la nariz, fosa craneal anterior, lámina pterigoidea, seno frontal y/o etmoidal
T4b	Tumor con invasión de: ápex orbitario, duramadre, cerebro, fosa craneal media, pares craneales diferentes de la segunda rama del trigémino, clivus y/o nasofaringe
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados
N0	Sin evidencia de afectación ganglionar regional
N1	Afectación de 1 ganglio ipsilateral \leq 3 cm de diámetro máximo
N2	Afectación ganglionar con diámetro mayor entre 3 y 6 cm N2a: metástasis en 1 ganglio ipsilateral con diámetro mayor entre 3 y 6 cm N2b: metástasis en más de 1 ganglio ipsilateral con diámetro mayor entre 3 y 6 cm N2c: metástasis ganglionares bilaterales con diámetro mayor entre 3 y 6 cm
N3	Afectación ganglionar superior a 6 cm de diámetro mayor
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
Mx	Las metástasis a distancia no pueden valorarse
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
ESTADIOS AJCC	
Estadio 0	TisN0M0
Estadio I	T1N0M0
Estadio II	T2N0M0
Estadio III	T3N0M0 o T1-3N1M0
Estadio IVA	T4aN0-1M0 o T1-4aN2M0
Estadio IVb	T4b cualquier N M0 o cualquier TN3M0
Estadio IVc	Cualquier T y N M1

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial debe ser la resección quirúrgica completa, siempre que sea posible. El tratamiento postoperatorio dependerá de la estadificación y las características del tumor.

Los tumores T1 o T2 N0 de senos paranasales pueden curarse solo con cirugía. En caso de que los márgenes estén afectados, se debe considerar la reescisión y, si esta no es posible, la radioterapia postoperatoria. Esta última también está indicada cuando hay márgenes cercanos y/o presencia de invasión perineural. Algunos autores recomiendan radioquimioterapia postoperatoria en casos con márgenes afectados y/o invasión perineural. En el carcinoma adenoide quístico, después de la resección quirúrgica completa, siempre está indicada la radioterapia.

En pacientes con enfermedad avanzada (T3-T4), el tratamiento estándar es la cirugía seguida de radioterapia, con lo que se consiguen tasas de control local a 5 años entre el 53 % y el 78 %, con una supervivencia entre 34 % y 64 % en las diferentes series, siendo evidente la mejora de los resultados con técnicas quirúrgicas y radioterápicas modernas, en comparación con las de hace dos o tres décadas.

En los tumores de la cavidad nasal, la radioterapia y la resección quirúrgica son igualmente efectivas en el estadio I (T1N0). La elección del tratamiento depende del tamaño y la localización del tumor y del resultado estético. En general, las lesiones del *septum* nasal posterior se tratan con cirugía y, sin embargo, para los tumores pequeños (\leq 1,5 cm) localizados en la zona anteroinferior, el tratamiento más adecuado es la braquiterapia intersticial con implante de Ir 192. En los tumores de la pared lateral, con extensión al ala nasal, la radioterapia externa es el tratamiento preferido por el mejor resultado estético que se consigue.

En los tumores en estadios II y III operables, el tratamiento inicial debe ser la resección quirúrgica con irradiación postoperatoria (5).

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Radioterapia radical

- *Volumen blanco macroscópico (gross tumor volume [GTV]):* incluye el tumor primario visible y los ganglios afectados (puede definirse un GTV para el primario y otro para los ganglios).
- *Volumen blanco clínico (clinical target volumen [CTV]):* para carcinoma epidermoide o indiferenciado sin afectación ganglionar (T2 a T4, N0), el CTV1 debería incluir los tejidos de alrededor del tumor primario con riesgo de extensión subclínica (en tumores del seno maxilar el seno entero, el paladar, la cresta alveolar, la cavidad nasal, la órbita medial, la nasofaringe y la fosa pterigopalatina y temporal; cuando el tumor se extiende superiormente, hay que incluir además el seno esfenoidal y el agujero redondo para cubrir adecuadamente el nervio maxilar y, si se constata diseminación perineural clínica o radiográfica, se debe incluir también el seno cavernoso). La inclusión de los niveles ganglionares Ib y II ipsilaterales es opcional. En caso de tumores con afectación ganglionar al diagnóstico, se deben incluir además los niveles ganglionares Ib, II, III y IV bilaterales (pueden distinguirse un CTV para el primario y otro para los ganglios). En los tumores del seno esfenoidal, el CTV1 debería incluir la cavidad nasal, los senos etmoidales bilaterales, la órbita medial, la nasofaringe y la fosa pterigopalatina y temporal. Cuando el tumor se extiende superiormente, hay que incluir además el seno esfenoidal y el agujero redondo, para cubrir adecuadamente el nervio maxilar; si se constata diseminación perineural clínica o radiográfica, incluir también el ganglio del trigémino. Para lesiones que invaden los senos etmoidales y la región olfatoria, el CTV1 debería incluir la lámina cribiforme y el borde del seno frontal. En los raros casos de afectación ganglionar al diagnóstico en el CTV1, hay que incluir los ganglios retrofaríngeos y cervicales (pueden distinguirse un CTV para el primario y otro para los ganglios).

El volumen CTV2, incluye el tumor primario y los ganglios afectados con 1-2 cm de margen.

- *Planning target volumen (PTV):* se define añadiendo un margen de 3-5 mm al CTV (pueden distinguirse un PTV para el primario y otro para los ganglios). Dosis: PTV1: ≥ 50 Gy en 25 fracciones; PTV2: 16-20 Gy.

Radioterapia postoperatoria

- No hay GTV y el CTV1 incluye el lecho quirúrgico entero y las estructuras anteriormente mencionadas y los niveles ganglionares Ib y II ipsilaterales. En caso de tumores con afectación ganglionar al diagnóstico, se deben incluir además los niveles ganglionares IB, II, III y IV bilaterales. El CTV2 comprende las áreas conocidas de enfermedad con 1-2 cm de margen.
- El PTV se define añadiendo un margen de 3-5 mm al CTV.
- *Dosis.* PTV1: ≥ 50 Gy en 25 fracciones; PTV2: 10 Gy (dosis total 60 Gy) en 5 fracciones cuando los márgenes son negativos, y 16 Gy en 8 fracciones si los márgenes son positivos.

Como órganos de riesgo deben definirse las retinas, las glándulas lacrimales mayores, el tronco cerebral, el cerebro, la mandíbula, ambas parótidas, los nervios ópticos, el quiasma óptico y la hipófisis (estos tres últimos definidos por la imagen de la RM). Al quiasma, nervios ópticos y retinas se les da un margen de 2 mm y al tronco cerebral de 3 mm para formar PRV. El PRV de los demás órganos de riesgo se constituye por los órganos sin expansión.

Beneficios potenciales de la radioterapia de intensidad modulada

En los últimos años se han publicado varios trabajos acerca de los beneficios potenciales de la utilización de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en los tumores de la cavidad nasal y los senos paranasales. El objetivo primordial es limitar la dosis en el ojo (≤ 50 Gy), el aparato lagrimal ($\leq 30-40$ Gy) y el quiasma y el nervio óptico (≤ 54 Gy) para reducir la incidencia de retinopatía, síndrome de ojo seco y neuropatía óptica, pudiendo mantener dosis > 60 Gy en el volumen blanco.

Hay varios trabajos que desarrollan las características técnicas y los resultados clínicos del tratamiento con IMRT en tumores de la cavidad nasal y los senos paranasales (6,7).

En cuanto a los carcinomas irrecesables, actualmente se está investigando el papel de la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia, aunque aún no hay datos definitivos (8).

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los efectos agudos más frecuentes son: mucositis, disgeusia, xerostomía, dermatitis y conjuntivitis. Es fundamental vigilar su aparición y evolución, ya que el manejo precoz, además de proporcionar una mejor calidad de vida al paciente, posibilitará no interrumpir la irradiación. Se utilizan los mismos tratamientos de soporte que en el resto de los pacientes con tumores de cabeza y cuello: valoración por un odontólogo y adecuación de las piezas dentarias previa al inicio de la irradiación, así como una buena higiene de la cavidad oral. Son útiles los enjuagues frecuentes con agua de manzanilla con o sin bicarbonato, y contraindicados colutorios con clorhexidina; puede emplearse benicidamina (Tantum verde®). Los cuidados de la piel, dependiendo del grado, deben estar controlados por enfermería. Si hay irritación palpebral/conjuntival, se debe proceder al lavado con suero fisiológico y a la utilización de lubricantes oculares (colirios, mejor en monodosis, durante el día y crema por la noche, por ejemplo Viscofresh® y Lacrilube®). Se ha de mantener una vigilancia estrecha del estado de hidratación-nutrición y administrar suplementos si se precisan. Se instaura tratamiento analgésico, que habitualmente incluye fármacos de tercer escalón, en este sentido, es especialmente útil la presentación transdérmica; antifúngicos, antibióticos, no de forma preventiva, pero sí precozmente si apareciese sobreinfección. Los efectos agudos son transitorios. Los tardíos más importantes son los déficits visuales derivados de la necesidad, en muchos casos, de sobrepasar la dosis de tolerancia del ojo, el nervio y el quiasma óptico para conseguir administrar la dosis adecuada al volumen blanco. A este respecto cabe citar: la retinopatía, rara con dosis < 45 Gy; la neuropatía óptica, 5 % de incidencia con dosis < 60 Gy; xeroftalmia si hay irradiación de la glándula lacrimal, y cataratas. La xerostomía es frecuente, siendo menos habitual el trismo. Otras secuelas muy infrecuentes son neuropatía craneal y necrosis cerebral. A nivel de la piel y el tejido conectivo, pueden verse fibrosis, sequedad y estenosis nasal, disfunción deglutoria e incluso necrosis focal de partes blandas. También se han descrito afecciones del área acústica, especialmente disfunción vestibular, otitis, acúfenos y pérdida de audición.

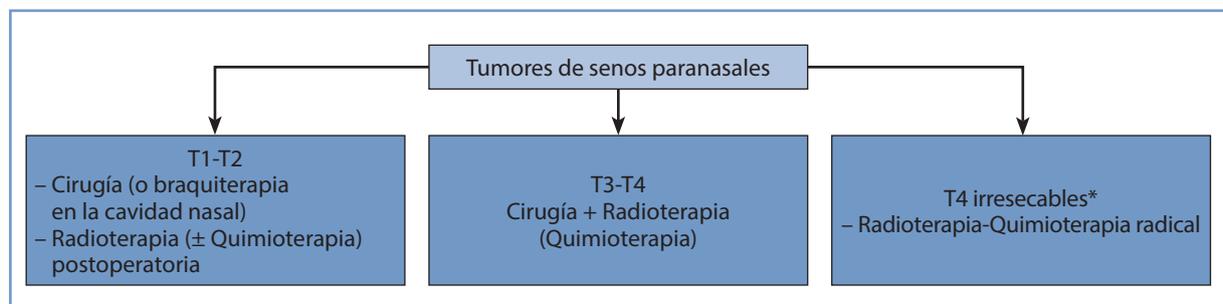
SEGUIMIENTO

Se debe realizar a los 2-3 meses de finalizar el tratamiento, y debe incluir el examen físico completo y una TC o una RM. Cada 3-4 meses durante los 2-3 primeros años. Se ha de llevar a cabo cada 6 meses hasta cumplir el quinto año, y luego anualmente, con exploración física. La cadencia de exploraciones radiológicas no está definida, aunque se acepta cada 6-12 meses y ante la sospecha de recidiva, especialmente si pudiera ser rescatada.

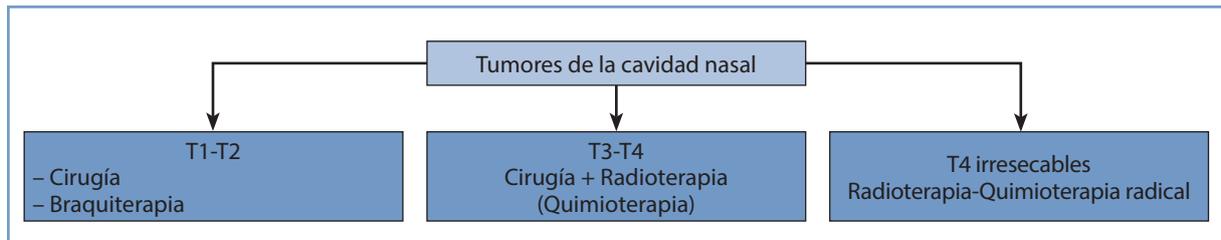
RESUMEN: ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Diagnóstico y estudio de extensión que comprende el examen físico con evaluación de los pares craneales (especialmente el II, IV, V, y VI), así como la palpación del puente nasal, la mejilla y la cavidad orbitaria medial. Fibroscopia de la cavidad nasal y la nasofaringe, con toma de biopsia siempre que sea posible.

- TC y RM, esenciales para determinar la extensión de la enfermedad y la invasión de estructuras adyacentes (órbita, fosa craneal anterior y pterigopalatina).



*En tumores potencialmente resecables, una alternativa sería quimioterapia de inducción seguida de cirugía y radioterapia o de radioterapia (quimioterapia) radical.



BIBLIOGRAFÍA

1. Slack R, Young C, Rushton L; British Occupational Cancer Burden Study Group. Occupational cancer in Britain. Nasopharynx and sinonasal cancers. *Br J Cancer*. 2012; 107: 49-55.
2. McKay SP, Shibuya TY, Armstrong WB, Wong HS, Panossian AM, Ager J, et al. Cell carcinoma of the paranasal sinuses and skull base. *Am J Otolaryngol*. 2007; 28: 294-301.
3. Holmila R, Cyr D, Luce D, Heikkilä P, Dictor M, Steiniche T, et al. COX-2 and p53 in human sinonasal cancer: COX-2 expression is associated with adenocarcinoma histology and wood-dust exposure. *Int J Cancer*. 2008; 122: 2154-9.
4. Prestwich RJ, Bhatnagar P, Chowdhury FU, Patel CN, Dyker KE, Coyle C, et al. The impact of 18F-FDG PET CT prior to chemoradiotherapy for stage III/IV head and neck squamous cell carcinoma. *ISRN Oncol*. 2012: 636379.
5. Robbins KT, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Stojan P, Snyderman CH, et al. Contemporary management of sinonasal cancer. *Head Neck*. 2011; 33: 1352-65.
6. Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, Rosenzweig KE, Wolden SL, Patel SG, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting-The MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67: 691-702.
7. Madani I, Bonte K, Vakaet L, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent University Hospital update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73: 424-32.
8. Hanna EY, Cardenas AD, DeMonte F, Roberts D, Kupferman M, Weber R, et al. Induction chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 137: 78-81.

TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES



A. Hervás Morón¹, M. C. Vallejo Ocaña¹, L. Cerezo Padellano²

Servicio de Oncología Radioterápica

¹*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

²*Hospital Universitario de La Princesa. Madrid*

INTRODUCCIÓN

Los tumores de las glándulas salivales pueden originarse tanto en las glándulas salivales principales (parótida, submandibular y sublingual), como en las glándulas salivales menores, situadas a lo largo de la submucosa del tracto aerodigestivo superior. Son poco frecuentes, con histologías variables y comportamiento clínico diferente, lo que ha hecho que su manejo haya sido controvertido.

Representan el 3-6 % de los tumores de cabeza y cuello en adultos. La edad media de presentación son los 55-65 años. La localización más frecuente es la glándula parótida (70-80 %), seguida por glándulas submandibulares (8-15 %), glándulas salivales menores (5-8 %) y sublinguales (< 1 %).

TIPOS HISTOLÓGICOS

Debido a la diversidad de tipos celulares que forman las glándulas salivales, existen cerca de 40 tipos histológicos. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) contempla dos grandes apartados: los adenomas, o tumores benignos, y los carcinomas. En un tercer grupo incluye los linfomas y otros tumores no epiteliales. El tipo benigno más común es el adenoma pleomórfico; mientras que los malignos más frecuentes son el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoide quístico.

Los carcinomas de glándulas salivales suelen dividirse en *tumores de grado bajo-intermedio*, que son el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma de células acinares de bajo grado, y *tumores de alto grado de malignidad*, que incluyen el mucoepidermoide de alto grado, el mixto maligno, el adenoide quístico, el adenocarcinoma, el escamoso y los carcinomas indiferenciados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y VÍAS DE EXTENSIÓN

Los síntomas más frecuentes son: una masa solitaria indolora en la glándula, aumento difuso de la misma, dolor facial (entre el 10 % y 15 % de los cánceres de parótida) y paresia facial (signo de malignidad). Las metástasis ganglionares son muy poco habituales, y, cuando se producen en tumores de parótida, el primer lugar son los ganglios intraparotídeos, seguidos por el nivel IB; la glándula submandibular, en la proximidad del tumor y la glándula sublingual, niveles IA y IB.

En el carcinoma adenoide quístico, la extensión es predominantemente perineural. Las metástasis a distancia se localizan con más frecuencia en el pulmón (80 %), y después en el hueso (15 %), el hígado y otras localizaciones. Los índices más altos de metástasis (25-45 %) se objetivan en el carcinoma adenoide quístico, el carcinoma indiferencia-

do, el carcinoma mixto y el carcinoma ductal. El carcinoma adenoide quístico puede desarrollar metástasis a distancia de forma muy tardía, a menudo de 10 a 20 años después del diagnóstico inicial y el tratamiento.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los más importantes son el grado histológico, el tamaño del tumor y la invasión local.

DIAGNÓSTICO

- *Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión*, por palpación o guiada por ecografía. No siempre es posible establecer el diagnóstico histológico preoperatorio. Para la tipificación exacta del tumor se requiere una biopsia abierta o la extirpación quirúrgica.
- *Estudio de extensión*: tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). La afectación del hueso se identifica mejor mediante TC, mientras que la RM permite una evaluación más fiable de la infiltración de tejidos blandos, la invasión perineural y la extensión intracraneal. Se deben realizar una radiografía o una TC de tórax y una analítica completa, incluyendo la determinación de fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas. No se debe recurrir a la tomografía por emisión de positrones-TC (TEP-TC) rutinariamente, aunque esta prueba tiene buena precisión para definir la enfermedad ganglionar y a distancia.

CLASIFICACIÓN TNM
Tumor primario (T)
– TX: No puede evaluarse el tumor primario
– T0: No hay evidencia de tumor primario
– T1: Tumor ≤ 2 cm en dimensión mayor, sin extensión extraparenquimatosa
– T2: Tumor > 2 cm ≤ 4 cm, sin extensión extraparenquimatosa
– T3: Tumor > 4 cm o con extensión extraparenquimatosa
– T4a: Tumor que invade piel, mandíbula, conducto auditivo externo, y/o nervio facial
– T4b: Tumor que invade la base del cráneo y/o la apófisis pterigoides y/o rodea la arteria carótida
<i>Nota:</i> por extensión extraparenquimatosa se entiende la invasión clínica o macroscópica a tejidos blandos, no se considera si solo es microscópica
Ganglios linfáticos regionales (N)
– NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
– N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales
– N1: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su mayor dimensión
– N2: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 < 6 cm en su dimensión mayor, o en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno > 6 cm, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm
• N2a: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral > 3 cm < 6 cm en su mayor dimensión
• N2b: Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, < 6 cm
• N2c: Metástasis linfáticas bilaterales o contralaterales < 6 cm
– N3: Metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su mayor dimensión
Metástasis a distancia (M)
– M0: No hay metástasis a distancia
– M1: Metástasis a distancia

TRATAMIENTO

Cirugía

Es la principal opción terapéutica. Se debe realizar una extirpación completa del tumor. La mayoría de los tumores se localizan en el lóbulo superficial de la glándula parótida. Se debe preservar el nervio facial si no se constata su afectación. La mayoría de los tumores del lóbulo profundo precisarán radioterapia postoperatoria por la presencia de factores adversos y dificultad en conseguir una resección completa con márgenes adecuados.

Radioterapia

- *Primaria*: la radioterapia primaria está indicada en los carcinomas irresecables, en pacientes inoperables por causas médicas y en pacientes seleccionados, con metástasis a distancia al diagnóstico con aceptable estado general y larga expectativa de vida. Debido a la baja fracción de crecimiento y al dilatado tiempo de duplicación celular, los tumores de glándulas salivales son más sensibles a la irradiación con neutrones que otros tumores malignos. En este punto, hay que hacer referencia a la falta de disponibilidad de esta técnica en España. La adición de quimioterapia radiosensibilizante con cisplatino puede aumentar el beneficio terapéutico en los tumores irresecables.
- *Postoperatoria*: las indicaciones para la administración de radioterapia postoperatoria son la presencia de cualquiera de los siguientes factores:
 - Enfermedad residual microscópica o macroscópica.
 - Tumor recurrente.
 - Alto grado histológico.
 - Enfermedad localmente avanzada (T4, invasión ósea, invasión del nervio facial).
 - Presencia de metástasis ganglionares.
 - Invasión perineural o linfovascular.

Algunos autores también recomiendan radioterapia postoperatoria en tumores con extensión extraglandular (T3) y cuando los márgenes de resección están próximos, esto es, a menos de 5 mm. Respecto al adenoma pleomorfo, se recomienda una resección total del tumor con preservación del nervio facial, si es posible. La radioterapia postoperatoria se administrará en pacientes con tumor residual microscópico o macroscópico o en aquellos operados por recidiva. Es conveniente reseca el tumor residual macroscópico antes de la radioterapia, si es posible, para lograr un mejor control local. Los márgenes próximos no son suficiente indicación para administrar radioterapia postoperatoria, así como tampoco la rotura de la cápsula del adenoma durante la operación.

Tratamientos combinados

Los datos de eficacia en estos tumores son limitados. El tratamiento se ha extrapolado de otras localizaciones de cabeza y cuello.

Quimioterapia

Es el tratamiento paliativo en la enfermedad avanzada (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, mitoxantrona, carboplatino y vinorelbina).

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

- *Sistemas de inmovilización y recomendaciones para la TC*. Las mismas que en cualquier otra localización de cabeza y cuello.
- *CTV y PTV*. En los casos de irradiación primaria, el *GTV* incluirá el tumor macroscópico definido por las pruebas de imagen (TC y RM). En la irradiación postoperatoria, el volumen de irradiación estará determinado por los hallazgos patológicos, como la invasión de un nervio mayor. En estos casos, el volumen de irradiación será más amplio. El *CTV* debe incluir todo el lecho tumoral (o *GTV* en tumores no operados) más un margen de 1,5-2 cm para cubrir

la posible extensión microscópica de la enfermedad. En el carcinoma adenoide quístico, por su propensión a la invasión perineural, es importante irradiar el trayecto del nervio facial desde la glándula parótida hasta la base del cráneo.

La afectación ganglionar cervical contralateral es infrecuente en los carcinomas de parótida, incluso en los de alto grado de malignidad, por ese motivo la irradiación será generalmente ipsilateral. La necesidad de irradiación preventiva de los ganglios cervicales viene dada por la extensión del tumor primario y el grado histológico. Los tumores mayores de 4 cm, así como los de alto grado, suelen asociarse con metástasis ocultas. El cuello ipsilateral se trata después de un vaciamiento cervical con ganglios positivos, y en tumores de alto grado o recidivantes, incluso con ganglios negativos en el vaciamiento. En la irradiación electiva del cuello, deben irradiarse, al menos, los niveles I, II y III. La única excepción es el carcinoma adenoide quístico, que tiene una baja frecuencia de afectación ganglionar, entre 5-10 % y, por tanto, no precisaría irradiación preventiva del cuello.

- El PTV será individualizado en cada centro, dependiendo de la disponibilidad técnica y la experiencia de sus profesionales.
- Dosis en PTV. La dosis de irradiación postoperatoria en pacientes con enfermedad mínima residual varía entre 50-60 Gy, con fraccionamiento diario de 2 Gy, a nivel del tumor primario. Si existe invasión de un nervio mayor, se recomienda una dosis de 60-65 Gy, incluyendo todo el trayecto del nervio hasta la base del cráneo. Para la irradiación preventiva de los ganglios cervicales, la dosis recomendada está entre 45-54 Gy. En caso de irradiación exclusiva en tumores irresecables, pacientes inoperables o pacientes con residuo macroscópico, la dosis recomendada es de 70 Gy (rango 66-70 Gy). Para el adenoma pleomorfo se recomienda entre 50-60 Gy con fraccionamiento estándar como régimen postoperatorio. Si existe tumor macroscópico, la dosis total estará en el rango de 64-66 Gy.

– *Órganos de riesgo y dosis limitante.* Las mismas recomendadas en cualquier localización de cabeza y cuello (ya referidas en otro capítulo de esta obra).

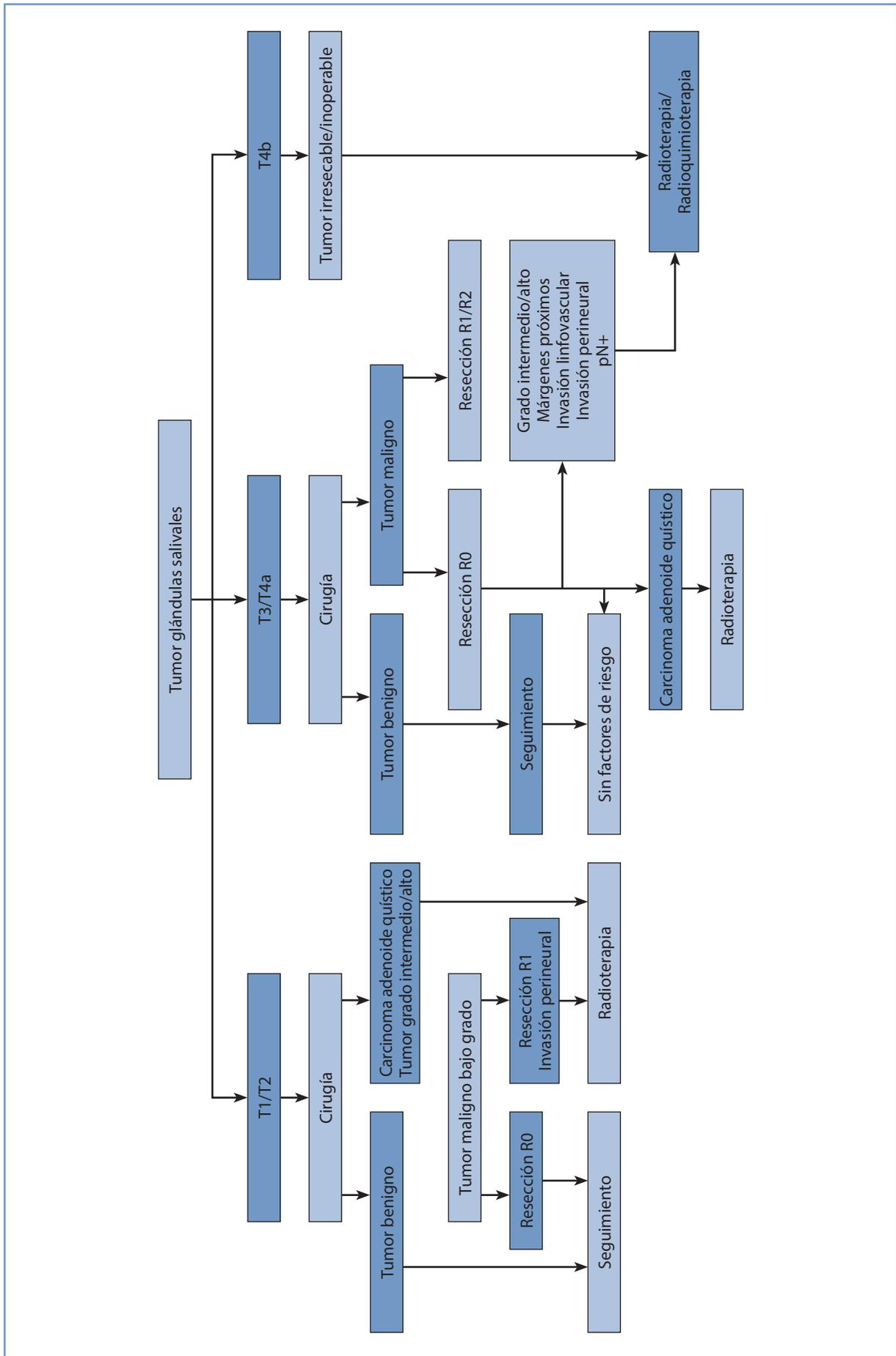
COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE SOPORTE

En general, el tratamiento es bien tolerado, aunque es frecuente algún grado de xerostomía, que suele ser permanente. Para minimizarla, lo más efectivo es proteger las glándulas salivales contralaterales mediante una técnica de irradiación apropiada. Una vez establecida, la xerostomía crónica se puede tratar con pilocarpina oral (Salagen®), que estimula el resto del parénquima glandular funcionante (puede ser eficaz si las glándulas salivales contralaterales han recibido una dosis de irradiación < 26 Gy [una dosis mayor produce una atrofia permanente]). Otras complicaciones son los trismos y el dolor por fibrosis de la articulación temporomandibular o de los músculos maseteros, más frecuente cuando existe infiltración tumoral de estos músculos y se administran dosis altas de irradiación. Finalmente, también se puede producir otitis media serosa, que puede requerir drenajes y un manejo especial por el otorrinolaringólogo.

SEGUIMIENTO

Es preciso el seguimiento a largo plazo para descartar la recidiva y por la posible aparición de secuelas tardías, aunque este no está completamente establecido. Se recomienda realizarlo cada 3 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses hasta el quinto año y posteriormente de forma anual. Se debe llevar a cabo una exploración física y una analítica en cada revisión y practicar las pruebas de imagen necesarias según las manifestaciones clínicas.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Barton J, Slevin N, Gleave E. Radiotherapy for pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 22: 925-8.
2. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63: 917-28.
3. Bensadoun RJ, Allavena C, Chauvel P, Dassonville O, Demard F, Dieu-Bosquet L, et al. 2003 update of standards, options and recommendations for radiotherapy for patients with salivary gland malignant tumors. *Cancer Radiother.* 2003; 7: 280-95.
4. Bragg CM, Conway J, Robinson MH. The role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of parotid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 729-38.
5. Bron LP, Traynor SJ, McNeil EB, O'Brien CJ. Primary and metastatic cancer of the parotid: Comparison of clinical behavior in 232 cases. *Laryngoscope.* 2003; 113: 1070-5.
6. Chao KS. Protection of salivary function by intensity-modulated radiation therapy in patients with head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002; 12: 20-5.
7. Hodge CW, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Role of radiotherapy for pleomorphic adenoma. *Am J Clin Oncol.* 2005; 28: 148-51.
8. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, Duncan W, Richter MP, Saroja KR, et al. Neutron vs photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomised clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27: 235-40.
9. Tanvetyanon T, Qin D, Padhya T, McCaffrey J, Zhu W, Boulware D, et al. Outcomes of postoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced major salivary gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 135: 687-92.
10. www.nccn.org (National Comprehensive Cancer Network).

METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES DE ORIGEN DESCONOCIDO



M. Martínez Carrillo, M. I. Tovar Martín, M. R. Guerrero Tejada

Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

INTRODUCCIÓN

Representan el 3 % de todas las neoplasias y el 3-5 % de los tumores sólidos. La incidencia de las metástasis ganglionares cervicales de origen desconocido es del 1,5-9 % de los tumores de cabeza y cuello. El carcinoma de células escamosas es la histología más frecuente (53-77 %), salvo las metástasis de los niveles ganglionares más bajos, donde el adenocarcinoma es más habitual (1,2).

Los tumores de origen desconocido se han clasificado en: pronóstico favorable y pronóstico desfavorable; las metástasis ganglionares cervicales de origen desconocido pertenecen al primer grupo (1).

Existen varias teorías que tratan de explicar cómo el tumor primario permanece indetectable debido a factores como: escaso tamaño tumoral, estar localizado en áreas complejas (como la cripta amigdalina), tasa de crecimiento lenta o involución espontánea (1).

DIAGNÓSTICO

Habitualmente, están afectados varones de 55-65 años, fumadores y/o bebedores crónicos. El principal síntoma es una masa cervical, aunque pueden estar presentes otros síntomas, como edema, dolor, disfagia, etc. (1). Un buen diagnóstico puede desvelar el tumor primario en más del 50 % de los casos, siendo la base de la lengua y la amígdala palatina las localizaciones más frecuentes (1,2).

- *Historia clínica.* Se debe preguntar por: consumo de tabaco y alcohol (origen fuera de la nasofaringe), parejas sexuales y contacto orogenital (tumor de orofaringe asociado al *virus del papiloma humano*), antecedentes de tumores cutáneos (metástasis de melanoma o carcinoma de células escamosas de piel), episodios de ronquera (cuerdas vocales), disfagia (orofaringe, hipofaringe y supraglotis) o crisis de dolor referido.
- *Examen físico.* La localización de la adenopatía ayuda a la ubicación del tumor primario (Tabla 1). La detección de ganglios bilaterales hace pensar en nasofaringe, base de la lengua, hipofaringe y estructuras de la línea media. La existencia de adenopatías no cervicales orienta a primarios fuera del área de cabeza y cuello.

Tabla 1. Niveles ganglionares afectados en función del tumor primario

Labio y cavidad oral	Niveles I-III
Orofaringe, hipofaringe, laringe, tiroides	Niveles II-IV (VI si son centrales)
Por debajo de las clavículas	Nivel IV o fosa supraclavicular
Cutáneos	Nivel V y parótida
Nasofaringe	Niveles II-V y retrofaríngeos

- *Laboratorio.* Hemograma, bioquímica, CA 15.3, CA125 y tiroglobulina.
- *Estudio de imagen.* La prueba de elección es la *tomografía computarizada* (TC) con contraste de cabeza y cuello, que puede complementarse con una *resonancia magnética* (RM) para una mejor evaluación del tejido blando (nasofaringe y orofaringe). Cada vez está más extendido el uso de la *tomografía por emisión de positrones* (TEP) y de la combinación de *TEP/TC* con alta sensibilidad y especificidad; aunque la localización de orofaringe y pulmón es la causa más frecuente de falsos positivos (3), puede detectar el tumor primario entre el 25-57 % de los casos, según las series, por lo que algunas guías lo recomiendan. Para la detección de metástasis a distancia, está indicada la realización de *TEP/TC* o *TC de tórax, abdomen y pelvis*.
- *Endoscopia con biopsia.* Panendoscopia (nasofaringe, laringe y esófago) y biopsia dirigida a las áreas de sospecha clínica o radiológica. La biopsia amigdalor/tonsilectomía sin sospecha clínica ni radiológica está en discusión, aunque puede localizar el tumor primario hasta en un 25 % de los casos, por lo que algunos autores la recomiendan. El muestreo al azar de la mucosa nasofaríngea y el seno piriforme podría no estar justificado. Si hay afectación de los niveles IV-V, puede estar indicada la esofagoscopia. La broncoscopia estaría justificada en caso de sospecha radiológica en el nivel pulmonar.
- *Diagnóstico histológico.* Se debe comenzar por una *punción-aspiración con aguja fina* (PAAF), y continuar con una biopsia con aguja gruesa si la PAAF es negativa. La biopsia escisional se indica cuando no se ha llegado a un diagnóstico (hasta dos PAAF negativas) o ante una masa cervical con alta sospecha de linfoma.
- *Inmunohistoquímica.* Anticuerpos dirigidos a componentes específicos.
- *Estudio molecular.* Virus del papiloma humano (orofaringe) y virus de Epstein-Barr (nasofaringe).

CLASIFICACIÓN TNM

- La estadificación ganglionar se muestra en la Tabla 2 (4).
- Tx: no demostrable. M0/1: sin/con metástasis a distancia.

A. Ganglionar no nasofaringe		B. Ganglionar nasofaringe	
Nx	No demostrable	Nx	No demostrable
N0	No hay	N0	No hay
N1	Único, ipsilateral, ≤ 3 cm	N1	Unilateral, sobre la fosa supraclavicular, 6 cm
N2	A: único ipsilateral 3-6 cm B: múltiple ipsilateral 6 cm C: bilateral 6 cm	N2	Bilateral, sobre fosa supraclavicular, ≤ 6 cm
N3	Tamaño > 6 cm	N3	> 6 cm y/o en la fosa supraclavicular A: sin extensión a la fosa supraclavicular B: con extensión a la fosa supraclavicular

TRATAMIENTO

No existe consenso, y el único ensayo promovido por la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica se cerró por falta de reclutamiento de participantes.

- *Dissección cervical.* Proporciona datos histopatológicos como la existencia de extensión extracapsular que condiciona el tratamiento adyuvante. Es preferible una disección selectiva a una radical (5), la cual estaría indicada ante signos de extensión extracapsular y englobaría la vena yugular o el músculo esternocleidomastoideo (2).
- *Radioterapia.* Es la alternativa al tratamiento quirúrgico en los estadios N1, sobre todo en pacientes inoperables. Existen dos estrategias: la irradiación ganglionar bilateral más el eje faríngeo y la laringe, y la irradiación cervical unilateral (2).
 - *Mucosa* (Tabla 3). Se ha descrito una tasa de aparición del tumor primario tras la irradiación unilateral cervical similar a la aparición de un segundo tumor primario metacrónico. Wallace y cols. (6) incluyeron solo la orofaringe y la nasofaringe en el campo de tratamiento, y únicamente en el caso de afectación del nivel III se incluyeron la laringe y la hipofaringe, con un control del 92 % a los 5 años (2). Dada su implicación en la deglución, es importante preservar la laringe siempre que sea posible (2,6).

Tabla 3. Mucosa potencialmente tratable en función de la afectación ganglionar	
Nivel I	Orofaringe y cavidad oral
Nivel II	Orofaringe, nasofaringe ± hipofaringe (anillo de Waldeyer)
Nivel III	Orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe
Nivel IV	Orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe
Nivel V	Nasofaringe, hipofaringe
Nivel VI	Hipofaringe, laringe

- *Irradiación bilateral/unilateral.* Parece que hay un mejor control locoregional con una menor aparición del tumor primario entre los pacientes con irradiación extendida, con una tendencia favorable en la supervivencia, aunque no significativa (7). Tradicionalmente, la radioterapia bilateral se reserva para pacientes con sospecha de tumor primario en la línea media (base de la lengua en el positivo al virus del papiloma humano, tras amigdalectomía negativa, nasofaringe en tumor positivo al virus de Epstein-Barr, o imágenes sospechosas), extensión ganglionar con riesgo de afectación del cuello contralateral (\geq N2b) o afectación ganglionar bilateral (6).
- Se debe valorar el estado general del paciente y la toxicidad asociada a la radioterapia extendida, frente a la opción de vigilancia estrecha y rescate quirúrgico o radioterapia (6).
- *Tratamiento sistémico.* Chen y cols. (8) estudiaron el papel de la quimioterapia, aunque sin demostrar un claro beneficio. Podría indicarse en casos de extensión extracapsular o de grandes volúmenes irresecables. El agente más utilizado es el cisplatino (2,6).
- *Tratamiento combinado.* Es el más recomendado en estadios avanzados. Wallace y cols. (6) mostraron un mejor control cervical a los 5 años en pacientes con radioterapia y disección cervical, frente a radioterapia sin disección cervical (93 % radioterapia pre-, 82 % radioterapia post-, 73 % solo radioterapia), mientras que Aslani y cols. (9) no demostraron diferencias en el control regional ni en la supervivencia. No está claro cuál es la combinación más efectiva: disección cervical con radioterapia postoperatoria o radioterapia-quimioterapia concomitante de inicio, seguidas de disección cervical en caso de ausencia de respuesta clínica o metabólica.
- *Estadios pN1 ± pN2a sin extensión extracapsular.* Tanto la radioterapia como la disección cervical consiguen un buen control regional, principalmente en N1 (6). Nivel de evidencia 3.
- *Estadios cervicales avanzados (\geq N2b ± N2a) o extensión extracapsular.* La radioterapia-quimioterapia tras la disección cervical en la extensión extracapsular o de inicio en caso de enfermedad irresecable tiene un nivel de evidencia 1. En el resto de los casos, la disección cervical + radioterapia es lo más recomendado, con un nivel de evidencia 3.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

- *Sistemas de inmovilización y TC.* Estos son la máscara termoplástica, el reposacabezas, el sistema de retracción de hombros y el reposapiernas. La TC se ha de llevar a cabo con el paciente en decúbito supino, desnudo de cintura para arriba y con la nuca apoyada en el cabezal; se debe incluir desde la calota hasta el apéndice xifoides, con cortes de 0,5-0,2 mm y contraste intravenoso.
- *Volumen, dosis, órganos de riesgo.* No existe consenso ni distinción por estadios (Tablas 4 y 5) (2,6,10).

Tabla 4. Volumen de tratamiento y dosis (para fraccionamiento estándar)	
GTV: adenopatía/s visible/s CTV1: GTV + 0,5 cm/lecho quirúrgico	PTV1: CTV1 + 0,5-0,8 cm Dosis: 66-70 Gy/54-60 Gy (64-66 Gy si hay extensión extracapsular)
CTV2: niveles adyacentes al CTV1 + mucosa altamente sospechosa	PTV2: CTV2 + 0,5-0,8 cm Dosis: 60-66 Gy
CTV3: resto de niveles ipsilaterales ± contralaterales (I-V) ± mucosa	PTV3: CTV3 + 0,5-0,8 cm Dosis: 50-56 Gy

Tabla 5. Volumen, órganos de riesgo y dosis limitantes (en Gy y fraccionamiento estándar)	
Médula: Dosis máx 45-50 Gy	Tiroides: Dosis máxima 45
Parótida: Dosis media < 25 Gy (bilateral) < 20 Gy (unilateral)	Cóclea: Dosis media ≤ 45 Gy
Laringe: Dosis media < 50 Gy (si no está en el PTV)	Nervio óptico/quiasma: Dosis máxima < 55 Gy

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO

Las complicaciones dependen de la agresividad y del volumen del tratamiento. Se ha descrito que las técnicas de radioterapia de intensidad modulada preservan mejor el tejido sano, tienen menor toxicidad pero igual eficacia (Tabla 6) (2,6).

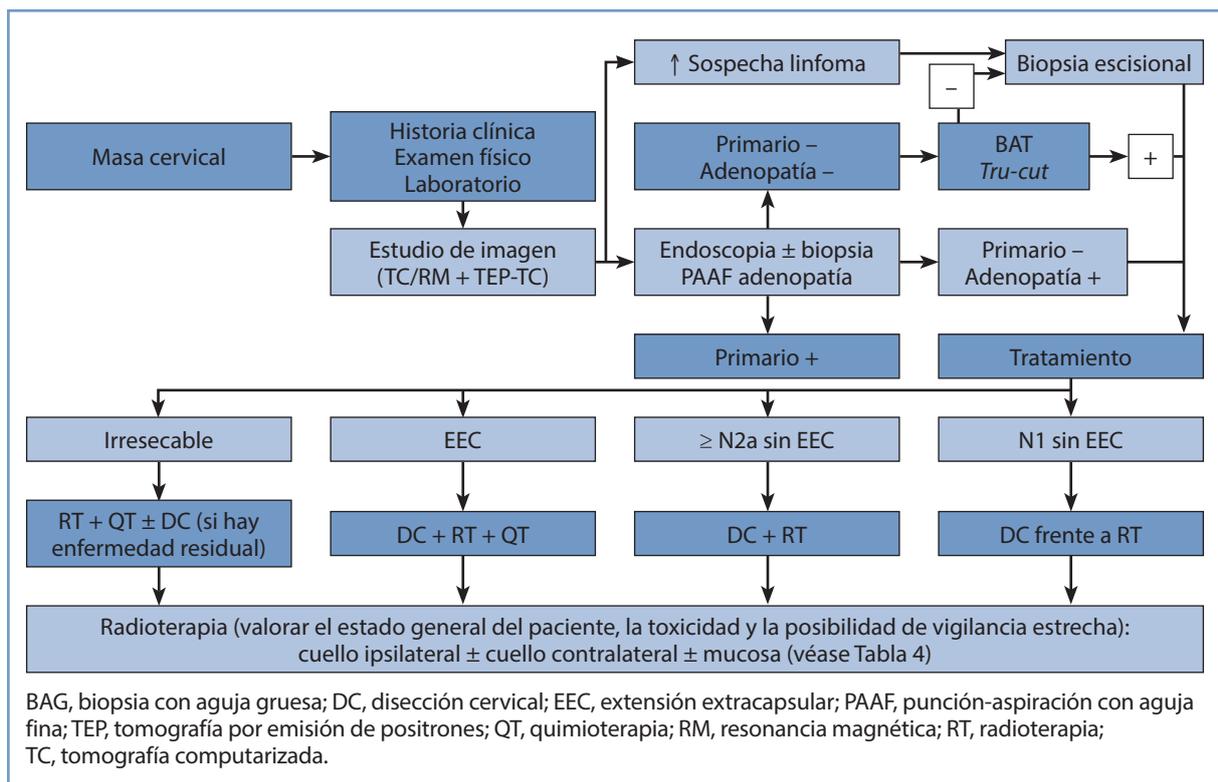
Tabla 6. Tratamiento de las toxicidades más frecuentes	
Mucositis (aguda + frecuente)	Analgesia: antiinflamatorios ± opioides o fármacos coadyuvantes Antifúngicos: prevenir la sobreinfección por hongos Tópico: gel de ácido hialurónico o anestésico, colutorios sin alcohol Prevención: se ha descrito el papel de la glutamina
Esofagitis	Igual que la mucositis + protector gástrico
Radiodermitis	Lavados con agua tibia y jabón neutro Tópico: geles emolientes (Uready®) o reparadores (ácido hialurónico). Retirar todas las cremas antes de la irradiación Evitar: sol, cuchillas, rascado, roces, sustancias irritantes Analgesia con antiinflamatorios si hay dolor
Soporte nutricional	Siempre que sea posible, usar la vía oral Intolerancia oral: sonda nasogástrica/gastrotomía (soporte > 30 días)
Estenosis esofágica	Conservador: dilatación esofágica Agresivo: cirugía o endoprótesis
Xerostomía (crónica + frecuente)	Saliva artificial, pilocarpina (solo si se ha preservado algo del tejido glandular), enjuagues con agua, chupar caramelos sin azúcar, chicles, colutorios para higiene bucal Prevención: amifostina. Lo mejor es preservar el tejido glandular en la radioterapia

SEGUIMIENTO

Para la detección precoz y el tratamiento de la recaída ganglionar o la aparición del primario se ha de realizar un adecuado seguimiento. El patrón de recaída dominante es la recaída ganglionar y metástasis a distancia, ya que su probabilidad es, al menos, el doble que la de aparición del tumor primario, que es mínima en los casos de TEP/TC y panendoscopia negativas. Los principales factores pronósticos son: número de ganglios afectados, estadio ganglionar, extensión extracapsular, grado histológico y estado general (2,6,8).

Se recomienda llevar a cabo una evaluación con historia clínica y examen físico cada 2-3 meses el primer año, cada 2-4 meses durante el segundo año, cada 4-6 meses hasta los 5 años y después cada 6-12 meses. La realización de una TC o una RM debe hacerse no antes de las 6-8 semanas del tratamiento y dentro de los 6 primeros meses. La TEP/TC puede ser útil para la valoración de la respuesta, se recomienda realizarla en un periodo de 12 semanas tras el tratamiento; asimismo, puede utilizarse en caso de discordancia o duda en el examen físico o la TC. Las pruebas de imagen no se recomiendan de rutina, y deben quedar supeditadas a los hallazgos en el examen físico y a los síntomas del paciente. La endoscopia es una parte esencial del seguimiento en estos tumores. Sí se recomienda, sin embargo, la determinación de la hormona tiroidea cada 6 meses (2).

RESUMEN



BIBLIOGRAFÍA

1. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck*. 2013; 35: 123-32.
2. Cerezo L, Raboso E, Ballesteros AI. Unknown primary cancer of the head and neck: A multidisciplinary approach. *Clin Trans Oncol*. 2011; 13: 88-97.
3. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009; 19: 731-44.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) (editores). *AJCC Cancer Staging Manual*. 7ª ed. New York: Springer-Verlag; 2010.
5. Givi B, Linkov G, Ganly I, Patel SG, Wong RJ, Singh B, et al. Selective node dissection in node-positive squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 147: 707-15.
6. Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol*. 2011; 32: 286-90.
7. Ligez A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X, Pommier P, Peignaux K, et al. Impact of target volumes and irradiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother Oncol*. 2009; 93: 483-7.
8. Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li BQ, Luu Q, Donald PJ. Radiation therapy in the management of head and neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81: 346-52.
9. Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck*. 2007; 29: 585-90.
10. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76 (Supl. 3): 10-9.

CÁNCER DE TIROIDES



M. Lloret Sáez-Bravo, R. Carmona Vigo, P. Lara Jiménez
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

EPIDEMIOLOGÍA

Es un tumor raro en los adultos (1 %), aunque su incidencia está aumentando en los últimos años por el incremento de diagnósticos casuales por ecografía. La frecuencia aumenta desde la adolescencia, alcanzando el pico en la década de los años 50. La proporción varones/mujeres es 1:3 (al igual que los nódulos tiroideos benignos) (1).

La exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo en la infancia, se relaciona claramente con el desarrollo de patología tiroidea, tanto benigna como maligna, siendo los tumores radioinducidos bien diferenciados (sobre todo papilares) y con un comportamiento similar a los carcinomas espontáneos. El déficit de yodo es otro factor relacionado.

TIPOS HISTOLÓGICOS

Según el pronóstico, se pueden clasificar en tumores bien diferenciados (papilar, folicular, Hürtle), medulares y anaplásicos (2).

- *Carcinoma papilar*: es el más frecuente (80 %), se origina en las células foliculares y capta yodo. Tiene diversas variantes: sólido, mixto foliculo-papilar (ambas con buen pronóstico), difuso esclerosante y de células columnares (con mal pronóstico). Su pronóstico es muy bueno, pero son muy recidivantes (hasta un 30 %).
- *Carcinoma folicular* (11 %): se origina en las células foliculares y capta yodo. Puede ser necesaria la biopsia para su diagnóstico, ya que la citología no diferencia la infiltración mínima por carcinoma de los adenomas.
- *Carcinoma de células de Hürtle* (3 %): origen celular incierto, capta yodo. Pueden ser benignos o malignos, en este caso más agresivos que los anteriores.
- *Carcinoma medular* (4 %): se originan de las células C parafooliculares que producen calcitonina. Pueden ser multifocales o bilaterales. El 50 % tienen adenopatías cervicales al diagnóstico. Las células C no captan yodo. El 20-30 % son síndromes hereditarios, familiares o asociados a neoplasia endocrina múltiple (MEN). El síndrome de MEN es autosómico dominante por afectación del oncogén RET en el codón 10. En estos casos, el riesgo de padecer cáncer de tiroides depende de la edad, con un riesgo del 90 % a lo largo de la vida. La tiroidectomía total preventiva produce una tasa de curación superior al 90 %.
 - MEN 2A: feocromocitoma, carcinoma de paratiroides, carcinoma medular de tiroides.
 - MEN 2B: hábito marfanoide, ganglioneuromas de mucosa gastrointestinal, feocromocitoma, neuromas mucosos de labios y lengua, carcinoma medular de tiroides.
- *Cáncer anaplásico*: es el más raro (2 %) y el más agresivo, con los siguientes marcadores de mal pronóstico: edad avanzada, varones, tumores > 7 cm, afectación ganglionar y a distancia, pobre *performance status* y presencia de síntomas agudos. Se debe diferenciar de los carcinomas papilares y foliculares pobremente diferenciados y de los linfomas (todos requieren tratamiento diferente y tienen mejor pronóstico).

DISEMINACIÓN

El drenaje linfático es hacia el compartimento central (pretraqueales, paratraqueales y ganglios prelaríngeos por encima del istmo/ganglios de Delphian). También puede extenderse a ganglios cervicales y, menos frecuentemente, al mediastino anterior, supraclaviculares y retrofaríngeos. Todas estas localizaciones se deberán considerar en la planificación del tratamiento.

Las metástasis son por orden de frecuencia al pulmón, huesos e hígado.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores de mal pronóstico son: edad avanzada (> 60 años), extensión extratiroidea, tamaño grande, grado histológico indiferenciado, enfermedad residual macroscópica postcirugía, varones y presencia de metástasis al diagnóstico. En los carcinomas bien diferenciados, la edad es el principal factor pronóstico de supervivencia y además define la actitud terapéutica (véase más adelante).

Supervivencia a 10 años: 93 % cáncer papilar, 85 % folicular, 75 % medulares. En el cáncer anaplásico es inferior al 10 % al año.

DIAGNÓSTICO

Generalmente son nódulos asintomáticos palpables, que en estadios avanzados pueden aparecer como grandes masas, producir ronquera por afectación del nervio recurrente y disfagia por afectación esofágica. En raras ocasiones se presentan como quistes tiroglobulosos o debutan como metástasis ganglionares o a distancia. En el carcinoma medular avanzado está presente la diarrea por producción de calcitonina.

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es la prueba más importante, con sensibilidad del 98 % y especificidad del 99 %. En caso de ser negativa, se valorará su repetición y puede precisarse una biopsia o la resección de un lóbulo. En el caso de carcinoma folicular, puede ser necesaria la biopsia.

La gammagrafía con yodo y la ecografía de tiroides pueden aportar información y se deben practicar después de la PAAF. En caso de PAAF positiva, no son coste-efectivas.

La ecografía cervical y/o la resonancia magnética valoran la afectación ganglionar. Si se realiza una tomografía computarizada (TC) no se deberá utilizar contraste yodado, ya que bloquea la captación de I^{131} al menos durante 6 meses (se deberá medir el yodo en orina de 24 horas para conocer cuándo es posible el tratamiento).

Se debe realizar la determinación de hormonas tiroideas pretratamiento (tirotropina, tiroglobulina, T3 y T4).

En caso de carcinoma medular, se determinarán la calcitonina sérica, el antígeno carcinoembrionario, el calcio y las catecolaminas en sangre y orina para descartar feocromocitoma. Si se sospecha MEN, habrá que hacer un estudio genético a la familia.

La estadificación según TNM (Tabla 1) no es determinante en el manejo de estos tumores, sino las características del tumor y del paciente (3).

TRATAMIENTO

El manejo habitual de estos tumores depende del tipo histológico. Tanto en los tumores bien diferenciados como en los medulares, el tratamiento inicial es la cirugía y la supresión hormonal, frecuentemente seguida de tratamiento con I^{131} en los bien diferenciados. La radioterapia estaría indicada en situaciones de alto riesgo de recidiva local y en caso de enfermedad residual irreseccable. En este sentido, cabe destacar que no existen estudios aleatorizados debido a que son tumores poco frecuentes y con un curso clínico prolongado. En los tumores anaplásicos, en la mayoría de las ocasiones el tratamiento es paliativo con radioterapia.

Carcinomas papilares, foliculares y de células de Hürtle

Generalmente, se hará tiroidectomía total con vaciamiento cervical en pacientes de alto riesgo (edad < 15 o > 45 años, tumor > 4 cm, afectación ganglionar, metástasis, irradiación previa), considerando la lobectomía con istmo-

Tabla 1. Clasificación TNM para cáncer de tiroides (American Joint Committee on Cancer, 7.ª ed., 2010)

Tumor primario (T)	
TX	El tumor primario no se puede estudiar
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor limitado a tiroides: T1a ≤ 1 cm, T1b > 1 cm y ≤ 2 cm
T2	Tumor limitado a tiroides > 2 cm y ≤ 4 cm
T3	Tumor limitado a tiroides > 4 cm o con mínima extensión extratiroidea (por ejemplo, tejidos blandos peritiroideos o músculo esternotiroideo)
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada (se extiende a través de la cápsula tiroidea, invade tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente)
T4b	Enfermedad muy avanzada (invade la fascia prevertebral o engloba la arteria carótida o los vasos mediastínicos)
Todos los tumores anaplásicos se consideran T4: T4a intratiroideo, T4b extensión extratiroidea	
Nota: todas las categorías se pueden subdividir: (s) tumor solitario y (m) multifocal (el mayor determina la clasificación)	
Adenopatías (N)	
N0	No adenopatías
N1	
N1a	Adenopatías nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y ganglios de Delphian)
N1b	Adenopatías cervicales unilateral, bilateral, o contralaterales (Niveles I-V), retrofaríngeas o mediastino superior (Nivel VII)
Metástasis (M)	
M0	No metástasis
M1	Metástasis a distancia

tomía en los casos restantes. A las 4-12 semanas se determinarán la tiroglobulina, la tirotrópina y los anticuerpos antitiroglobulina, y se hará una gammagrafía con yodo. Si esta es positiva y/o la tiroglobulina ≥ 1 ng/ml, entonces está indicado el tratamiento con I^{131} .

Hay que destacar que en casos de enfermedad macroscópica extensa postcirugía, el control con I^{131} es difícil, de modo que la radioterapia externa es una excelente opción terapéutica. Otra indicación de radioterapia externa serían los tumores no captantes de yodo con tiroglobulina ≥ 1 ng/ml. Estas mismas consideraciones se podrían hacer en caso de recidiva locorregional y/o a distancia. Además de estas indicaciones, la *American Thyroid Association* (ATA) recomienda administrar radioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recidiva (mayores de 45 años con enfermedad grosera extratiroidea en el momento de la cirugía) (4) (Tabla 2).

Si la enfermedad es metastásica al diagnóstico, la supervivencia puede ser prolongada, por lo que está indicada la tiroidectomía total para facilitar el tratamiento con I^{131} . Se administrará radioterapia en caso de persistencia de la enfermedad tras estos tratamientos, en la enfermedad irreseccable y si el tumor no capta yodo. En la enfermedad refractaria, los inhibidores de la tirosina-cinasa pueden desempeñar algún papel.

Carcinoma medular

Se llevará a cabo una tiroidectomía total y el vaciamiento del nivel VI, considerando los niveles II-V ipsilaterales. Se hará vaciamiento cervical contralateral si N+ ipsilateral. Se deben medir la calcitonina y el antígeno carcinoembrionario en el postoperatorio para valorar el tumor residual. El beneficio de la radioterapia adyuvante no es tan claro, aunque la ATA la recomienda si R+, afectación ganglionar importante, T4 o tumor irreseccable (Tabla 2).

En caso de recidiva o metástasis, se puede hacer cirugía y/o radioterapia local. Existen estudios fase III con inhibidores de la cinasa (vandetanib, sorafenib, sunitinib) con resultados esperanzadores.

Tabla 2. Indicaciones de la radioterapia externa en el cáncer de tiroides

Carcinoma papilar, folicular, células de Hürtle: tras cirugía (radical o en recidivas) <ul style="list-style-type: none"> – Si hay factores desfavorables: T4 y > 45 años – Si hay enfermedad residual macroscópica – Si la tiroglobulina > 1 ng/ml y la gammagrafía con yodo es negativa – En tumores irresecables o metástasis
Carcinoma medular: tras cirugía <ul style="list-style-type: none"> – Si hay enfermedad residual microscópica o macroscópica – Si N+ extenso – En T4 – En tumores irresecables o metástasis
Carcinoma anaplásico <ul style="list-style-type: none"> – En tumores irresecables – Tras cirugía

Carcinoma anaplásico

La resección quirúrgica completa es la única opción curativa, aunque rara vez son tumores resecables al diagnóstico. Por tanto, se administrará radioterapia para el control locorregional y la paliación de los síntomas (en el 50 % de los casos la vía aérea está comprometida, con riesgo de asfixia). Se intentará realizar radioterapia radical si no existen metástasis. Los esquemas de fraccionamiento alterado no parecen mejorar los resultados. Se puede asociar doxorubicina semanal a bajas dosis (10 mg/m²).

TÉCNICAS DE RADIACIÓN, DOSIS Y TOXICIDAD

El paciente se sitúa en posición supina con el cuello extendido y la máscara con inmovilización de cabeza y hombros. Se requiere la planificación con TC. Si solo se trata el lecho quirúrgico tiroideo, se incluye desde el hioides hasta la escotadura esternal, pudiendo utilizarse un campo anterior de electrones o dos campos oblicuos de fotones. Cuando se incluyan cadenas ganglionares se utilizará planificación tridimensional o radioterapia de intensidad modulada para conformar la dosis en la médula, la laringe y los pulmones. El volumen blanco clínico (CTV) de bajo riesgo incluye ganglios no afectados cervicales bilaterales (niveles II-IV, VI ± retrofaríngeos) y el mediastino superior (generalmente desde los mastoides al arco aórtico). El CTV de alto riesgo incluye el lecho tumoral primario, los ganglios centrales y los niveles ganglionares afectados (Tabla 3).

Tabla 3. Volumen blanco clínico (CTV) y dosis de radioterapia externa en el cáncer de tiroides bien diferenciado

Grupos	CTV	Dosis
Bajo riesgo	Ganglios no afectados, cervicales bilaterales y mediastino superior	54 Gy
Alto riesgo	Lecho tumoral primario, ganglios centrales y ganglios afectados	60 Gy en volumen tumoral inicial 66-70 Gy en enfermedad microscópica-macroscópica residual

La dosis en el carcinoma papilar/folicular/medular es para el CTV de bajo riesgo 54 Gy y para el CTV de alto riesgo de 60 Gy para el volumen tumoral inicial, y 66-70 Gy para enfermedad microscópica-macroscópica (5). Se utiliza fraccionamiento estándar.

En el carcinoma anaplásico se administrarán dosis > 65 Gy con fraccionamiento estándar, aunque se puede utilizar hiperfraccionamiento (60 Gy, 1,5/fracción x 2) ± quimioterapia. Si el *performance status* es malo o existen metástasis, se darán dosis paliativas (Figura 1).

Limitación de dosis: esófago < 50-60 Gy, glándula salival < 24 Gy, médula espinal < 45-50 Gy, pulmón 2/3 < 20 Gy y plexo braquial < 60 Gy.

Las complicaciones agudas son radiodermatitis, mucositis, esofagitis, xerostomía y disgeusia. Las tardías son fibrosis cutánea, linfedema submentoniano, caries, xerostomía y estenosis esofágica.

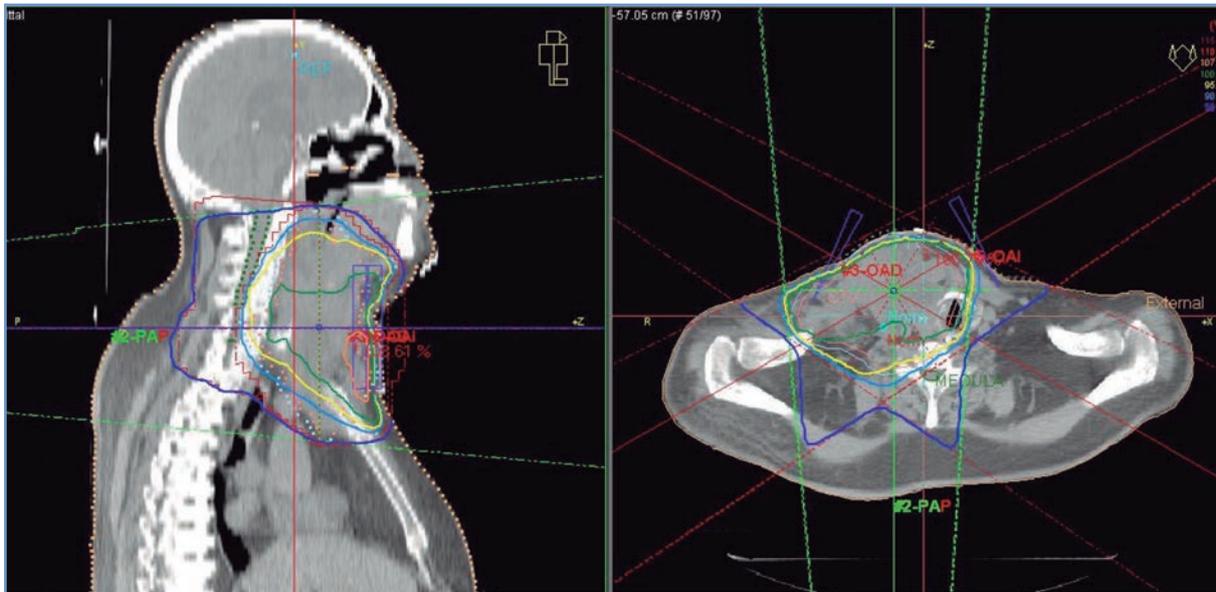


Figura 1. Varón de 66 años de edad con una masa tiroidea de rápido crecimiento de 3 meses de evolución con un conglomerado adenopático que compromete la deglución, con anatomía patológica de carcinoma anaplásico. La tomografía computarizada de tórax muestra múltiples nódulos pulmonares. Se hace la planificación tridimensional para la radioterapia paliativa.

MEDICINA NUCLEAR

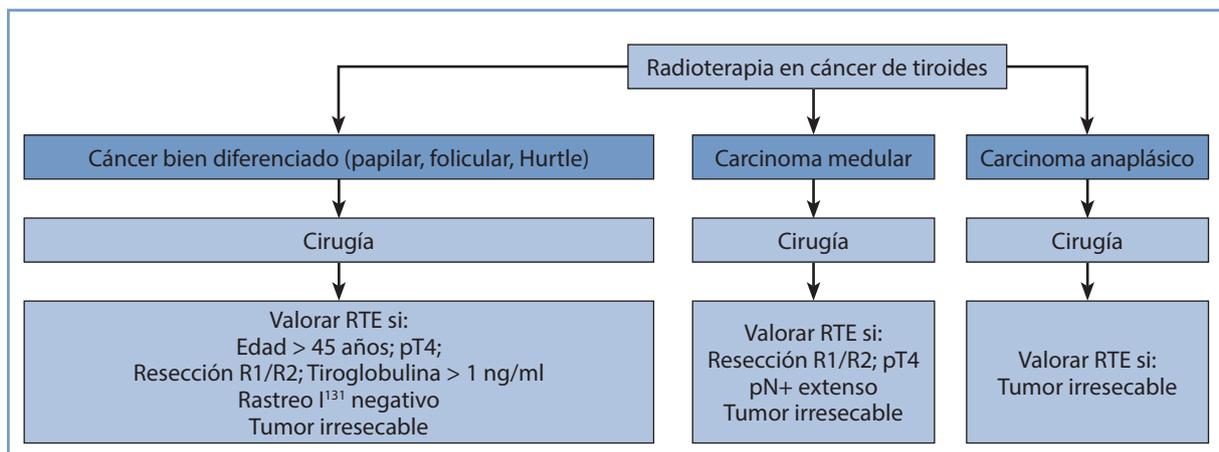
La gammagrafía con yodo permite valorar si el paciente precisa tratamiento con I^{131} y la dosis necesaria. Para su correcta realización debe retirarse el tratamiento hormonal supresor (levotiroxina) y seguir una dieta baja en yodo entre 3-6 semanas antes. El uso de tiotropina recombinante permite la realización de la gammagrafía sin necesidad de estar hipotiroideo, por lo que es mejor tolerada por el paciente, aunque todavía su uso es muy reciente.

El tratamiento con I^{131} consiste, generalmente, en administrar entre 100-200 mCu. A los 7-10 días se debe repetir la gammagrafía para valorar si existen otros focos no objetivados previamente.

SEGUIMIENTO

El seguimiento ha de incluir la exploración física, la determinación de las hormonas tiroideas (tiroglobulina, tirotrópina, anticuerpos antitiroideos) y una ecografía cervical cada 6-12 meses. A día de hoy, no hay consenso en cuanto a la periodicidad de la gammagrafía con yodo, que se realiza en aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento con I^{131} . La tomografía por emisión de positrones puede ser útil en casos de tumores no captantes de yodo. En los carcinomas medulares se deberán controlar también la calcitonina y el antígeno carcinoembrionario.

ALGORITMOS DE TRATAMIENTO



BIBLIOGRAFÍA

1. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_figure/sect_01_intro2_26pgs.pdf.
2. Yu JS, Coleman J, Quivey JM. Thyroid carcinoma. En: Hasen HK, Roach III M (editores). Handbook of evidence-based radiation oncology. 2.ª ed. New York: Springer Science; 2010; p. 177-90.
3. Thyroid carcinoma. Version 2.2012. En: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: NCCN.org.
4. Brierly J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2012; 22: 254-62.
5. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. Outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 1083-91.



APARATO DIGESTIVO



CÁNCER DE ESÓFAGO



I. Rodríguez Rodríguez¹, B. Belinchón Olmeda¹, A. Sotoca Ruiz²

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

²Servicio de Radioterapia. Hospital Universitario. Fuenlabrada, Madrid

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de esófago continúa siendo uno de los tumores con mayor mortalidad, con una supervivencia a los 5 años menor del 25 %. La incidencia en España es de 8/100.000 en varones y 1/100.000 en mujeres. Se caracteriza por un crecimiento local, con afectación de las estructuras adyacentes, diseminación ganglionar linfática precoz (50 % al diagnóstico) y posterior diseminación a distancia.

Aunque se trata de una neoplasia relativamente infrecuente, en los últimos 30 años se ha observado un aumento de la incidencia, especialmente de los adenocarcinomas del tercio distal. Existe un incremento de la incidencia entre la sexta y la séptima décadas de la vida, y afecta más frecuentemente a los varones (relación varón:mujer 2,7:1).

Anatómicamente, el esófago se extiende desde la hipofaringe hasta la unión gastroesofágica (Figura 1), y se divide en cuatro regiones:

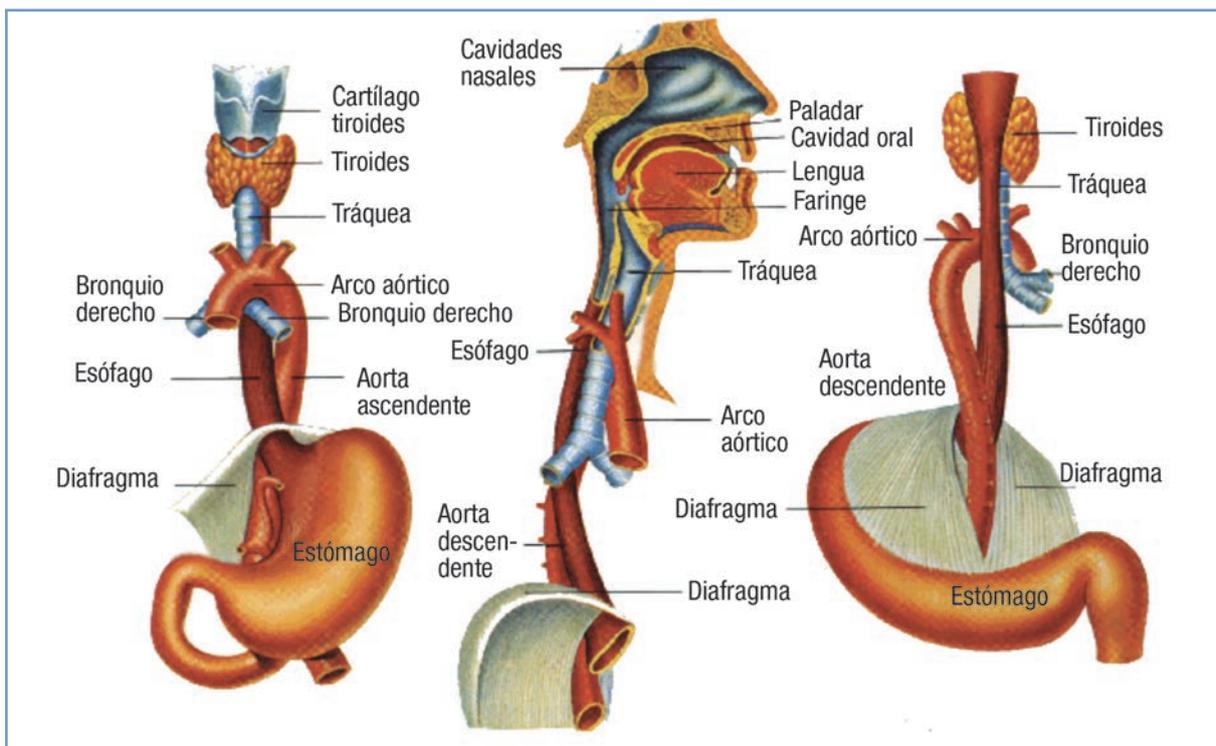


Figura 1. Anatomía del esófago.

- Cervical: desde el borde inferior del cartílago cricoides hasta 20 cm de la arcada dentaria, a nivel de la entrada torácica.
- Torácico superior: desde 20-25 cm (hasta la bifurcación traqueal).
- Torácico medio: 25-30 cm (hasta la unión gastroesofágica).
- Torácico inferior (o abdominal): 30-40 cm (incluida la unión gastroesofágica).

Histológicamente, la mayoría de los tumores esofágicos son adenocarcinomas o carcinomas epidermoides, aunque existen otras histologías menos frecuentes como los melanomas o los linfomas.

- *Adenocarcinoma*: actualmente existe un claro aumento de la incidencia. El 75 % de ellos se localizan en el tercio inferior y se asocian con el reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett y la obesidad. Presentan una mayor diseminación a distancia.
- *Carcinoma epidermoide*: se localiza más frecuentemente en el tercio superior y medio del esófago, y se relaciona con el consumo de tabaco y/o alcohol. Muestra mayor diseminación locorregional.

Para algunos autores, ambas histologías difieren en su patogenia, epidemiología, biología tumoral y pronóstico; en la clasificación actual del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* queda reflejada su división.

Aspectos moleculares

Hasta en el 80 % de los cánceres de esófago existen mutaciones en el gen p53. La sobreexpresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor HER2/Neu y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) está presente en un alto porcentaje de estos tumores y en sus lesiones precursoras, y parece estar asociada con mal pronóstico.

En cuanto al abordaje terapéutico y la respuesta al tratamiento, no existe una clara diferencia en función de la histología, por lo que se consideran como una única entidad. En caso de histología mixta, se recomienda tratarlo como carcinoma epidermoide.

Únicamente los adenocarcinomas de la unión gastroesofágica tienen un comportamiento y abordaje terapéutico distintos, por lo que no se hará referencia a ellos en este capítulo.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Para un correcto diagnóstico se deben realizar las siguientes exploraciones y estudios:

- Historia clínica y exploración física completa, incluyendo el estado nutricional.
- Panendoscopia más biopsia (examinar la tráquea, la laringe, la faringe y el esófago).
- Hemograma, bioquímica con función hepática, renal y fosfatasa alcalina.
- Tomografía computarizada (TC) toracoabdominal con contraste intravenoso \pm oral: determina la afectación locorregional y a distancia.
- Ecoendoscopia: determina la profundidad de la lesión primaria y la afectación de ganglios linfáticos periesofágicos (sensibilidad y especificidad frente a la TC: 90 frente al 70 % y 80 frente al 60 %, respectivamente).
- Esofagograma con bario: indicado para descartar fístulas traqueoesofágicas y determinar los límites proximal y distal del tumor.
- Tomografía por emisión de positrones-TC (TEP-TC): se recomienda realizarla al inicio, fundamentalmente para descartar enfermedad a distancia en pacientes subsidiarios de tratamiento radical (1). La detección de enfermedad metastásica oculta puede situarse en el 15 %. En varios estudios prospectivos se ha demostrado su mayor sensibilidad y especificidad frente a la TC.
- Broncoscopia: permite descartar fístulas traqueoesofágicas en tumores a la altura o por encima de la carina.
- Pruebas de función respiratoria (valorar).
- Gammagrafía ósea: afectación clínica y/o bioquímica (elevación de la fosfatasa alcalina).

CLASIFICACIÓN TNM

En la Tabla 1 se muestra la clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, 7.^a edición.

Tabla 1. Clasificación TNM (American Joint Committee on Cancer [AJCC], 7.ª edición)

Tumor primario (T)
– Tx: tumor primario que no puede ser demostrado – Tis: displasia de alto grado (neoplasia intraepitelial no invasiva, carcinoma <i>in situ</i>) – T0: no evidencia de tumor primario – T1: tumor que invade la lámina propia, capa muscular de la mucosa o submucosa <ul style="list-style-type: none"> • T1a: tumor que invade la lámina propia o la capa muscular de la mucosa • T1b: tumor que invade la submucosa – T2: tumor que invade la <i>muscularis propria</i> – T3: tumor que invade la adventicia – T4: tumor que invade estructuras adyacentes <ul style="list-style-type: none"> • T4a: pleura, pericardio o diafragma • T4b: tumor irreseccable que invade otras estructuras (aorta, tráquea o cuerpo vertebral)
Ganglios linfáticos regionales (N)
– Nx: no pueden ser demostrados ganglios linfáticos – N0: sin afectación de ganglios linfáticos regionales – N1: metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales – N2: metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales – N3: metástasis > 6 ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)
– M0: sin evidencia de metástasis a distancia – M1: metástasis a distancia
Se considera afectación ganglionar regional (N+) desde las cadenas cervicales hasta los ganglios celiacos. M1 se considera toda afectación a distancia, incluida la afectación ganglionar no regional. El factor pronóstico más importante se relaciona con el número de ganglios afectados (2).

ESTADIFICACIÓN

En la Tabla 2 se ofrece la estadificación del carcinoma epidermoide, y en la Tabla 3 se puede consultar la del adenocarcinoma.

Tabla 2. Carcinoma epidermoide

Estadio	T	N	M	Grado	Localización
0	Tis	N0	M0	1,X	Cualquiera
IA	T1	N0	M0	1,X	Cualquiera
IB	T1	N0	M0	2,3	Cualquiera
	T2,3	N0	M0	1,X	Inferior
IIA	T2,3	N0	M0	1,X	Superior, medio
	T2,3	N0	M0	2,3	Inferior
IIB	T2,3	N0	M0	2,3	Superior, medio
	T1,2	N1	M0	Cualquiera	Cualquiera
IIIA	T1,2	N2	M0	Cualquiera	Cualquiera
	T3	N1	M0	Cualquiera	Cualquiera
	T4a	N0	M0	Cualquiera	Cualquiera
IIIB	T3	N2	M0	Cualquiera	Cualquiera
IIIC	T4a	N1-2	M0	Cualquiera	Cualquiera
	T4b	Cualquiera	M0	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquiera	N3	M0	Cualquiera	Cualquiera
IV	Cualquiera	Cualquiera	M1	Cualquiera	Cualquiera

Estadio	T	N	M	Grado
0	Tis	N0	M0	1,X
IA	T1	N0	M0	1,2,X
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1,2,X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Cualquiera
	T1,2	N1	M0	Cualquiera
IIIA	T1,2	N2	M0	Cualquiera
	T3	N1	M0	Cualquiera
	T4a	N0	M0	Cualquiera
IIIB	T3	N2	M0	Cualquiera
IIIC	T4a	N1-2	M0	Cualquiera
	T4b	Cualquiera	M0	Cualquiera
	Cualquiera	N3	M0	Cualquiera
IV	Cualquiera	Cualquiera	M1	Cualquiera

TRATAMIENTO

Elementos terapéuticos

Cirugía

La cirugía se debe considerar como tratamiento primario en los tumores esofágicos torácicos resecables (T1-T2N0). La esofagectomía se puede realizar por vía transtorácica o transhiatal, dependiendo de la experiencia del cirujano, la localización del tumor y el estado del paciente. Respecto a la linfadenectomía, el número mínimo de ganglios resecados depende de la clasificación T; para un T1 se recomiendan al menos 10 ganglios, para un T2 20 ganglios y para un T3/T4 \geq 30 ganglios (3), no quedando claro el número adecuado tras un tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia. Otros autores consideran suficiente entre 12 y 22 ganglios.

Se consideran tumores potencialmente resecables los localizados en el tórax, el abdomen superior o la unión gastroesofágica que, aunque pudieran ser subsidiarios de cirugía, inicialmente se obtiene mayor beneficio con un tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía: T3N0/T4a/N+. Los T4b, sin embargo, son tumores irresecables.

Los tumores cervicales se consideran no quirúrgicos y el tratamiento electivo es la radioquimioterapia.

Radioterapia

La radioterapia exclusiva se debe reservar para pacientes no subsidiarios de quimioterapia y como tratamiento paliativo. En pacientes inoperables con tumores precoces T1-T2N0 \leq 2 cm sin factores adversos histológicos (invasión linfovascular, invasión perineural, tumores pobremente diferenciados) es una alternativa eficaz, pudiéndose valorar la escalada de la dosis con o sin braquiterapia intraluminal (4).

Se recomienda realizar tratamientos tridimensionales. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) ha demostrado, en varios estudios retrospectivos, una mayor conformación y homogeneidad de dosis, así como una reducción de dosis en los órganos de riesgo, como el pulmón y el corazón (5).

Quimioterapia

La quimioterapia exclusiva se debe reservar para enfermedad metastásica y tratamientos paliativos. Actualmente, se encuentran bajo intensa investigación el oxaliplatino, el irinotecán y la gemcitabina en combinación con cisplatino, así como las terapias dirigidas.

Radioquimioterapia

La radioquimioterapia con intención radical se ha investigado básicamente en dos ensayos aleatorizados fase III. El estudio del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 8501 llevado a cabo en el año 1999, comparó el tratamiento de radioquimioterapia basada en cuatro ciclos de quimioterapia según el esquema 5-fluorouracilo y cisplatino y radioterapia 50-50,4 Gy (1,8-2 Gy/día) frente a radioterapia exclusiva a 60 Gy, y demostró el beneficio del tratamiento combinado en la supervivencia global. El estudio del INT 0123 (RTOG 94-05) realizado en el año 2002, comparó la radioquimioterapia con dosis de 64,8 Gy frente a la dosis de 50,4 Gy, pero sus resultados mostraron que no había beneficio con la escalada de dosis y sí mayor toxicidad. Basándose en estos estudios se estableció el tratamiento estándar de radioquimioterapia con dosis de 50,4 Gy. Sin embargo, algunos autores encontraron en un estudio retrospectivo mayor control local con dosis entre 50-65 Gy (6).

La radioquimioterapia neoadyuvante ha demostrado mayor beneficio en respuestas completas patológicas y en supervivencia en comparación con la cirugía exclusiva. La respuesta tras la radioquimioterapia neoadyuvante es importante; varios estudios han demostrado que la respuesta patológica completa es un predictor de supervivencia, con un beneficio absoluto del 33 % (7).

Los taxanos administrados en combinación con platino más radioterapia han demostrado beneficio en la supervivencia media, con toxicidad aceptable (8).

Estudios

Radioterapia preoperatoria

Los resultados de un metaanálisis de 2005 que incluyeron cinco estudios aleatorizados (Arnott y cols.) no demostraron beneficio en cuanto a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad realizando radioterapia preoperatoria frente a cirugía exclusivamente.

Quimioterapia preoperatoria

En un metaanálisis que incluyó ocho estudios aleatorizados con más de 1.200 pacientes con tumores de esófago localmente avanzados operables, cuando se comparó la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con la cirugía exclusivamente, la quimioterapia no demostró beneficio en cuanto a supervivencia, especialmente para los tumores epidermoides (9).

Radioquimioterapia preoperatoria

En un ensayo clínico fase III realizado en el año 2001 (Urba y cols.), en el que se distribuyeron aleatoriamente 100 pacientes con carcinoma de esófago a recibir cirugía o radioquimioterapia seguida de cirugía (5-fluorouracilo-cisplatino + radioterapia externa: 45 Gy, 1,5 Gy/fracción/2 veces al día), tras un seguimiento de 8,2 años, no se constataron diferencias significativas en términos de supervivencia entre los dos grupos.

En el ensayo clínico fase III realizado por Walsh en 1996, en el que se distribuyeron aleatoriamente 113 pacientes con adenocarcinoma de esófago a recibir cirugía o radioquimioterapia seguida de cirugía (5-fluorouracilo-cisplatino + radioterapia: 40 Gy, 15 fracciones), en la rama del tratamiento neoadyuvante, se obtuvo un 25 % de respuestas patológicas completas, con una mayor supervivencia global a los 3 años (32 % frente a 6 %).

Otro estudio aleatorizado fase III, publicado por Bosset en 1997, con 282 pacientes con cáncer epidermoide de esófago, comparó la cirugía frente a la radioquimioterapia seguida de cirugía (cisplatino + radioterapia externa: *split course*, 37 Gy en 10 fracciones separadas por 2 semanas). Aunque la mediana de supervivencia fue similar en los dos grupos (18,6 meses), los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante tuvieron un mayor número de resecciones completas, mayor control local y supervivencia libre de enfermedad, aunque con una mortalidad postoperatoria más elevada (12 % frente a 4 %).

En el ensayo clínico fase III realizado en el año 2008 (Tepper y cols.), en el que se distribuyeron aleatoriamente a 75 pacientes con adenocarcinoma de esófago a recibir cirugía o radioquimioterapia seguida de cirugía (5-fluorouracilo-cisplatino + radioterapia: 50,4 Gy, 1,8 Gy/fracción), tras un seguimiento de 6 años, en el grupo de cirugía

exclusiva la supervivencia global a 5 años fue del 16 %, mientras que fue del 39 % en los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía, y la tasa de respuestas patológicas completas en este grupo fue del 40 % (10).

Finalmente, varios metaanálisis publicados en 2007, 2009 y 2011 en pacientes tratados con radioquimioterapia seguida de cirugía (tratamiento trimodal) frente al grupo de cirugía exclusiva demostraron un incremento absoluto en la supervivencia del 8,7 % a 2 años a favor de la triple modalidad, y cada 11 pacientes tratados se evita una muerte; estos resultados se mantienen tanto para el adenocarcinoma como para los carcinomas epidermoides, y finalmente no se demostró mayor tasa de mortalidad postoperatoria en el primer grupo (11).

Recientemente, en 2012, se publicó el estudio CROSS, en el cual el paclitaxel semanal asociado a carboplatino + radioterapia con dosis de 41,4 Gy en 5 semanas seguidos de cirugía frente a cirugía exclusiva, en el brazo de tratamiento trimodal a 32 meses demostró beneficio en tasas de resecciones completas (R0), 92 frente a 69, un 29 % de respuestas patológicas completas e incremento en la supervivencia media; en ambos grupos no hubo diferencias en las tasas de mortalidad postoperatoria (8).

Radioquimioterapia postoperatoria

No se han realizado estudios aleatorizados sobre tratamientos adyuvantes y existe controversia respecto al beneficio de la radioquimioterapia tras la cirugía en el cáncer de esófago. Sin embargo, el tratamiento adyuvante con radioquimioterapia se podría recomendar en estadios precoces con R1/R2 o factores de mal pronóstico, y en estadios localmente avanzados (T3N0/T4a/N+), especialmente en adenocarcinomas. La adyuvancia con quimioterapia o radioterapia exclusivas no han demostrado beneficio (12).

Radioquimioterapia en tumores inoperables

El ensayo fase III de la RTOG 8501 publicado en 1999, incluyó 121 pacientes con tumores T1-3 N0-1 M0, y en él se comparó la radioterapia (64 Gy; 32/fracción) con la radioquimioterapia (50 Gy, 25 fracciones) + 5-fluorouracilo-cisplatino seguido de dos ciclos de quimioterapia adyuvante. La supervivencia a los 2 y 5 años del 38 % frente al 10 % y del 27 % frente al 0 %, respectivamente, a favor del brazo con radioquimioterapia.

Cirugía tras radioquimioterapia

Teniendo en cuenta los estudios y metaanálisis a favor del tratamiento trimodal descritos previamente, la respuesta patológica completa se considera un factor predictivo de supervivencia; pero no hay datos suficientes para omitir una cirugía, en particular en los adenocarcinomas.

Sin embargo, para el caso de los carcinomas epidermoides, se han publicado dos estudios que comparan el tratamiento trimodal con la cirugía exclusivamente, demostrando beneficio solamente en el control local y en la supervivencia libre de enfermedad, pero no en la supervivencia global con el tratamiento combinado.

En este sentido, el estudio alemán del año 2005 (Stahl y cols.), en el que se incluyeron 172 pacientes con tumores epidermoides de esófago potencialmente resecables, se realizó quimioterapia × 3 (cisplatino, etopósido, 5-fluorouracilo, leucovorín) seguida de radioquimioterapia (cisplatino, etopósido + 40 Gy). Posteriormente, se distribuía aleatoriamente, bien a recibir radioquimioterapia hasta una dosis de 60-65 Gy frente a cirugía; se obtuvo mayor beneficio en el control local en el primer grupo, aunque no se observó beneficio en cuanto a la supervivencia. El grupo de pacientes con respuesta patológica completa tras radioquimioterapia tuvo una mayor supervivencia a los 5 años.

El estudio francés de 2007 (Bedenne y cols.), en el que se incluyó a 444 pacientes con tumores localmente avanzados potencialmente resecables (89 % epidermoides), se realizó de principio radioquimioterapia concurrente (5-fluorouracilo-cisplatino) con dos esquemas diferentes de radioterapia. Según la respuesta (parcial o completa), se distribuyó aleatoriamente a los pacientes a cirugía frente a los no respondedores, que continuaron con radioquimioterapia. No se demostró diferencia significativa en la supervivencia media ni en la supervivencia global entre los dos grupos. Sin embargo, la mortalidad a los 3 meses fue significativamente superior en el grupo que recibió cirugía (9,3 % frente al 0,8 %) (13).

Sobre la base de estos estudios se podría plantear radioquimioterapia radical en pacientes con carcinoma epidermoide que hayan tenido respuesta endoscópica completa, para reducir el riesgo de mortalidad operatoria.

En una reciente revisión sobre la cirugía tras el tratamiento neoadyuvante (tratamiento trimodal), se concluyó que la resección completa tras cirugía (R0- y pT0) se relaciona con supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años en el 68 % y 55 % respectivamente, independientemente del tipo histológico (14).

INDICACIONES

Resecables (T1-T2N0M0)

- Cirugía: es el tratamiento de elección en T1-2N0M0, no precisando tratamiento adyuvante. En los T1-T2N0, el tratamiento neoadyuvante no ha demostrado beneficio.
- Tratamiento adyuvante: se recomienda adyuvancia con radioquimioterapia en resecciones R1/R2, y en tumores ≥ 2 cm con factores histológicos desfavorables (invasión linfovascular, invasión perineural o tumores pobremente diferenciados) (15).

Potencialmente resecables (T3N0/T4a/N+)

- Tratamiento neoadyuvante: en los T3N0/T4a/N+, el tratamiento estándar es la radioquimioterapia basada en 5-fluorouracilo-cisplatino + 50,4 Gy seguida de cirugía a las 4-6 semanas. Otro esquema recientemente publicado es la asociación de paclitaxel y carboplatino (8).
- Tratamiento adyuvante: el tratamiento adyuvante de elección es la radioquimioterapia (5-fluorouracilo-cisplatino/50,4 Gy). En estadios pT3-4a/N0-N+ manejados quirúrgicamente de inicio, debe considerarse en todos los adenocarcinomas (excepto en T1N0, R0), y en los epidermoides solo si R1/R2. La adyuvancia con quimioterapia o radioterapia exclusivas no han demostrado beneficio.

Inoperables

- T1-T2N0M0: se podría considerar la radioterapia externa y/o la braquiterapia con una dosis aproximada de 60-66 Gy como tratamiento radical (16).
- T3N0/T4a/N+: radioquimioterapia definitiva (5-fluorouracilo-cisplatino/50,4 Gy).

Irresecables (T4b)

- Radioquimioterapia (5-fluorouracilo-cisplatino/50,4 Gy): se debe considerar como tratamiento estándar. Realizar radioterapia exclusivamente si la quimioterapia está contraindicada. La cirugía de rescate no está recomendada de rutina.

Paliativos

- Braquiterapia: 10-14 Gy en 1 o 2 fracciones con alta tasa de dosis, o 25-40 Gy en 1 o 2 fracciones con baja tasa de dosis.
- Radioterapia externa, asociada o no a quimioterapia, generalmente 10 \times 300 cGy.
- Quimioterapia: valorar si la puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) es menor de 3.
- Otros: *stent*, láser, terapia fotodinámica.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Dosis y fraccionamiento

- Radioterapia 50,4 Gy asociada a quimioterapia, 1,8 Gy/fracción, 5 fracciones/semana. En pacientes con tumores T1-T2 NOMO inoperables, si se administra radioterapia exclusiva la dosis puede elevarse a 60-66 Gy.

Simulación y planificación

- Tomografía computarizada (TC): cortes de 3-5 mm, con contraste intravenoso \pm oral.
- Tomografía por emisión de positrones-TC (TEP-TC): según la International Atomic Energy Agency (IAEA), en el año 2010, el uso de la TEP-TC para la planificación de la radioterapia es potencialmente apropiada. Los hallazgos de la TEP con fluorodesoxiglucosa (FDG) se han utilizado para modificar los volúmenes blancos. No existen datos suficientes sobre sus resultados clínicos (17,18).
- Posicionamiento y sistemas de inmovilización:
 - Tumores del tercio superior: decúbito supino, máscara termoplástica y brazos en extensión.
 - Tumores del tercio medio-inferior: decúbito supino, colchón de vacío-cuna alfa, brazos encima de la cabeza. En tumores del tercio medio se podrá simular en decúbito prono.

Volúmenes de irradiación

- Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volumen*, GTV): debe incluir el tumor primario (GTV T) y los ganglios afectados (GTV N).
- Volumen blanco clínico (*clinical target volumen*, CTV):
 - CTV T: GTV T + 4 cm en sentido craneocaudal (por la posible extensión submucosa) y 1 cm de margen radial.
 - CTV N: GTV N + 1 cm.

Se puede valorar incluir las áreas ganglionares de riesgo que varían en función de la localización del tumor primario:

- Tumores cervicales y torácicos del tercio superior: incluir fosas supraclaviculares.
 - Tumores torácicos del tercio medio: ganglios mediastínicos posteriores, traqueobronquiales y subcarinales.
 - Tumores torácicos del tercio inferior: ganglios mediastínicos inferiores y áreas de drenaje del tronco celiaco.
- Volumen blanco de planificación (*planning target volumen*, PTV): varía dependiendo de los centros, pero en general se recomienda CTV + margen de 0,7-1 cm.

Los órganos de riesgo (19) son los siguientes:

- Pulmón: existe riesgo de neumonitis sintomática del 5 % con una dosis media de 7 Gy, del 10 % con 13 Gy, del 20 % con 20 Gy, del 30 % con 24 Gy y del 40 % con 27 Gy. Por tanto, se recomienda $V20 \leq 30-35$ %.
- Corazón: con $V25 < 10$ %, el riesgo de toxicidad cardíaca tardía es < 1 %. $D100 < 15$ Gy.
- Médula: existe un 0,2 % de riesgo de mielopatía con una dosis máxima de 50 Gy, un 6 % con 60 Gy y un 50 % con 69 Gy.

En tumores del tercio distal:

- Hígado: con una dosis media $< 30-32$ Gy, el riesgo de toxicidad hepática radioinducida es < 1 %; con una dosis media < 42 Gy el riesgo es < 50 %.
- Intestino: con $V15 < 120$ cc, el riesgo de toxicidad de grado 3 es < 10 %.
- Estómago: el riesgo de ulceración es < 7 % si $D100 < 45$ Gy.
- Riñones: el riesgo de desarrollar insuficiencia renal es < 5 % con una dosis media de 15-18 Gy, y del 50 % si es < 28 Gy. $V12 < 55$ %, $V20 < 32$ %, $V23 < 30$ % y $V28 < 20$ %. Si la dosis media recibida en un solo riñón es > 18 Gy, el V6 del otro riñón debe ser < 30 %.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los efectos secundarios agudos del tratamiento con repercusión nutricional son la esofagitis, con odinofagia y disfagia de intensidad variable, y la infección por *Candida*. Otros efectos destacables son: reflujo gastroesofágico, náuseas, vómitos, astenia, anorexia y pérdida de peso. El tratamiento suele ser sintomático. El estado nutricional previo, durante y después del tratamiento es relevante y debe monitorizarse de manera continua. También es importante la valoración del dolor y si procede incluir el tratamiento analgésico como parte del tratamiento de soporte.

Los objetivos del tratamiento de soporte son: prevenir o corregir las deficiencias nutricionales evitando la desnutrición, mejorar la tolerancia y la respuesta a los tratamientos, así como reducir las complicaciones derivadas de estos. El manejo y control del dolor es fundamental. Estos objetivos permiten mantener o mejorar la calidad de vida.

A largo plazo, pueden presentarse estenosis, úlceras y fístulas:

- *Estenosis esofágica*: su incidencia en pacientes tratados con radioterapia \pm quimioterapia es del 12-30 %, y puede desarrollarse a partir de las 4-6 semanas. Su tratamiento consiste en dilataciones esofágicas.

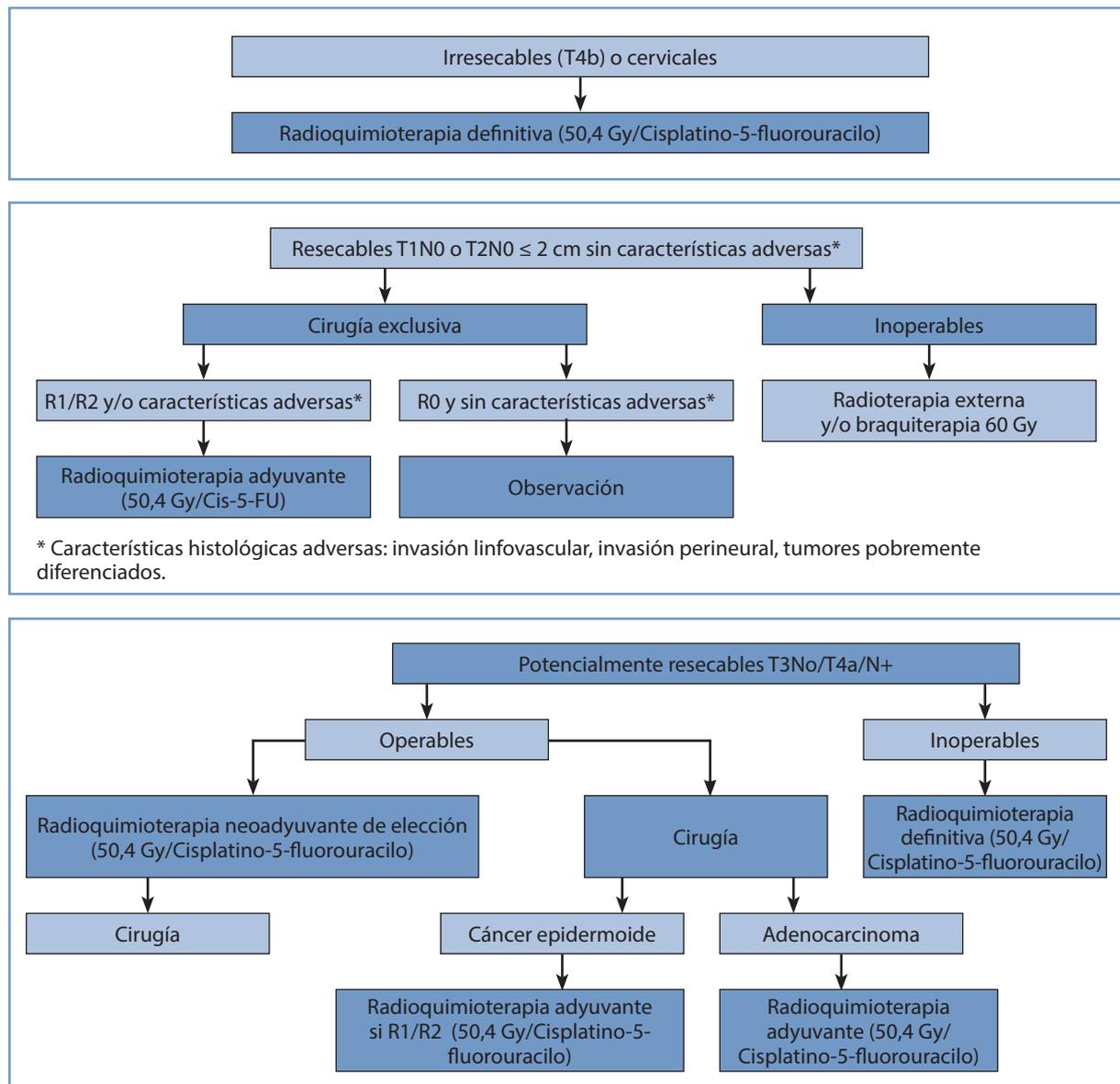
– *Fístula traqueoesofágica*: aparece en el 5-10 % de los casos, sobre todo en tumores del tercio medio. La mayoría de las fístulas afectan a la tráquea. En general, se acepta el hecho de que la irradiación de una fístula puede empeorarla. Los pacientes que la desarrollan durante la radioterapia tienen menos probabilidades de que se resuelva. Se recomienda estabilizar el proceso y después valorar seguir con la estrategia terapéutica prevista.

SEGUIMIENTO

De 1 a 3 años tras el tratamiento, se deben realizar revisiones cada 3-6 meses; de 3 a 5 años cada 6 meses, y a partir de entonces anualmente. El seguimiento incluye anamnesis, exploración física y valoración del estado nutricional; las pruebas complementarias se realizarán en función de las manifestaciones clínicas.

En pacientes con tumores localmente avanzados tratados con radioquimioterapia en los que se realizó TEP-TC antes del tratamiento, se puede valorar realizar durante el seguimiento (20). Se ha demostrado que la respuesta en términos de reducción del metabolismo de la FDG tras un tratamiento radical con radioquimioterapia es un factor pronóstico. Actualmente no se han establecido recomendaciones firmes para su uso en respuesta tras tratamiento, ni tampoco para la detección de recurrencia. A día de hoy, el uso de la TEP para la valoración precoz de la respuesta y el tratamiento adaptado a la respuesta se está investigando (17).

ALGORITMO DE TRATAMIENTO



BIBLIOGRAFÍA

1. Wong R, Walker-Dilks C, Raifu A. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in oesophageal cancer. *Clin Oncol*. 2012; 24: 86-104.
2. Takeno S, Yamashita SI, Yamamoto S, Takahashi Y, Moroga T, Kawahara K, et al. Number of metastasis-positive lymph node stations is a simple and reliable prognostic factor following surgery in patients with esophageal cancer. *Exp Ther Med*. 2012; 4: 1087-91.
3. AJCC Cancer Staging Handbook. 7ª edición. New York: Springer-Verlag; 2010.
4. Ishikawa H, Nonaka T, Sakurai H, Tamaki Y, Kitamoto Y, Ebara T, et al. Usefulness of intraluminal brachytherapy combined with external beam radiation therapy for submucosal esophageal cancer: Long-term follow-up results. *Int J Radiat Biol Phys*. 2010; 76: 452-9.
5. Fenkell L, Kaminsky I, Breen S, Huang S, Van Prooijen M, Ringash J. Dosimetric comparison of IMRT vs 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus. *Radiother Oncol*. 2008; 89: 287-91.
6. Rousseau D, Capitain O, Denis F, Girault S, Poirier AL, Paumier A, et al. Evolution des cancers de l'oesophage: impact de la stratégie thérapeutique. *Cancer Radiother*. 2013; 17: 10-20.
7. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PA. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80: 996-1001.
8. Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, Steyerberg EW, Van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2074-84.
9. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 226-34.
10. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluoracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1086-92.
11. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcborg JR, Simes RJ, Barbour A, et al.; Australian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 681-92.
12. Choi NC, Gibson MK. Radiation therapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant approaches and postoperative adjuvant therapy for localized cancers of the esophagus. En: Rose BD. UpToDate. Waltham MA: UpToDate; 2012.
13. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1160-8.
14. Vallböhmer D, Hölscher AH, DeMeester S, DeMeester T, Salo J, Peters J, et al. A multicenter study of survival after neoadjuvant radiotherapy/chemotherapy and esophagectomy for ypTONOMORO esophageal cancer. *Ann Surg*. 2010; 252: 744-9.
15. Blackstock AW, Russo S. Cancer of esophagus. En: Gunderson LL, Tepper JE (editores). *Clinical radiation oncology*. 3ª edición. Philadelphia: Elsevier; 2012; p. 857.
16. Lu JJ. Esophageal cancer. En: Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, et al. (editores). *Radiation oncology. An evidence-based approach*. New York: Springer; 2008; p. 171-85.
17. MUFACE. Guía PET-TC. Protocolo de prescripción. Madrid: Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado; 2011. Disponible en: www.muface.es.
18. IAEA (International Atomic Energy Agency). Appropriate use of FDG-PET for the management of cancer patients. IAEA Human Health Series. Nº 9. Viena: International Atomic Energy Agency; 2010.
19. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76 (3 Suppl): S10-9.
20. Konski AA, Cheng JD, Goldberg M, Li T, Maurer A, Yu JQ, et al. Correlation of molecular response as measured by 18-FDG positron emission tomography with outcome after chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69: 358-63.

CÁNCER GÁSTRICO Y DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA



A. Palacios Eito, S. García Cabezas, M. Rodríguez Liñán

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer gástrico está disminuyendo, aunque todavía representa en Europa el quinto tipo tumoral en incidencia y el cuarto en mortalidad cáncer específica.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Para un correcto diagnóstico se deben realizar las siguientes exploraciones y estudios:

- Anamnesis y exploración física: estado nutricional. *Performance status*.
- Analítica: hemograma y bioquímica con test de función hepática y renal.
- Esofagogastroscofia/biopsia: aporta información sobre la localización del tumor (cardias, fundus, cuerpo, antro o píloro) y su relación con la unión esofagogástrica en los tumores proximales. Se recomienda obtener 8-10 biopsias. Ante la presencia de lesiones nodulares $\leq 1,5$ cm, permite realizar una resección endoscópica submucosa que hace posible la estadificación del tumor y puede ser terapéutica.
- Ecoendoscopia: informa de la profundidad de la invasión en la pared gástrica, así como de la presencia o ausencia de ganglios aumentados o anormales. Ante nódulos sospechosos, debe completarse mediante una punción-aspiración con aguja fina siempre que el resultado vaya a influir en la decisión terapéutica. Su papel en la evaluación de la respuesta a los tratamientos neoadyuvantes es limitado. En el seguimiento, aporta una alta sensibilidad para detectar la enfermedad recurrente.
- Tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis (mujeres): está indicada para la estadificación inicial y tras la terapia neoadyuvante.
- Laparoscopia: recomendada ante tumores avanzados (T3 y/o N+) [II, B].
- La tomografía por emisión de positrones (TEP) o, preferentemente, la TEP-TC: no se recomienda realizarla rutinariamente. Hay escasa captación del trazador en tumores mucinosos y difusos (frecuentes en el cáncer gástrico).
- Análisis molecular: cuantificar la expresión del receptor HER2-Neu en adenocarcinomas localmente avanzados, inoperables, metastásicos o recurrentes, ante un posible tratamiento con trastuzumab.

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

Hay que diferenciar los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica de los adenocarcinomas del esófago y del estómago. Difieren en su patogénesis, vías de diseminación y abordaje terapéutico. A tal fin, los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica se han venido agrupando según la clasificación topográfica propuesta por Siewert (Figura 1).

En esta última edición (*American Joint Committee on Cancer [AJCC]*, 7ª ed, 2010), los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica se estadian con los tumores del esófago, incluso los ubicados en los primeros 5 cm gástricos. Esta clasificación no es aceptada por todos los autores y dificulta la interpretación de los resultados de los grandes ensayos.

Definiciones TNM

Tumor primario (T)

- Tis Carcinoma *in situ*: Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
- T1 Lámina propia, capa muscular de la mucosa o submucosa
- T1a Lámina propia o capa muscular de la mucosa
- T1b Submucosa
- T2 *Muscularis* propia
- T3 Subserosa sin alcanzar el peritoneo visceral (6ª ed., T2b)
- T4a Invade la serosa (peritoneo visceral) (6ª ed., T3)
- T4b Estructuras adyacentes

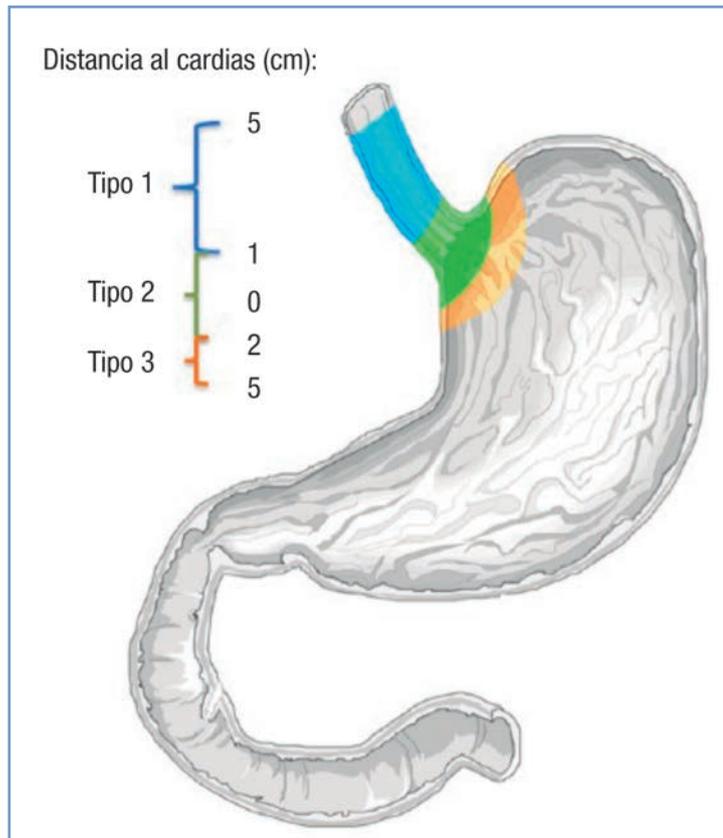


Figura 1. Adenocarcinoma de la unión esofagogástrica. Según la ubicación del centro del tumor se definen tres subtipos. Tipo 1: con el centro del tumor a más de 1 cm por encima de la unión esofagogástrica anatómica. Tipo 2: son los verdaderos adenocarcinomas del cardias y tienen su centro entre 1 cm por encima y 2 cm por debajo de la unión esofagogástrica anatómica. Tipo 3: subcardiales, tienen el centro del tumor a más de 2 cm pero menos de 5 cm de la unión esofagogástrica anatómica.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son los perigástricos, que se encuentran alrededor de la curvatura menor (grupos 1, 3 y 5) y la mayor (grupos 2, 4 y 6), considerándose ambos del primer nivel. Los ganglios localizados a lo largo de las arterias gástrica izquierda (g7), hepática común (g8), celiaca (g9) y esplénica (g10 y 11), se corresponden con el segundo nivel (Figura 2). La afectación de ganglios más distales, como los hepatoduodenales, los retropancreáticos, los mesentéricos y los paraaórticos, se clasifica como metástasis a distancia.

- N1 1-2 ganglios
- N2 3-6 ganglios (6ª ed., N1)
- N3a 7-15 ganglios (6ª ed., N2)
- N3b 16 o más (6ª ed., N3)

Metástasis a distancia (M)

- Mx: no evaluable
- M0: no existen metástasis a distancia
- M1: metástasis a distancia

Agrupación por estadios (Tabla 1)

Tabla 1. Agrupación por estadios			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

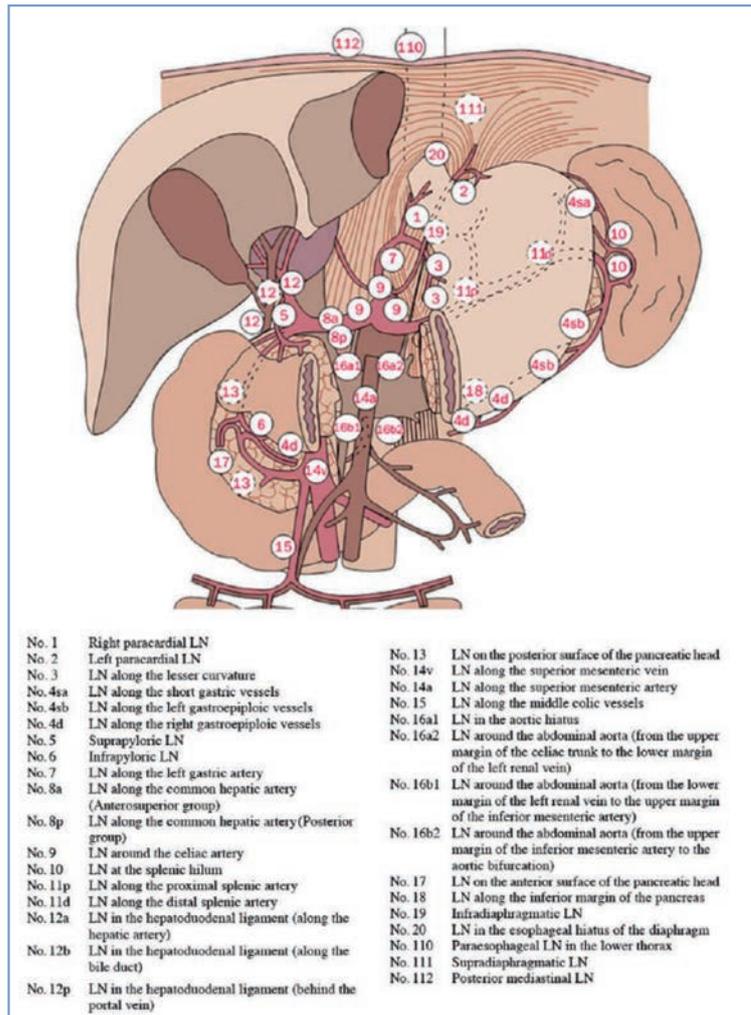


Figura 2. Clasificación de las estaciones ganglionares del estómago y la región perigástrica según la Japan Gastric Cancer Association (JGCA). Recomendada también por el American Joint Committee (AJC) y la Union for International Cancer Control (UICC).

TRATAMIENTO

Elementos terapéuticos

Cirugía

Criterios de irresecabilidad con finalidad curativa:

- Alta sospecha de afectación ganglionar de los niveles tercero y cuarto (M1: hepatoduodenales, retropancreáticos, mesentéricos y paraaórticos).
- Invasión o atrapamiento de grandes vasos.
- Metástasis a distancia o siembra peritoneal (inclusive citología peritoneal positiva).

Se consideran tumores resecables:

- Tis o T1 limitados a la mucosa (T1a): pueden ser candidatos a resección endoscópica submucosa [III, A].
- T1b -T3 M0: resección gástrica. Objetivo R0. Gastrectomía total, subtotal o distal.
- T4 M0: requiere resección en bloque de las estructuras afectadas.
- La resección gástrica debe incluir los ganglios linfáticos regionales (linfadenectomía). Se denomina D1 si abarca los ganglios perigástricos, y D2 si incluyen de forma adicional los que acompañan a los vasos del eje celiaco. La extensión de la linfadenectomía sigue siendo controvertida. En los países occidentales, se recomienda por consenso realizar linfadenectomía D2, sin la exéresis del páncreas ni el bazo (denominada D1+) e incluyendo un mínimo de 15 ganglios [III, A].

Quimioterapia

Perioperatoria: preoperatoria y postoperatoria (MAGIC trial) (1) o sus equivalentes.

Postoperatoria (adyuvante)

- S1, fluoropirimidina oral (tegafur/ácido oxónico), si linfadenectomía D2. Valor no probado en población occidental (*Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer, ACTS-GC*).
- Cape-oxaliplatino (*CLASSIC Trial*), si R0, tras cirugía D2 en T3,4 y/o N+. Población asiática.

La quimioterapia postoperatoria frente a la cirugía exclusivamente ha demostrado beneficio en la supervivencia tras la cirugía R0-D2 en estudios asiáticos. No se ha demostrado beneficio en la supervivencia en la población occidental. Por tanto, la radioterapia-quimioterapia postoperatoria continúa siendo el tratamiento de elección en este subgrupo de pacientes.

Enfermedad avanzada: la poliquimioterapia mejor que un solo fármaco. No existe esquema estándar. Consigue la paliación y la mejora de la supervivencia y la calidad de vida en comparación con el tratamiento de soporte.

Terapias dirigidas

El trastuzumab en combinación con quimioterapia se considera apropiado en adenocarcinomas recurrentes o metastásicos con sobreexpresión de HER2-Neu (*Trastuzumab for Gastric Cancer Trial, ToGA*).

Radioterapia/Radioterapia-quimioterapia

Radioterapia preoperatoria (Zhang y cols.)/Radioterapia-quimioterapia preoperatoria (*POET Trial-RTOG 9904/CROSS Trial*)/Radioterapia postoperatoria (*British Cancer Stomach Group Trial*) (2)/Radioterapia-quimioterapia postoperatoria esquema del INT-0116 (3) o equivalentes y ARTIST Trial (4)/paliativa.

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LA IRRADIACIÓN

- Simulación con TC: decúbito supino. Se realiza con contraste intravenoso u oral si se requiere. Espesor de cortes ≤ 3 mm. Evitar comida voluminosa durante las 3 horas previas a la simulación y el tratamiento.
- TC de simulación previa a la quimioterapia de inducción (si está prescrita).
- Planificación tridimensional: se deben definir múltiples volúmenes. Es preferible entradas de campos no convencionales.
- Monitorización estrecha durante la irradiación. Proporcionar cuidados de soporte. Garantizar un aporte calórico adecuado. Realizar prevención antiemética. Administrar antiácidos y antidiarreicos si es necesario. Monitorizar los niveles de vitamina B12, hierro y calcio en procedimientos postoperatorios.
- La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) aporta un beneficio marginal frente a la radioterapia tridimensional. Es mandatoria en el grupo de pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal y en aquellos con nefropatía documentada (5).

Volúmenes de irradiación

- El riesgo de afectación de cada estación ganglionar depende de la localización del primario, su extensión y la profundidad de afectación de la pared.
- En esquemas postoperatorios, se recomienda la utilización de clips quirúrgicos para la identificación del lecho tumoral, el muñón gástrico residual o las áreas ganglionares afectadas. La inclusión o no del remanente gástrico debe decidirse tras valorar el riesgo de recidiva a ese nivel y la iatrogenia esperada.
- Solo se necesita un volumen blanco de planificación (PTV). *Boost* no recomendado.
- ITV para la unión esofagogástrica: expandir el volumen blanco clínico (CTV) 1 cm radial, 1,5 cm distal y 1 cm proximal.
- ITV en gástrico: añadir al CTV un margen mínimo en 3D de 1,5 cm.
- Dosis: 45-50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy.
- Estructuras consideradas CTV y límites de dosis (Tablas 2, 3 y 4).

Tabla 2. Radioterapia postoperatoria. Volúmenes de irradiación según la localización del tumor (6)

Localización T	Volumen blanco clínico global
Unión esofagogástrica Cardias y tercio proximal	Áreas ganglionares a riesgo: paraesofágicos adyacentes, perigástricos, suprapancreáticos y celiacos Incluir: 3-5 cm de esófago distal, mitad del hemidiafragma izquierdo y cuerpo pancreático adyacente
Tercio medio	Áreas ganglionares a riesgo: perigástricas, suprapancreáticas, celiacas, hilio esplénico, porta hepáticos y pancreaticoduodenales Incluir el cuerpo del páncreas
Tercio distal Antro y píloro	Áreas ganglionares a riesgo: perigástricas, suprapancreáticas, celiacas, porta hepáticos y pancreaticoduodenales Incluir: cabeza de páncreas. Y, si hay extensión por unión gastroduodenal, 3-5 cm de asa duodenal

Tabla 3. Radioterapia preoperatoria. Volúmenes de irradiación según la localización del tumor (Recomendación EORTC modificada) (7,8).

Localización tumoral	CTV t	Volumen blanco clínico electivo (vasos + 5 mm) (Figura 3) Clasificación japonesa (Figura 2)
Tercio proximal gástrico	El estómago sin el píloro y el antro (respetar un margen mínimo de 5 cm desde el volumen tumoral microscópico)	1,2,3,4sa,4sb,7,9,10,11 y 19 (paraesofágicos adyacentes, perigástricos, suprapancreáticos y celiacos)
Tercio medio	Estómago entero incluyendo cardias y píloro	1,2,3,4sa,4sb,4d,5,7,8a,8b,9,10,11p,11d,18 y 19 (perigástricas, suprapancreáticas, celiacas, hilio esplénico, porta hepáticos y pancreaticoduodenales)
Tercio distal	Estómago sin cardias ni fundus (respetar un margen mínimo de 5 cm desde el volumen tumoral microscópico). Si hay infiltración de píloro o duodeno, incluir este con un margen de 3 cm desde el tumor	3,4d,5,6,7,8a,8b,9,11p,12a,12b,12p,13,17 y 18 (perigástricas, suprapancreáticas, celiacas, porta hepáticos y pancreaticoduodenales)
Tipo I adenocarcinomas unión esofagogástrica	Límite superior 3 cm craneal al tumor (8)	1,2,7,9,19,20,110,111 y 112
Tipo II adenocarcinomas unión esofagogástrica	Límite superior 3 cm craneal al tumor (8)	1,2,3,4sa,7,9,11,19,20,110 y 111
Tipo III adenocarcinomas unión esofagogástrica	Límite superior 3 cm craneal al tumor o el límite superior del hiato esofágico visto en la tomografía computarizada de simulación. El límite más craneal de los dos	1,2,3,4sa,7,9,10,11p,11d,19,20,110 y 111

Tabla 4. Órganos de riesgo/definición de volúmenes/límites de dosis (7)

Médula espinal Todo el volumen de los haces + 2cm	≤ 45 Gy. Si oxaliplatino 40 Gy
Pulmones Los dos completos	V20 < 20% V5 > 2.300 cc
Corazón	V40 < 30% y V25 < 50%
Un riñón funcional	V20 < 70%
Riñón contralateral	V20 < 30%
Hígado	V30 < 30%

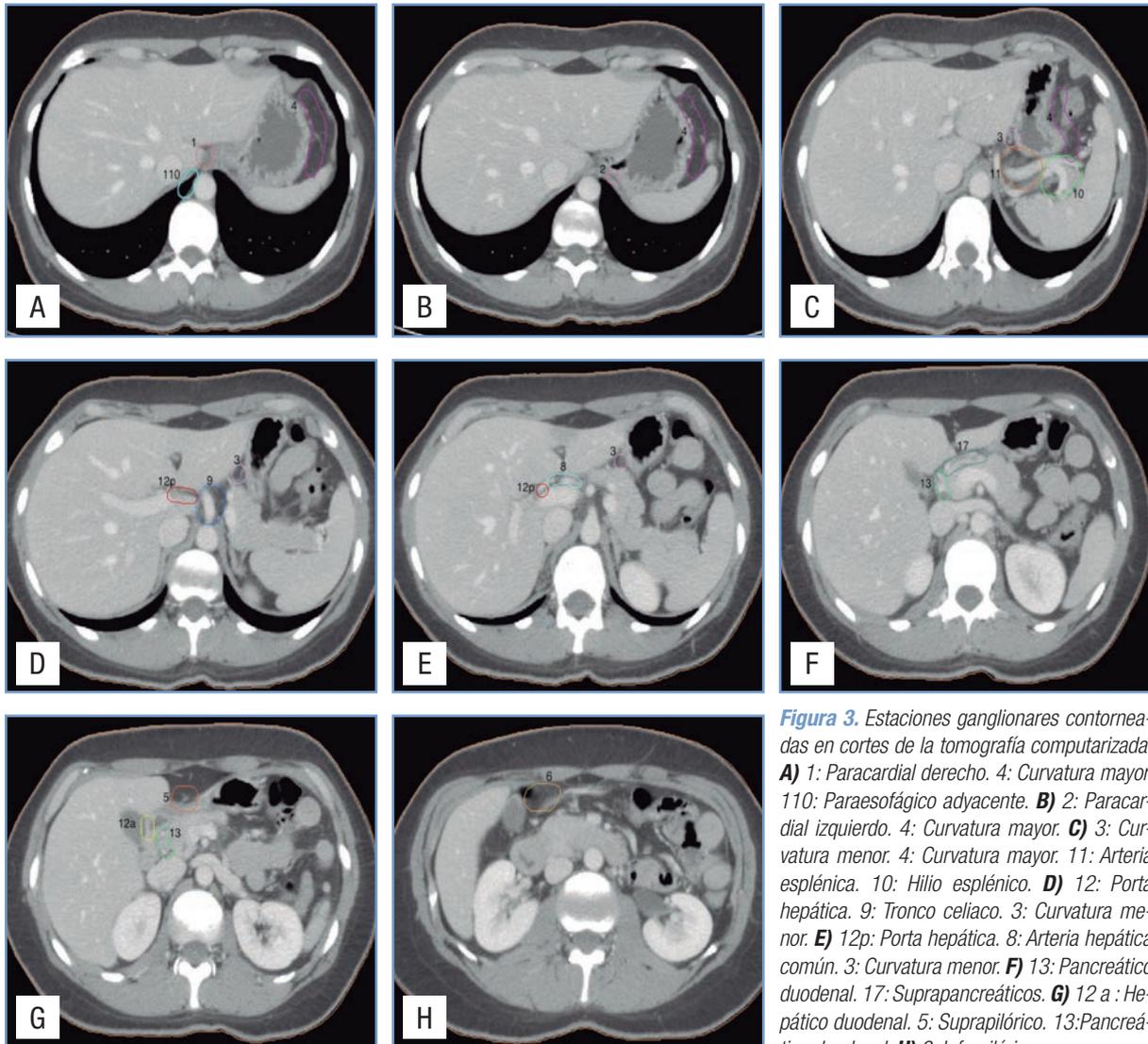


Figura 3. Estaciones ganglionares contorneadas en cortes de la tomografía computarizada. **A)** 1: Paracardial derecho. 4: Curvatura mayor. 110: Paraesofágico adyacente. **B)** 2: Paracardial izquierdo. 4: Curvatura mayor. **C)** 3: Curvatura menor. 4: Curvatura mayor. 11: Arteria esplénica. 10: Hilio esplénico. **D)** 12: Porta hepática. 9: Tronco celiaco. 3: Curvatura menor. **E)** 12p: Porta hepática. 8: Arteria hepática común. 3: Curvatura menor. **F)** 13: Pancreático duodenal. 17: Suprapancreáticos. **G)** 12a: Hepático duodenal. 5: Suprapilórico. 13: Pancreático duodenal. **H)** 6: Infrapilórico.

ESTUDIOS RELEVANTES

Radioterapia exclusiva

Preoperatoria

Aleatorizado chino (Zhang y cols.)

- Solo cardias. Número = 370. Cirugía frente a 40 Gy (20 f) seguido de cirugía.
- Mejoría significativa en tasas de resección, 79 % frente a 89,5 % y 20 % frente a 30 %.

Postoperatoria

British Cancer Stomach Group (2)

- Número = 436. Aleatorizado de tres brazos: Q frente a Q + quimioterapia (FAM) frente a Q + radioterapia (45 ± 5 Gy).
- Recaídas locorregionales; 27 % frente a 19 % frente a 10 %, $p < 0,01$.
- La radioterapia postoperatoria es bien tolerada y disminuye las tasas de fallo L-R frente a la quimioterapia adyuvante.

Radioterapia-quimioterapia preoperatoria

The German Oesophageal Cancer Study Group. POET TRIAL (9)

- Adenocarcinomas de la unión esofagogástrica exclusivamente. Número = 119. Aleatorizado quimioterapia frente a quimioterapia-radioterapia. Seguimiento de cirugía.
- 2 × CDDP/LV/5-FU semanal frente a dos ciclos de igual quimioterapia + 30 Gy /CDDP-Vp16.
- Resultados con ventaja para el brazo de radioterapia-quimioterapia neoadyuvante.
- pRC 17 % frente a 2,5 %. Mediana de supervivencia 32,8 frente a 21 meses. Supervivencia global 47,4 % frente a 27,7 %.
- Por escaso tamaño muestral estos valores no alcanzan significación estadística.

RTOG 9904 (10)

- Fase II. Número = 43. Cirugía diferida 5-6 semanas. Gástricos (mayoría) y unión esofagogástrica.
- Dos ciclos quimioterapia inducción 5-FU/LV/CDDP seguidos de radioterapia-quimioterapia (IC5-FU + paclitaxel).
- Tasas R0-77 %. pRC 26 %. Muy superiores a las obtenidas por la quimioterapia perioperatoria.

CROSS Trial (11)

- Todos UGE. T1N+ y T2-3N0-1. Número = 368.
- Aleatorizado-Q de entrada frente a quimioterapia-radioterapia preoperatoria (carboplatino/paclitaxel-41,4 Gy, 23 fx).
- Resultados favorables a quimioterapia-radioterapia preoperatoria. R0-92 frente a 69 %, $p < 0,001$. Mediana de supervivencia 49,4 meses frente a 24 meses.

Radioquimioterapia postoperatoria

SWOG-Intergroup 0116 Trial (3)

- Número = 556. Gástricos 80 %, unión esofagogástrica 20 %. D2 10 %.
- Aleatorizado: Q frente a Q + radioterapia-quimioterapia adyuvante.
- Esquema:
 - Quimioterapia: 5-FU (425 mg/m²)/LV (20 mg/m²) días 1-5.
 - Quimioterapia-radioterapia: inicio d 28. 45 Gy/25 fx + FU (400 mg/m²)/LV (20 mg/m²). Primeros 4 días y últimos 3.
 - Quimioterapia: 2 × 5-FU (425 mg/m²)/LV (20 mg/m²) 5 d 1 y 2 meses tras radioterapia.
- Beneficio significativo, a 3 años con radioterapia-quimioterapia: supervivencia libre de enfermedad 41 % frente a 50 % y supervivencia global 31 % frente a 48 %).
- Opción válida y útil en pacientes resecaos, especialmente si linfadenectomía < D2.

CALGB 80101 (12)

- Número = 546. Gástricos y unión esofagogástrica. Tras R0. Aleatorizado.
- Grupo control: radioterapia-quimioterapia adyuvante (esquema del INT0116).
- Grupo experimental ECF antes y después de radioterapia 5-FU.
- Supervivencia global a 3 años: 50 % frente a 52 %. NS. Supervivencia libre de progresión a 3 años 46 % frente a 47 %. NS.
- Tras resección curativa, la quimioterapia-radioterapia (5-FU) postoperatoria con ECF antes y después no mejora la supervivencia global comparada con 5-FU/LV en bolo antes y después de RT5-FU (esquema del INT0116).

ARTIST Trial (4)

- Número = 458. Gástricos 100 %. Todos cirugía D2. Clasificados según la 6ª versión del AJCC.
- Aleatorizado: quimioterapia Ad y Cape/Platino frente a quimioterapia Ad XP + 45/1,8 Gy/cape; +2 ciclos XP.
- Resultados favorables a la quimioterapia-radioterapia adyuvante: supervivencia libre de progresión a 3 años: 74,2 % frente a 78,2 %. NS.
- Significativa en el subgrupo N+ (72 % frente a 77,5 %), $p = 0,0365$.

ZHU 2012 (5)

- Número = 380. Gástricos 80,5 %, unión esofagogástrica 19,5 %. Todos Q D2. Clasificados según la 7ª edición del AJCC.

- Aleatorizado: quimioterapia Ady FUFA frente a 1 ciclo FUFA+ 45/1,8 Gy/IMRT/FUFA + 2 ciclos FUFA.
- Supervivencia global a 5 años 41,8 % frente a 48,4 %. NS. Supervivencia libre de progresión a 5 años 35,8 % frente a 45,2 % ($p = 0,029$).

Quimioterapia perioperatoria

MAGIC Trial (1)

- Número = 503. Gástricos 74 %, esófago 14,5 %, unión esofagogástrica 11,5 %. Cirugía D2.
- Aleatorizado: Q frente a 3 ECF + Q + 3ECF.
- Beneficio en supervivencia global a 5 años con quimioterapia perioperatoria: 36 % frente a 23 %. HR 0,75. $p < 0,009$.

Quimioterapia postoperatoria

ACTS GC Trial (Japón)

- Número = 1.059. Estadios II y III. R0.
- Aleatorizado: Q D2 sola frente a seguido de quimioterapia postoperatoria (S1).
- Primer ensayo beneficioso de la quimioterapia postoperatoria: supervivencia global a 3 años 80,1 % frente a 70,1 %.

CLASSIC Trial (Korea, China, Taiwan)

- Número = 1.035. Gástricos 97,7 %, unión esofagogástrica 2,3 %. Estadios II-IIIb.
- Aleatorizado: Q D2 solo frente a quimioterapia adyuvante: capecitabina/oxaliplatino.
- Supervivencia libre de enfermedad a 3 años: 74 % y 59 % ($p < 0,001$). Supervivencia global no significativa por escaso seguimiento.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

I. Tumores localizados (Tis 0 T1a)

- A. *Pacientes médicamente operables*: cirugía o resección endoscópica.
 - B. *Médicamente no candidatos a cirugía*: resección endoscópica.
- No requieren tratamiento postoperatorio.

II. Tumores con extensión locorregional (Estadios I-III/M0)

A. *Médicamente operables y potencialmente resecables.*

- T1b. Cirugía.
- T2 o > o N+, tres opciones terapéuticas:
 - Cirugía.
 - Quimioterapia preoperatoria-perioperatoria [I,A].
 - Radioterapia-quimioterapia preoperatoria [II,B] (es la opción preferible ante adenocarcinomas de la UGE).

Tratamiento adyuvante postoperatorio:

- Si R0 (tres opciones):
 - 5-FU ± leucovorín o capecitabina, seguido de radioterapia-quimioterapia basado en fluoropirimidinas y posterior 5-FU ± LV o capecitabina (esquema McDonald o sus modificaciones) (3) [I,A].
 - ECF o sus modificaciones si quimioterapia perioperatoria (MAGIC) [I,A]. Opcional en T2N0 sin factores de riesgo.
 - O capecitabina + oxaliplatino (si T3,4 N+ y D2).
 - R1-radioterapia-quimioterapia (esquema con fluoropirimidinas) [I,A].
 - R2-radioterapia-quimioterapia (fluoropirimidinas) o quimioterapia paliativa o tratamiento de soporte.
- B. *Médicamente operables e irresecables*: valorar laparoscopia [II,B].

Hay dos opciones terapéuticas:

- Radioterapia-quimioterapia preoperatoria (fluoropirimidinas o taxanos) [I,A] + reevaluación posterior. Si respuesta completa o mayor, replantear cirugía.
- Quimioterapia [II,B].

C. Médicamente inoperables.

Hay dos opciones terapéuticas:

- Radioterapia-quimioterapia concomitante (fluoropirimidinas o taxanos) [IA].
- Tratamiento paliativo [II,B].

III. Metastásicos (EIV 0 M1)

- Índice de Karnofsky \geq 60 % (ECOG \leq 2)-quimioterapia paliativa/ensayo clínico/tratamiento de soporte.
- Índice de Karnofsky $<$ 60 % (ECOG \geq 3)-tratamiento de soporte.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE SOPORTE

En el cáncer gástrico, las intervenciones que solventan síntomas mayores pueden prolongar la supervivencia. Es preciso individualizar las acciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:11-20.
2. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five-year follow-up. *Lancet.* 1994; 343: 1309-12.
3. 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.
4. 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: 268-73.
5. Zhu WG, Xua DF, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol.* 2012; 104: 361-6.
6. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA Jr, Minsky B, Willett C, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: Rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 283-93.
7. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, et al. EORTC-ROG expert opinion: Radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol.* 2009; 92: 164-75.
8. Gao XS, Qiao X, Wu F, Cao L, Meng X, Dong Z, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 389-96.
9. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 851-6.
10. 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: 3953-8.
11. Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, Steyerberg EW, Van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2074-84.
12. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* *J Clin Oncol.* 2011; 29 (Supl): 4003.

CÁNCER DE PÁNCREAS



J. A. Díaz González, L. Arbea
*Servicio de Oncología Radioterápica
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una entidad oncológica que merece una especial atención, tanto desde el punto de vista terapéutico como desde el de la investigación. Esta afirmación se apoya en dos realidades:

- En primer lugar, su incidencia no es despreciable y su mortalidad es muy alta. A pesar del desarrollo de esquemas terapéuticos, de las mejoras en la técnica quirúrgica y del uso de nuevas drogas antitumorales, la tasa de supervivencia global a 5 años está en torno al 4 %.
- La segunda razón para el interés en esta patología es que aún no se conocen bien sus mecanismos de desarrollo y las implicaciones terapéuticas de los mecanismos moleculares subyacentes.

En términos generales, solo los pacientes con cáncer de páncreas a los que se les llegue a someter a una cirugía radical tendrán posibilidades de curación. Sin embargo, tan solo un 20 % de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas son candidatos a una cirugía oncológicamente radical. Además de los pacientes que se operan, solo el 20 % estarán vivos a los 5 años (mediana de supervivencia de 15-19 meses). Puesto que la supervivencia a largo plazo está condicionada por una adecuada cirugía, es clave garantizar que la resección quirúrgica se lleve a cabo con las mayores garantías. Para ello es muy importante la determinación de resecabilidad.

En este contexto se entiende bien que, aunque la cirugía es la pieza clave del tratamiento radical de estos pacientes, el esfuerzo se debe poner en desarrollar programas de tratamiento complementario que aumenten la minoritaria proporción de pacientes que se benefician de un abordaje quirúrgico radical. Si se añade el hecho de que estamos ante una enfermedad con un patrón de progresión, tanto local como a distancia, es fácil deducir que este esfuerzo debe combinar tratamientos locales y sistémicos.

En esta *Guía* se hace referencia específica al cáncer de cabeza/proceso uncinado de páncreas.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Hemograma y bioquímica con perfil hepático y bilirrubina

- CA 19.9.
 - Pre-tratamiento y post-cirugía.
- TAC: tórax y abdomen:
 - El TAC de abdomen, previo al tratamiento, se debe realizar con cortes finos (3-5 mm) y contraste en 3 fases (con fase arterial y fase portal). Reconstrucción 3D para identificar mejor los vasos y su relación con el tumor.

- En caso de tratamiento quirúrgico, se debe realizar TAC antes de inicio del tratamiento postoperatorio.
- En caso de tratamiento neoadyuvante, se debe realizar TAC antes de la cirugía.
- *Ecoendoscopia + PAAF*:
 - La ecoendoscopia permite una mejor estadificación de tumores pequeños y su relación con los vasos.
 - La PAAF guiada por ecoendoscopia es el mejor método para obtener confirmación histológica.
 - La confirmación histológica es obligatoria si se va a iniciar tratamiento neoadyuvante.
- *ERCP*. En caso de ictericia para estudio de vía biliar y colocación de prótesis.
- *Laparoscopia (recomendación 2B)*. Solo en casos seleccionados de tumores que se van a resear y presentan algunas características que pueden condicionar la reseabilidad:
 - Tumores de cabeza pancreática mayores de 3 cm.
 - Tumores de cuerpo o cola.
 - Datos equívocos en TAC.
 - CA 19.9 > 100 U/ml.

CLASIFICACIÓN AJCC

En cáncer de páncreas la clasificación de la AJCC tienen menos importancia que en otros tumores para tomar decisiones terapéuticas. Se utilizan más los criterios de reseabilidad que describimos más adelante.

Definiciones TNM

- *Tumor primario (T)*:
 - TX: el tumor primario no puede evaluarse.
 - T0: no hay prueba de tumor primario.
 - Tis: carcinoma *in situ*.
 - T1: el tumor está limitado al páncreas y mide 2 cm o menos en su diámetro mayor.
 - T2: el tumor está limitado al páncreas y mide 2 cm o más en su dimensión mayor.
 - T3: el tumor se extiende más allá del páncreas, pero sin implicación alguna del tronco celiaco o la arteria mesentérica superior.
 - T4: el tumor comprende el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario irreseable).
- *Ganglios linfáticos regionales (N)*:
 - NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
 - N0: no hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
 - N1: existe metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
- *Metástasis a distancia (M)*:
 - MX: la metástasis a distancia no puede evaluarse.
 - M0: no hay metástasis a distancia.
 - M1: existe metástasis a distancia.

Agrupación por estadios de la AJCC

- *Estadio 0*:
 - Tis, N0, M0.
- *Estadio IA*:
 - T1, N0, M0.
- *Estadio IB*:
 - T2, N0, M0.
- *Estadio IIA*:
 - T3, N0, M0.
- *Estadio IIB*:
 - T1, N1, M0.

- T2, N1, M0.
- T3, N1, M0.
- *Estadio III:*
 - T4, cualquier N, M0.
- *Estadio IV:*
 - Cualquier T, cualquier N, M1.

DETERMINACIÓN DE RESECABILIDAD

En cáncer de páncreas la resecabilidad es la que marca tanto las opciones terapéuticas como el pronóstico. Existe cierta variabilidad en los criterios de resecabilidad. Aquí adoptamos los criterios de consenso de AHPBA/SSA/SSO/MDACC (1).

Resecable

- No afectación (presencia de plano graso) de tronco celiaco, arteria renal ni arteria mesentérica superior (AMS).
- No evidencia radiográfica de protusión, distorsión, trombo tumoral o englobamiento por el tumor de la vena mesentérica superior (VMS) o de la vena porta (VP).

Potencialmente resecable (*borderline*)

- Contacto tumoral que provoca deformidad de la VMS o VP.
- Englobamiento de la VMS o VP $\geq 180^\circ$ de la circunferencia.
- Segmento corto de oclusión de la VMS o VP con posibilidad de reconstrucción (presencia de vaso sano proximal y distal).
- Contacto AMS $< 180^\circ$ de la circunferencia.
- Afectación de un segmento corto de la arteria hepática o de alguna de sus ramas, con posibilidad de reconstrucción (pero sin afectación del plexo celiaco).

Irresecable

- Afectación del tronco celiaco, contacto $> 180^\circ$ de la circunferencia de la AMS, infiltración de la AMS, arteria hepática.
- Englobamiento completo con infiltración de la VMS sin posibilidad de reconstrucción.

TRATAMIENTO

Guías de tratamiento

Resecables

- Cirugía
- Tratamiento adyuvante postoperatorio:
 - Quimioterapia.
 - Quimiorradioterapia (gemcitabina + 45 Gy-5-FU + gemcitabina). Considerar radioterapia especialmente si:
 - R1/R2.
 - Tumor > 3 cm.
 - pN+.
- Tratamiento preoperatorio (2B):
 - QTRT + cirugía.

Potencialmente resecables (borderline)

La tasa de resecciones incompletas (R1/R2) es alta en estas situaciones. El estado de los márgenes quirúrgicos es un factor pronóstico de control local y supervivencia.

- QTRT preoperatoria + cirugía.

Irresecables

La mediana de supervivencia es similar en las series de quimioterapia y quimiorradioterapia (8-12 meses). Sin embargo, existen ciertos beneficios con el uso de quimiorradioterapia: mayor beneficio clínico, 10 %-15 % de irresecables pueden llegar a hacerse resecables.

- QT + QTRT en caso de no progresión (recomendada) (2).
- QTRT.
- QT (basada en gemcitabina).

Elementos terapéuticos**Cirugía**

- Pancreatoduodenonectomía cefálica (Whipple) con linfadenectomía estándar (no extendida): se deben obtener entre 13-17 ganglios, si no hay tratamiento neoadyuvante.
- Se realizará resección venosa y reconstrucción en caso de afectación de VMS/VP.
- No se ha demostrado beneficio de la linfadenectomía extendida.
- Pancreatectomía total en casos de tumores de cuerpo o cola.

Quimiorradioterapia (QTRT)

- Planificación 3D.
- Dosis/fraccionamiento:
 - 50,4 Gy: 1,8 Gy/fx/día sin *split* (preoperatorio/postoperatorio).
 - 30 Gy: 3 Gy/fx/día (preoperatorio en resecables: protocolo MDACC): 2B.

Definición de volúmenes

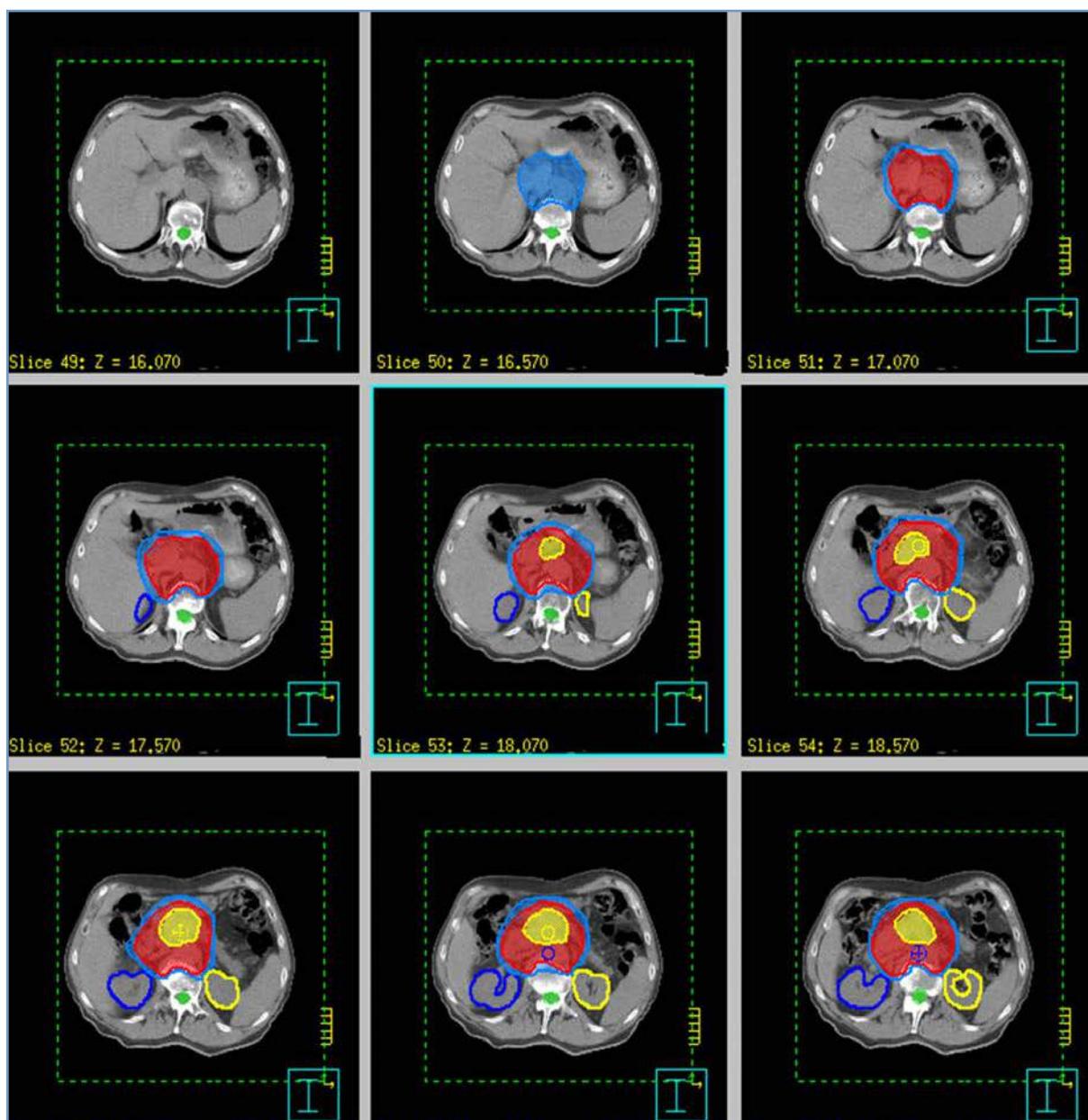
- *Preoperatorio*:
 - GTV tumor primario y adenopatías patológicas > 10 mm.
 - CTV: GTV + margen de 2 cm (excluir cuerpo vertebral). Asegurar la inclusión de: duodeno (1.^a-3.^a porción en tumores de cabeza pancreática), áreas ganglionares pancreatoduodenales, pilóricos, tronco celiaco, arteria mesentérica superior, porta hepática, los grupos linfáticos pancreatoduodenales anterior y posterior, pilóricos. No incluir otras áreas ganglionares no afectas.
 - PTV: CTV + 1 cm.
- *Postoperatorio* (cfr. RTOG 9704 y RTOG 0848), no existe GTV. El CTV incluirá:
 - Tronco celiaco + 1,5 cm en todas las direcciones. Asegurar la inclusión de los 1,0-1,5 cm proximales de la arteria celiaca y los 2,0-3,0 cm de la arteria mesentérica superior.
 - Área prevertebral desde T11-L2. Límites 2,5 a 3,0 cm hacia la derecha, 0,5-1,0 cm hacia la izquierda, 2,0 a 2,5 cm anteriormente, 0,2 cm posteriormente (no incluir el cuerpo vertebral).
 - Hepatoyeyunostomía/pancreaticoyeyunostomía + 0,5 cm en todas las direcciones (si se pueden identificar; puede ayudar a identificar el conducto hepático común o el conducto biliar común). No incluir todo el íleo hepático ni volúmenes amplios de yeyuno. Si se ha realizado una pancreatogastrectomía, no incluirla en el CTV.
 - Clips quirúrgicos + 0,5-1,0 cm en todas las direcciones.
 - El GTV preoperatorio debe estar incluido en el CTV (utilizar TAC prequirúrgico de referencia).

- PTV será el CTV + 0,5 cm en todas las direcciones.
- En caso de realizar un *boost* a los 45 Gy (+5,4 Gy), el CTV será el volumen correspondiente al GTV preoperatorio + 1,5-2,0 cm en todas las direcciones.

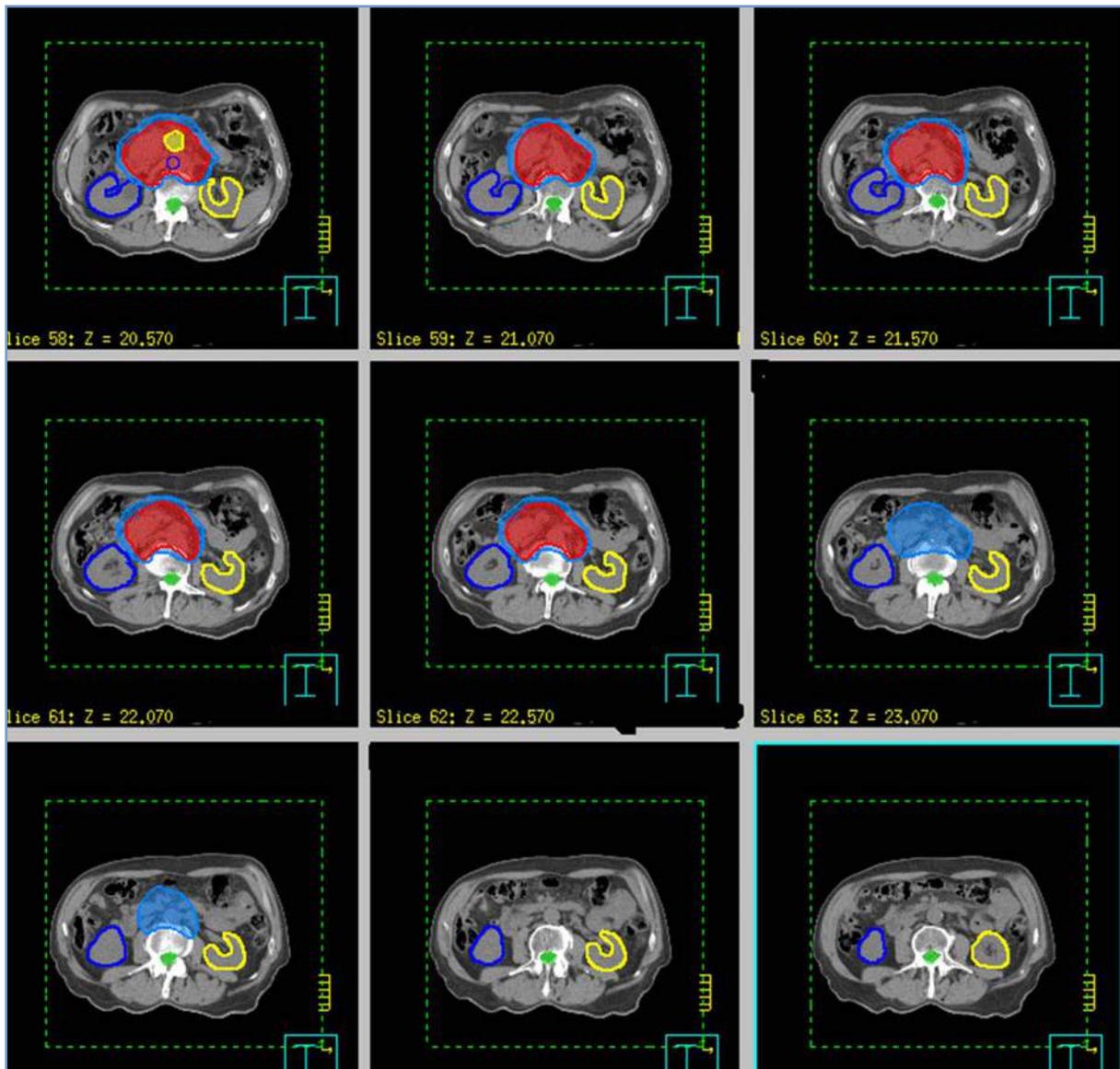
Limitaciones de OAR (ver Anexo)

Quimioterapia

- Concomitante a RT:
 - 5-FU en infusión continua concomitante (considerar capecitabina: 2B).
 - Gemcitabina a dosis plenas antes y después de QTRT en postoperatorio (o 5-FU) (6).
- Dosis plenas:
 - 5-FU x 6 ciclos.
 - Gemcitabina x 6 ciclos (preferida).



Volúmenes de tratamiento prequirúrgico (1).



Volúmenes de tratamiento prequirúrgico (2).

ESTUDIOS

Tratamiento adyuvante postoperatorio

GITSG 91-73 (3)

- Cirugía (R0) vs. cirugía + QTRT + QT.
- QTRT: 20 Gy + 20 Gy (*split*) + 5-FU bolus.
- n = 43.
- SG: mediana 11 vs. 20 meses; 5 años 5 % vs. 19 %.
- Comentarios:
 - Reclutamiento menor del programado.
 - Estudio confirmatorio con inclusión de 30 pacientes más.

EORTC 40891 (4)

- Cirugía vs. cirugía + QTRT.
- QTRT: 20 Gy + 20 Gy (*split*) + 5-FU infusión continua.

- n = 218.
- SG: mediana 19 vs. 24,5 meses (n.s.).
- Comentarios:
 - 20 % de los pacientes asignados al brazo de QTRT no recibió QTRT.
 - Tasa de fallo local más alta que otros estudios (51 %).
 - No estratificación previa cabeza páncreas vs. periampulares.

ESPAC-1 (5)

- Tras cirugía: observación, QT, QTRT, QTRT+ QT.
- Aleatorización 2 x 2: QT vs. no QT; QTRT vs. no QTRT.
- QT: 5-FU bolus x 6; QTRT: 20 Gy + 20 Gy (*split*) + 5-FU bolus.
- n = 258.
- SG: QT vs. no QT: 21 vs. 15,5 meses. QTRT vs. no QTRT: 15,9 vs. 17,9 meses.
- Comentarios:
 - Aleatorización 2 x 2 no permite comparación de cada brazo; mezcla en mismo brazo tratamientos secuenciales.
 - Pobre cumplimiento terapéutico.
 - SG de pacientes en brazo de observación más baja de lo publicado: 13,9 meses (EORTC: 17 meses; GITSG: 21 meses).
 - No control de calidad de RT.
 - QTRT: fallo local 62 %; distancia 61 %.

CONKO-001 (6)

- Cirugía (R0/R1) vs. cirugía + QT.
- QT: gemcitabina x 6.
- n = 368.
- SG: 22,1 vs. 20,2 meses (n.s.). SLE: 6,9 vs. 13,4 (p < 0,001).

RTOG 97-04 (7)

- Cirugía +:
 - Gemcitabina + RT-5-FU + gemcitabina.
 - 5-FU + RT-5-FU + 5-FU.
- QTRT: 50,4-1,8 Gy/fx/día. No *split*. 5-FU en infusión continua.
- n = 451.
- SG: 20,5 vs. 17 meses (n.s.).
- Comentarios:
 - Estratificación tras cirugía según T, N, R0/R+.
 - Control de calidad RT.
 - Alto cumplimiento.
 - Fallo local 23 % (más bajo que en otros estudios).

Mayo y Johns Hopkins series (8,9)

- Estudios retrospectivos.
- Cirugía + QTRT.
- n = 472 y n = 616.
- Factores pronósticos SG:
 - QTRT (Mayo 25,2 meses, JH 21,2 meses).
 - pN+.
 - Tumor > 3 cm.
 - Grado histológico.

Tratamiento neoadyuvante (estudios fase 2)

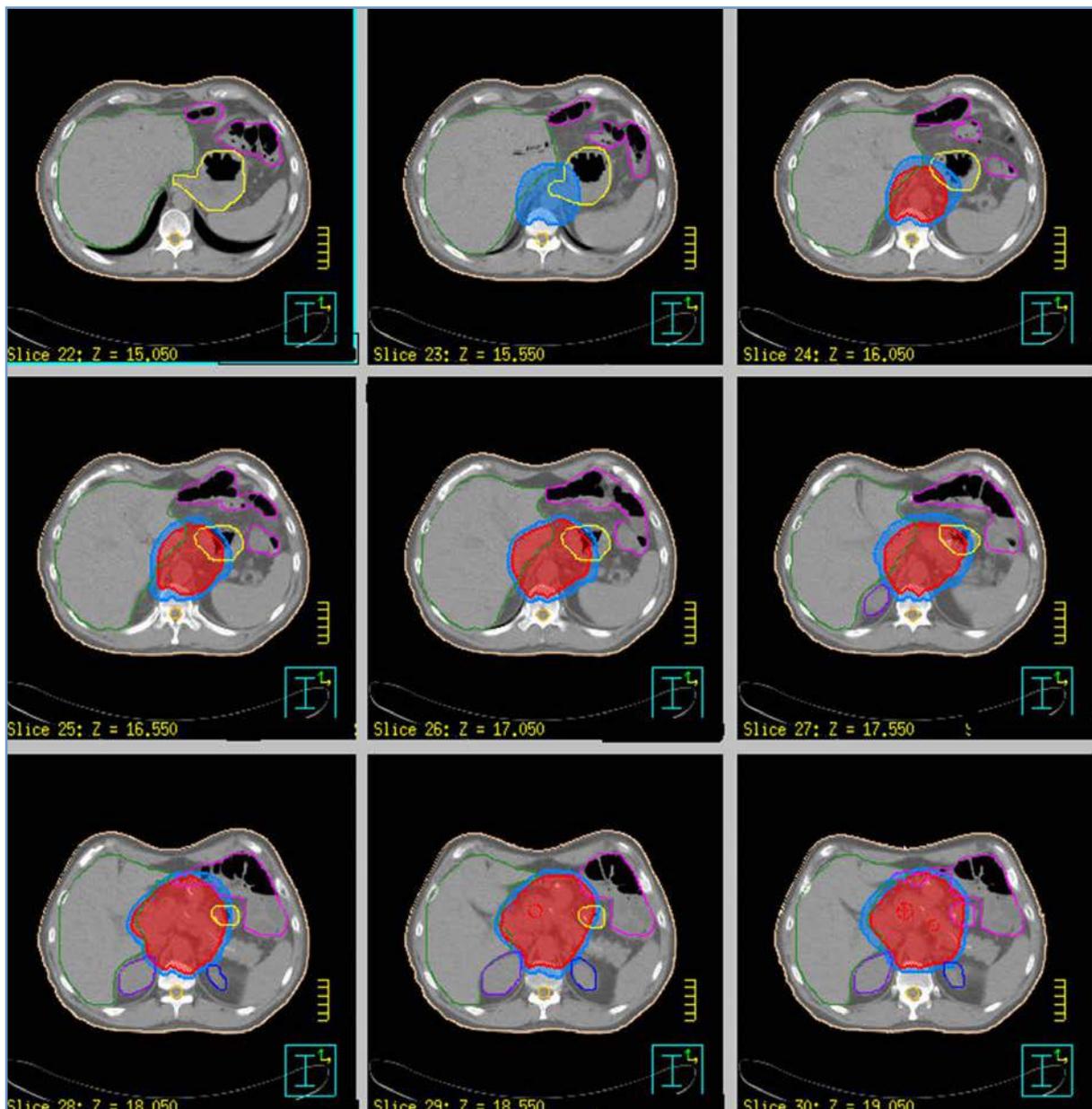
ECOG, Duke, MDACC series (10)

- Tasa de R1: 2-18 %.
- SG: 19-34 meses (mediana).
- Fallo local: 5-25 %.

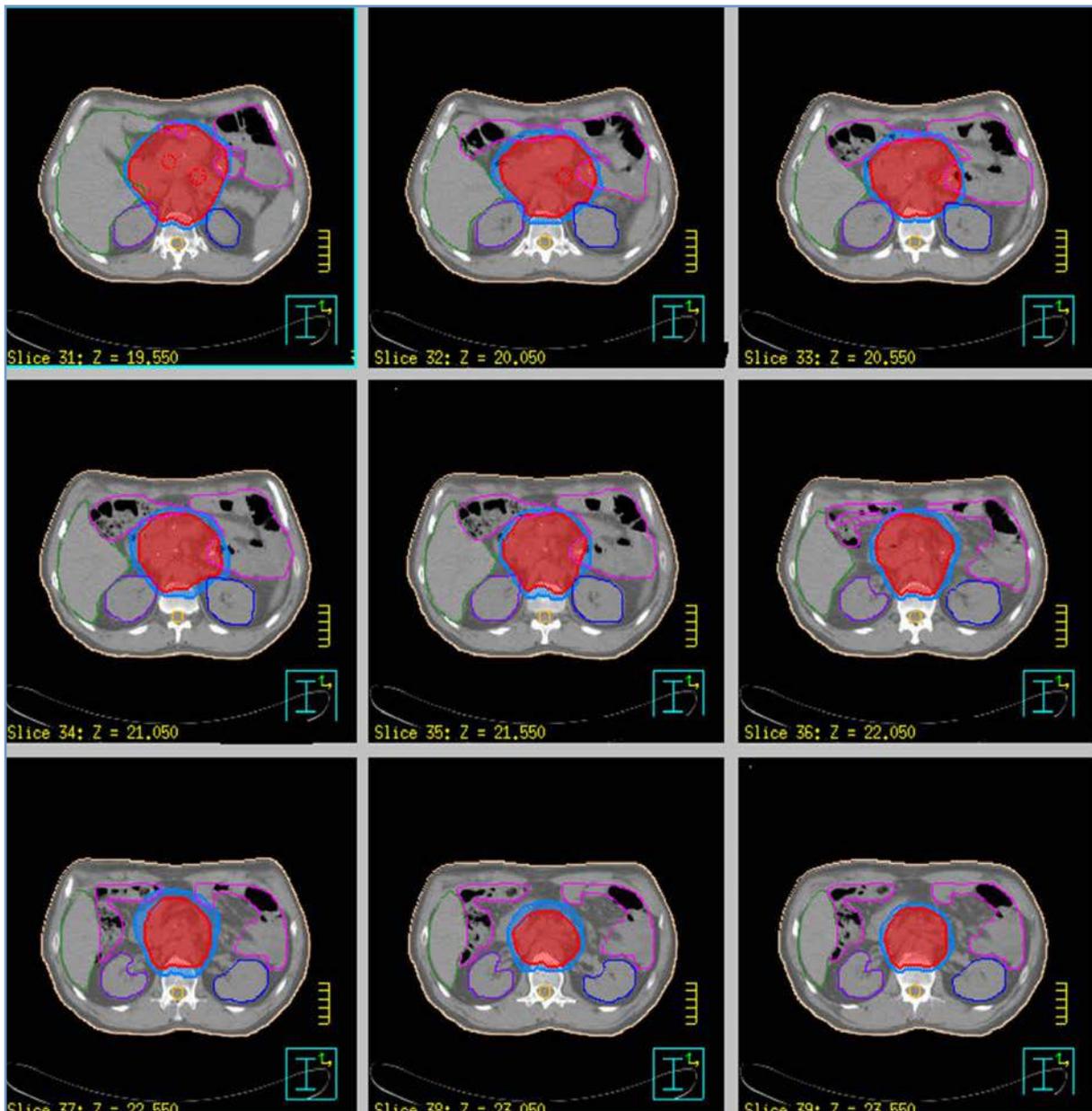
Irresecables

Mayo Clinic (11)

- RT (35-40 Gy/3-4 semanas) vs. RT + 5-FU.
- n = 64.
- SG: 6,3 vs. 10,4 meses.



Volúmenes de tratamiento postquirúrgico (1).



Volúmenes de tratamiento postquirúrgico (2).

GITSG (12)

- RT (60 Gy *split*/10 semanas) vs. RT (40 Gy *split*/6 semanas) + 5-FU bolus vs. RT (60 Gy *split*/10 semanas) + 5-FU bolus.
- n = 194.
- SG: 5,3 vs. 8,4 vs. 11,4 meses.

GITSG (13)

- QTRT vs. QT.
- QTRT: 54 Gy/6 semanas + QT.
- QT: estreptomycin + mitomicina + 5-FU.
- n = 43.
- SG: 9,7 vs. 7,4 (p < 0,05).

ECOG (14)

- QTRT vs. QT.
- QTRT: 40 Gy/4 semanas + QT.
- QT: 5-FU.
- n = 91.
- SG: 8,3 vs. 8,2 (n.s.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C, Jr., Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(7): 1736-44.
2. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007; 25(3): 326-31.
3. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985; 120(8): 899-903.
4. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: Phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999; 230(6): 776-82; discussion 782-4.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1200-10.
6. Oettle H, Neuhaus P. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: A critical appraisal. *Drugs*. 2007; 67(16): 2293-310.
7. Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: A prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol*. 2008; 26(36): 5918-22.
8. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: The Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3511-6.
9. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3503-10.
10. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3496-502.
11. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*. 1969; 2: 865-7.
12. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, et al.: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads 5-fluorouracil) and high dose radiation 5-fluorouracil. *Cancer*. 1981; 48: 1705-10.
13. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-5.
14. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil—An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1985; 3: 373-8.

COLANGIOCARCINOMA



A. Hervás Morón, E. Fernández-Lizarbe¹, R. Morera²

Servicio de Oncología Radioterápica

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

²Hospital General de Ciudad Real

INTRODUCCIÓN

El término colangiocarcinoma (CC) engloba todos aquellos tumores que se originan en el epitelio del conducto biliar (Figura 1). Según el sitio anatómico de origen se clasifican en:

- *Intrahepáticos*: también llamados “colangiocarcinomas periféricos” y se localizan dentro del parénquima hepático.
- *Extrahepáticos*: incluyen los tumores hiliares (también llamados tumores de Klatskin) que tienen su origen en la unión o próximo a ella de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, y todos aquellos que se originan en el resto del conducto hepático común, incluyendo la porción intrapancreática.

Los CC extrahepáticos son más frecuentes que los intrahepáticos (5-10 %), y dentro de ellos el hiliar es el más común (60-70 %); resto de extrahepáticos 20-30 %.

Entre los factores de riesgo asociados con la enfermedad (son aquellos asociados con inflamación crónica, colestasis o alteraciones congénitas) se han descrito:

- Cálculos crónicos en el conducto biliar.
- Colangitis esclerosante.
- Quistes en el colédoco.
- Infecciones hepáticas por parásitos.
- Hepatitis virus C.

El aumento de la incidencia de CC intrahepáticos pudiera estar en relación con este último factor de riesgo (hepatitis por virus C).

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Presentación clínica

- *CC intrahepáticos*: síntomas inespecíficos como fiebre, pérdida de peso y/o dolor abdominal, siendo poco frecuentes síntomas de obstrucción biliar. Pueden también ser diagnosticados de manera incidental como una masa aislada intrahepática.
- *CC extrahepáticos*: suelen presentar síntomas de obstrucción de la vía biliar con ictericia, dolor en hipocondrio derecho y alteraciones en las pruebas hepáticas.

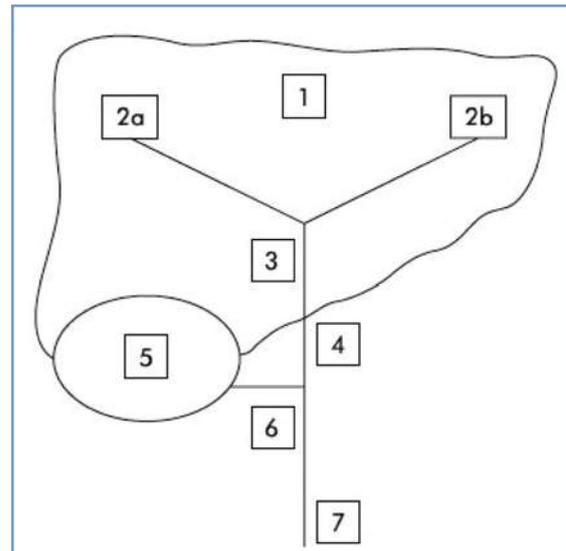


Figura 1. Esquema que representa la localización anatómica de los colangiocarcinomas:

1. Colangiocarcinoma periférico.
2. a y b conducto hepático derecho e izquierdo.
3. Tumores perihiliares (tumor de Klatskin).
4. Conducto hepático común.
5. Vesícula biliar.
6. Conducto cístico.
7. Conducto biliar común.

Estudio de extensión

H y BQ con test de función hepática completo

- CA 19.9 y CEA. Pueden ser considerados aunque no son específicos. El CEA aislado tiene un valor predictivo bajo, mientras que un CA 19.9 > 100 U/ml tiene una sensibilidad del 89 % y una especificidad del 86 %.
- TAC abdomen:
 - Puede detectar colangiocarcinomas mayores de 1 cm y puede predecir la resecabilidad en el 60 % de los casos.
 - El TAC de abdomen previo al tratamiento se debe realizar con cortes finos (3-5 mm) y contraste trifásico (con fase arterial y fase portal). Reconstrucción 3D para identificar mejor los vasos y su relación con el tumor.
 - En caso de tratamiento quirúrgico, se debe realizar TAC antes de inicio de tratamiento postoperatorio.
 - En caso de tratamiento neoadyuvante, se debe realizar TAC antes de cirugía.
- RM. Tanto la angio-RM como la colangio-RM (MRCP) son actualmente los estudios que mayor información aportan respecto a la definición del tumor, relación con estructuras vasculares y parénquima hepático, siendo además pruebas no invasivas.
- *Ecoendoscopia*. Puede considerarse para lesiones extrahepáticas y además permite la toma de biopsia.
- *PET/TAC*. Aunque no está bien establecido su papel en el colangiocarcinoma, hay datos que indican su utilidad en la detección de afectación ganglionar y metástasis a distancia en pacientes potencialmente resecables. Deben tenerse en cuenta los falsos positivos en infecciones del tracto biliar y colangitis.

Estudio histológico

Recomendado, aunque a menudo difícil de obtener. Cuando la sospecha es elevada y es un paciente candidato a cirugía la biopsia no es requerida.

El estudio histológico se puede realizar mediante:

- *PAAF* guiada por TAC o ultrasonidos. Si el paciente puede ser candidato a cirugía, hay que considerar que la *PAAF* del tumor primario puede producir diseminación tumoral abdominal.
- *ERCP* (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica): es una prueba invasiva, permite evaluar la extensión tumoral hepática y biliar, y debería reservarse para intervenciones terapéuticas más que diagnósticas:
 - Realización de biopsia y estudio AP.
 - Descompresión terapéutica en caso de colangitis.
 - Inserción de *stent* en tumores irresecables.
- *CTP* (colangiografía transhepática percutánea): puede ser útil en lesiones hiliares.
- Laparoscopia: sólo en casos seleccionados de tumores que se van a resear y presentan algunas características que pueden condicionar la resecabilidad o datos confusos en los estudios de imagen y para identificar enfermedad metastásica (los ganglios peripancreáticos de cuerpo y cola se consideran metástasis a distancia).

Revisión por un equipo multidisciplinar

Se considera recomendable la revisión de cada caso por un equipo multidisciplinar donde participen todos los especialistas implicados en este tipo de tumores para valoración de todos los estudios, estadificación de la enfermedad y determinar las opciones terapéuticas más adecuadas.

ESTADIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA ESTADIFICACIÓN BASADA EN AJCC , 7.ª EDICIÓN (2010).

Intrahepáticos

Clasificación TNM tumores biliares intrahepáticos

- *Tumor primario (T)*:
 - *TX*. No se puede definir tumor primario.
 - *T0*. Sin evidencia de tumor primario.

- *Tis*. Carcinoma *in situ* (tumor intraductal).
- *T1*. Tumor único sin invasión vascular.
- *T2a*. Tumor único con invasión vascular.
- *T2b*. Tumores múltiples con o sin invasión vascular.
- *T3*. Tumor con perforación del peritoneo visceral o afectación local de estructuras extrahepáticas por invasión directa.
- *T4*. Tumor con invasión periductal.
- *Ganglios linfáticos regionales (N)*:
 - *Nx*. No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales.
 - *N0*. Sin evidencia de metástasis ganglionares regionales.
 - *N1*. Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- *Metástasis a distancia (M)*:
 - *M0*. Sin evidencia de metástasis a distancia.
 - *M1*. Metástasis a distancia.

Estadios AJCC

- *Estadio 0*. TisNOM0.
- *Estadio I*. T1NOM0.
- *Estadio II*. T2NOM0.
- *Estadio III*. T3NOM0.
- *Estadio IVA*. T4NOM0, cualquier T N1M0.
- *Estadio IVB*. Cualquier T, cualquier N, M1.

Perihiliares

Clasificación TNM tumores biliares perihiliares

- *Tumor primario (T)*:
 - *TX*. No se puede definir tumor primario.
 - *T0*. Sin evidencia de tumor primario.
 - *Tis*. Carcinoma *in situ*.
 - *T1*. Tumor confinado al conducto biliar con extensión a la capa muscular o tejido fibroso.
 - *T2a*. Tumor que infiltra tejido adiposo circundante al conducto biliar.
 - *T2b*. Tumor que infiltra parénquima hepático adyacente.
 - *T3*. Tumor que infiltra una rama de la vena porta o arteria hepática.
 - *T4*. Tumor que infiltra vena porta principal o sus ramas bilateralmente; o la arteria hepática común; o tractos biliares secundarios bilateralmente; o unilateral tractos biliares secundarios con afectación de la contralateral de la vena portal o arteria hepática.
- *Ganglios linfáticos regionales (N)*:
 - *Nx*. No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales.
 - *N0*. Sin evidencia de metástasis ganglionares regionales.
 - *N1*. Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales (incluyendo ganglios a lo largo del conducto cístico, conducto biliar común, arteria hepática y vena porta).
 - *N2*. Metástasis en ganglios linfáticos periaórticos, pericava, arteria mesentérica superior y/o a. celiaca.
- *Metástasis a distancia (M)*:
 - *M0*. Sin evidencia de metástasis a distancia.
 - *M1*. Metástasis a distancia.

Estadios AJCC

- *Estadio 0*. TisNOM0.
- *Estadio I*. T1NOM0.
- *Estadio II*. T2a-bNOM0.

- *Estadio IIIA*. T3N0M0.
- *Estadio IIIB*. T1-3N1M0.
- *Estadio IVA*. T4N0-1M0.
- *Estadio IVB*:
 - Cualquier T N2 M0.
 - Cualquier T cualquier N M1.

Distales

Clasificación TNM tumores biliares distales

- *Tumor primario (T)*:
 - *TX*. No se puede definir tumor primario.
 - *T0*. Sin evidencia de tumor primario.
 - *Tis*. Carcinoma *in situ*.
 - *T1*. Tumor confinado al conducto biliar histológicamente.
 - *T2*. Tumor que infiltra más allá de la pared del conducto biliar.
 - *T3*. Tumor que invade vesícula biliar, páncreas, duodeno u otros órganos adyacentes sin afectación del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior.
 - *T4*. Tumor que infiltra tronco celiaco o la arteria mesentérica superior.
- *Ganglios linfáticos regionales (N)*:
 - *Nx*. No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales.
 - *N0*. Sin evidencia de metástasis ganglionares regionales.
 - *N1*. Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- *Metástasis a distancia (M)*:
 - *M0*. Sin evidencia de metástasis a distancia.
 - *M1*. Metástasis a distancia.

Estadios AJCC

- *Estadio 0*. TisN0M0.
- *Estadio IA*. T1N0M0.
- *Estadio IB*. T2N0M0.
- *Estadio IIA*. T3N0M0.
- *Estadio IIB*:
 - T1N1M0.
 - T2N1M0.
 - T3N1M0.
- *Estadio III*. T4, cualquier N M0.
- *Estadio IV*. Cualquier T, cualquier N, M1.

Anatomía patológica

Más del 90 % de los colangiocarcinomas son adenocarcinomas.

TRATAMIENTO

Elementos terapéuticos

Cirugía

- Si la sospecha es alta no es necesaria confirmación histológica.
- El drenaje biliar, si está indicado, debe realizarse antes de la cirugía, mediante CPRE o CPT, aunque hay controversia sobre riesgos-beneficios y se recomienda que sea evitado, salvo casos de colangitis aguda.

- Hasta que no se valore la resecabilidad por parte del equipo quirúrgico no se recomienda realizar diagnóstico histológico.

Valoración de resecabilidad

- Extensión tumoral dentro del árbol biliar.
- Porcentaje de parénquima hepático afecto.
- Invasión vascular.
- Atrofia lobar hepática.
- Enfermedad metastásica.

La tasa de resecabilidad es más alta para tumores distales.

Los estadios III y IV de la AJCC (intra y extrahepáticos) son irresecables.

CC intrahepáticos

- Único tratamiento potencialmente curativo.
- Resección del lóbulo hepático afecto o segmento donde el tumor se localice.
- Supervivencia a 5 años del 20-43 %.

CC extrahepáticos

- Principal tratamiento curativo junto con el trasplante hepático.
- *Tercio proximal*: resección hiliar + linfadenectomía + resección hepática en bloque. Se recomienda resección del lóbulo caudado. Supervivencia a 5 años del 20-40 %.
- *Tercio medio*: excisión del conducto biliar mayor con linfadenectomía. Recomendado valoración AP de los márgenes del conducto biliar de forma intraoperatoria.
- *Tercio distal*: pancreatoduodenectomía con linfadenectomía.
- Supervivencia a 5 años del 37 % para lesiones del tercio medio y distal.
- *Trasplante hepático*: recomendado sólo en casos altamente seleccionados con enfermedad irresecable y función hepática normal o aquellos que asientan sobre pacientes con enfermedad hepática crónica. La radioquimioterapia neoadyuvante seguida de trasplante ha mejorado la supervivencia global comparada con sólo resección quirúrgica.

Radioquimioterapia (RT/QT)

- Planificación 3D.
- 45-50,4-1,8 Gy/fx/día tanto pre como postoperatoria.
- RIO: 15-20 Gy.
- BQT: 20-30 Gy.
- 5-FU en infusión continua concomitante (considerar capecitabina).
- CTV: tumor macroscópico con margen de 2 cm, áreas ganglionares locorregionales.

Quimioterapia

- 5-FU.
- Gemcitabina. Esta última sola o en combinación con cisplatino es el esquema recomendado.

Guías de tratamiento

CC intrahepáticos

Resecables

- Cirugía:
 - Resección R0: observación vs. ensayo clínico.
 - Resección R1/R2:
 - Se recomienda inclusión en ensayo clínico.
 - Considerar reintervención o terapia ablativa.
 - Radioquimioterapia basada en fluoropirimidinas.
 - Quimioterapia basada en fluoropirimidinas o gemcitabina.

Irresecables

- Ensayo clínico.
- Radioquimioterapia basada en fluoropirimidinas.
- Quimioterapia basada en fluoropirimidinas o gemcitabina.
- Tratamiento de soporte.

Metastásico

- Ensayo clínico.
- Quimioterapia basada en fluoropirimidinas o gemcitabina.
- Tratamiento de soporte.

CC extrahepáticos

Resecables

- Cirugía:
 - Resección R0: observación vs. ensayo clínico vs. RT/QT vs. QT.
 - Resección R1/R2:
 - Se recomienda inclusión en ensayo clínico.
 - Cáncer RT (RTE/BQT) y QT basada en fluoropirimidinas + quimioterapia basada en fluoropirimidinas o gemcitabina.
 - Ganglios +. QT basada en fluoropirimidinas o gemcitabina en ganglios positivos.

Irresecables

- Drenaje biliar si está indicado, *by-pass* quirúrgico, *stent*, biopsia.
- Ensayo clínico.
- Radioquimioterapia basada en fluoropirimidinas.
- Quimioterapia basada en fluoropirimidinas o gemcitabina.
- Terapia fotodinámica.
- Tratamiento de soporte.

Metastásico

- Drenaje biliar si está indicado, *stent*, biopsia.
- Ensayo clínico.
- Quimioterapia basada en fluoropirimidinas o gemcitabina.
- Tratamiento de soporte.

ESTUDIOS

Debido a la baja incidencia de este tipo de tumores, la mayoría de los ensayos en los que se ha evaluado la eficacia y seguridad de diferentes agentes quimioterápicos, bien solos o asociados a irradiación, son el resultado de estudios fase II monoinstitucionales o retrospectivos, de escaso número de pacientes y heterogéneos en cuanto a localización tumoral (vesícula biliar, hepatocarcinoma, páncreas, etc.), siendo difícil extraer conclusiones.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Anderson C, Kim R. Adjuvant therapy for resected extrahepatic cholangiocarcinoma: A review of the literature and future directions. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35: 322-7.
2. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol.* 2009 15(34): 4240-62.
3. Nelson JW, Ghafoori AP, Willett CG, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM, et al. Concurrent Chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 148-53.
4. Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, Abdalla EK, Zhu AX, Schulick RD, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinomas. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 14-22.
5. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72: 1495-501.
6. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 1191-8.
7. Mosconi S, Beretta GD, Labianca R, Zampino MG, Gatta G, Heinemann V. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 69: 259-70.
8. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: A compact review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2009; 14: 6458-66.
9. Nathan H, Pawlik TM, Wolfgang CL, Choti MA, Cameron JL, Schulick RD. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: A 30 year population-based SEER database analysis. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 1488-96.
10. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 2008; 248: 84-96.
11. Das P, Wolff RA, Abbruzzese JL, Varadhachary GR, Evans DB, Vauthey JN, et al. Concurrent capecitabine and upper abdominal radiation therapy is well tolerated. *Radiat Oncol.* 2006; 1: 41.
12. Mac Donald OK, Crane CH. Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002; 11: 941-54.
13. Oikarinen H. Diagnostic imaging of carcinoma of the gallbladder and the bile ducts. *Acta Radiol.* 2006; 47: 345-58.
14. Guedj N, Martine P, Degos F, et al. Are hilar and intrahepatic cholangiocarcinomas different entities? *J Hepatology.* 2007; 46: 242A.
15. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: Consensus document. *Gut.* 2002; 51 (Supl. 6): VI1-9.
16. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1975; 140: 170-8.
17. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiotherapy is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005; 242: 451-8.

HEPATOCARCINOMA



M.^a C. Rubio Rodríguez
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Sanchinarro. Madrid

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor primario hepatobiliar más frecuente en adultos. Su incidencia ha aumentado debido al incremento de la prevalencia de hepatitis C. En el 60-80 % de los casos, el HCC aparece en pacientes con cirrosis secundarias a infecciones crónicas por hepatitis B y C. Asocian un mayor riesgo de HCC algunas enfermedades hereditarias con trastornos del metabolismo, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, esteatosis hepática, alcoholismo o exposición a aflatoxinas. La mediana de supervivencia del HCC tras el diagnóstico es de 6-20 meses (1).

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

En muchos casos el HCC es asintomático, por ello en pacientes de alto riesgo, para una detección precoz, se aconseja realizar como *screening* determinaciones de alfa-fetoproteína sérica y ecografías hepáticas cada 6-12 meses, que han demostrado una disminución del riesgo de mortalidad por HCC hasta en un 37 % (2).

Estudio diagnóstico

- Historia clínica y exploración física completa.
- Hemograma y estudio de coagulación (tiempo de protrombina TP/INR).
- Bioquímica (urea, creatinina, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, albúmina y proteínas).
- Serología de hepatitis B y C.
- Alfa-fetoproteína.
- Pruebas de imagen:
 - Ecografía hepática.
 - CT helicoidal trifásico.
 - RM abdominal dinámica.

Las lesiones de HCC se caracterizan por una hipervascularización arterial, de forma que el perfil de captación característico del HCC es una intensa captación en fase arterial seguida de una fase venosa hipointensa o de lavado de contraste.

Diagnóstico de certeza del HCC

- En nódulos mayores de 2 cm puede realizarse solo con pruebas de imagen, si hay captación arterial de contraste en la CT o la RM trifásicos o si la alfa-fetoproteína > 200 ng/ml.

- En lesiones de 1-2 cm es necesario que la captación arterial de contraste sea característica en las dos pruebas de imagen, CT y RM trifásica.
- En nódulos de 1-2 cm en los que se objetive la captación arterial solo en una de las dos pruebas, CT o RM, es necesaria la biopsia, para una confirmación histológica.
- Si el nódulo es menor de 1 cm se aconseja seguimiento con pruebas de imagen cada 3 meses.

Estudio de extensión

- CT torácico para descartar enfermedad metastásica pulmonar.
- CT-RM abdominal que además de evaluar el tamaño y la localización del tumor permite evaluar la invasión vascular, la presencia de hipertensión portal, la extensión de enfermedad crónica hepática y descartar enfermedad metastásica y ganglionar abdominal.
- Gammagrafía ósea (si existe dolor óseo o se plantea un trasplante hepático).
- Valorar PET-TC (captación patológica, en HCC pobremente diferenciados): permite descartar la enfermedad metastásica, evaluar la respuesta a tratamientos y es un factor predictivo de pronóstico de recidiva tras el trasplante.

La evaluación de la enfermedad crónica hepática se realiza habitualmente mediante la Clasificación de Child-Pugh (Tabla 1).

Sistema de estadificación

En el sistema de estadificación no hay consenso y aunque históricamente el HCC se ha clasificado por el sistema TNM, más recientemente se utilizan clasificaciones como la del Hospital Clínico de Barcelona (Barcelona *Clinic Liver Cancer*, BCLC), que tiene en cuenta variables relacionadas con el tamaño y la estadificación del tumor, la función hepática y la situación clínica del paciente (*Performans status*: PST), y que contribuyen más fácilmente a establecer factores pronóstico y un algoritmo de tratamiento (3).

CLASIFICACIÓN TNM Y ESTADIO AJCC 7.º EDICIÓN

Tumor primario

- TX: tumor primario no valorado.
- T0: no evidencia de tumor primario.
- T1: tumor solitario sin afectación vascular.
- T2: tumor solitario con afectación vascular o múltiples ≤ 5 cm.
- T3a: múltiples ≥ 5 cm.

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh			
Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	No	Ligera	Moderada
Bilirrubina	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	> 3 mg/dl
Albúmina	> 3,5 g/dl	2,8- 3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
Tiempo de protrombina (prolongación en segundos)*	< 4	4-6	> 6
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
INR*	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3

*Se puede evaluar también con el INR:

- Child A (5-6 puntos): cirrosis compensada. Bajo riesgo quirúrgico
- Child B (7-9 puntos): cirrosis con compromiso significativo de la función. Moderado riesgo quirúrgico.
- Child C: (10-15 puntos): cirrosis descompensada. Alto riesgo quirúrgico.

- T3b: invasión de grandes vasos (vena porta o hepática).
- T4: tumor con invasión de peritoneo o de otros órganos distintos de vesícula biliar.

Ganglios regionales

- NX: ganglios linfáticos no valorados.
- NO: no afectación de ganglios linfáticos.
- N1: ganglios linfáticos afectados.

Metástasis a distancia

- M0: no metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia.

Estadios

- Estadio I: T1, NO, MO.
- Estadio II: T2, NO, MO.
- Estadio IIIA: T3a, NO, MO.
- Estadio IIIB: T3b, NO, MO.
- Estadio IIIB: T4, NO, MO.
- Estadio IVA: cualquier T, N1, MO.
- Estadio IVA: cualquier T, cualquier N, M1.

CLASIFICACIÓN DE BCLC

- *Estadio O. Muy precoz:* HCC solitario ≤ 2 cm, Child A y PST 0.
- *Estadio A. Precoz:* HCC solitario ≤ 5 cm o hasta 3 HCC ≤ 3 cm, Child A o B y PST 0.
- *Estadio B. Intermedio:* HCC grandes y multifocales, sin invasión de grandes vasos ni enfermedad extrahepática, Child A o B, y PST 0-2.
- *Estadio C. Avanzado:* HCC con invasión de grandes vasos, o enfermedad extrahepática, Child A o B, y PST 1-2.
- *Estadio final:* HCC con enfermedad extendida o Child C, o deterioro del performance status.

INDICACIONES DE TRATAMIENTOS POR ESTADIOS

Debido a la complejidad de esta enfermedad y al número de opciones de tratamiento disponible, estos pacientes deben derivarse a un equipo multidisciplinar.

Según la clasificación BCLC, las indicaciones de tratamiento por estadios, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y su función hepática, serían:

- *Estadio O. Muy precoz:* resección quirúrgica.
- *Estadio A. Precoz:*
 - Resección quirúrgica si HCC solitario < 5 cm, en ausencia de hipertensión portal, ni aumento de transaminasas.
 - Trasplante hepático si HCC solitario < 5 cm, con hipertensión portal o aumento de transaminasas, o si 3 HCC ≤ 3 cm.
 - Otro tratamiento local (radioterapia, radiofrecuencia) si no hay indicación de resección hepática ni de trasplante.
- *Estadio B. Intermedio:* este grupo sería candidato a quimioembolización (TAE o TACE).
- *Estadio C. Avanzado:* este grupo sería candidato a sorafenib o a ensayo clínico.
- *Estadio final:* este grupo sería candidato a tratamiento de soporte.

ELEMENTOS TERAPÉUTICOS

Resección quirúrgica

La resección quirúrgica (hepatectomía parcial) es el principal tratamiento, aunque solo el 30-40 % de los pacientes son candidatos, siendo la mayoría no elegibles por la extensión del tumor o la disfunción hepática (3,4).

Potencialmente reseccables

Los HCC potencialmente reseccables serían los HCC solitarios, ≤ 2 cm, sin invasión de vasos hepáticos, confinados al hígado y Child A.

La resección quirúrgica también es posible, en ausencia de hipertensión portal (gradiente de presión hepática venosa ≤ 10 mmHg), en:

- Child B.
- En HCC solitarios con invasión vascular (no de grandes vasos).
- En HCC de 2-5 cm.
- En HCC múltiples (3 nódulos ≤ 3 cm).

Tras resección quirúrgica la supervivencias de HCC a 5 años es del 60-70 %, con tasas de recidiva a 3 años del 50 % (4).

Irreseccables

Según la BCLC serían HCC irreseccables:

- HCC grandes y multifocales, sin invasión de grandes vasos ni enfermedad extrahepática.
- HCC con invasión de grandes vasos o enfermedad extrahepática.
- Pacientes con HCC con deterioro del PS, enfermedad extendida o Child C.

Trasplante hepático

Los pacientes que se consideran para trasplante son desestimados para la resección quirúrgica, más por el grado de disfunción hepática que por la extensión tumoral, aunque los criterios de selección son:

- HCC solitarios ≤ 5 cm o HCC múltiples (no más de tres y no > 3 cm).
- No evidencia de afectación de grandes vasos.
- No afectación ganglionar ni metástasis a distancia.

En las series de pacientes con HCC seleccionados para trasplante hepático los resultados tras el mismo son muy buenos, con supervivencias a 5 años del 70 % y tasas de recurrencia del 15 % (5). La mayor dificultad del trasplante es la falta de donante y para el tiempo de espera se han planteado alternativas de tratamiento “puente” para evitar la progresión.

Ablación

Consiste en la inducción de necrosis tumoral debido a la exposición del tumor a sustancias químicas (*ablación percutánea con etanol o ácido acético*) o alteraciones en la temperatura (*ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas o crioablación*). Estas técnicas se pueden hacer por laparoscopia, vía percutánea o mediante cirugía abierta.

Criterios de selección de radiofrecuencia

- Tumores ≤ 3 cm (lesiones pequeñas en pacientes no candidatos a cirugía).
- Si las lesiones son ≥ 3 cm y ≤ 5 cm debe combinarse la ablación con métodos de embolización.
- No indicada si las lesiones están próximas a grandes vasos, vía biliar u otros órganos intraabdominales.

Con radiofrecuencia las tasas globales de necrosis completas dependen del tamaño. En HCC ≤ 2 cm son de hasta el 90-100 % y en HCC entre 3-5 cm del 50 % (6). Con radiofrecuencia los resultados son mejores que con ablación percutánea de etanol o ácido acético.

Embolización

- *Embolización transarterial*: consiste en la infusión arterial intrahepática de partículas embolizantes, con el fin de producir necrosis tumoral por isquemia, basándose en que el HCC es un tumor hipervascularizado con aporte sanguíneo procedente fundamentalmente de la arteria hepática.
- *Quimioembolización (TACE)* (6,7) de forma previa a la embolización transarterial. Se puede administrar por el catéter dosis concentradas de quimioterapia (doxorubicina o cisplatino).
- *Radioembolización con microesferas de Ytrio 90* (8): consiste en la administración de altas dosis de radiación beta sobre la red venosa capilar del tumor. Se produce más necrosis tumoral por radiación que por isquemia tras oclusión microvascular.

Criterios de selección de embolización

- Tumores inoperables o irresecables no susceptibles solo de tratamiento ablativo (tumores ≥ 5 cm).
- HCC de 3-5 cm en los que debe combinarse la ablación con métodos de embolización.
- Ausencia de enfermedad extrahepática.
- Contraindicación relativa de embolización transarterial o quimioembolización si bilirrubina > 3 mg/ml o *by-pass* entero-biliar, ya que en pacientes con obstrucción aumenta el riesgo de necrosis hepática y de aparición de abscesos hepáticos.
- Contraindicación relativa de radioembolización si trombosis portal.

La quimioembolización transarterial (TACE) obtiene una tasa de respuestas objetivas del 35 % y supervivencias a 12 meses del 70 % en grupos favorables y del 20 % en grupos desfavorables (6,7).

Tratamiento sistémico

Quimioterapia

El HCC es relativamente quimiorresistente.

Se emplean fundamentalmente esquemas que asocian doxorubicina (9).

La quimioterapia es menos eficaz si existe cirrosis, no suele ser bien tolerada por la disfunción hepática y porque puede reactivar hepatitis virales.

Existen bajas tasas de respuesta y no hay impacto en la supervivencia.

Tratamientos moleculares

Sorafenib (multiinhibidor de tirosina-kinasa): SHARP-Fase III, compara sorafenib vs. tratamiento sintomático en HCC avanzado (10).

Ha mostrado un moderado beneficio en la supervivencia media (10,7 vs. 7,9 meses).

TÉCNICA DE RADIOTERAPIA Y VOLÚMENES

Aunque el HCC es un tumor radiosensible, el papel de la radioterapia en el HCC no está bien definido (nivel de recomendación de las Guías Clínicas de la NCCN 2B).

La radioterapia está limitada por la toxicidad hepática que produce la irradiación de grandes volúmenes (enfermedad hepática radioinducida, RILD). La dosis máxima que tolera todo el hígado es de 30 Gy, 2/3 del hígado 35 Gy y 1/3 del hígado 50 Gy-2 Gy/fx/día^(*).

La RILD aparece entre 2 y 12 semanas después de la radioterapia.

Hay dos formas de RILD ⁽⁸⁾:

- Forma clásica: hepatomegalia anictérica, ascitis y aumento de fosfatasa alcalina (más de 2 veces el valor normal).
- Forma no clásica: elevación de transaminasas (más de 5 veces el valor normal).

Con el fin de disminuir la toxicidad hepática radioinducida, actualmente el tratamiento del hepatocarcinoma con radioterapia se debe realizar con técnicas de radioterapia estereotáxica extracraneal.

Radioterapia estereotáxica extracraneal

Las nuevas técnicas de irradiación como la radiocirugía o radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT), gracias a su precisión y exactitud, permiten administrar con seguridad dosis muy altas sobre el tumor y mínimas sobre el tejido sano de alrededor, lo que permite un mayor control local de las lesiones y una menor toxicidad.

Requerimientos de la SBRT

- *Selección del paciente*
 - HCC inoperables por problemas médicos.
 - HCC irresecables y no candidatos a trasplante.
 - ECOG *performance status*: 0-2.
 - Child A o B.
 - Adecuada función hepática (BT < 3 mg/dl, albúmina > 2,5 g/dl, tiempo de protrombina < 1,5 veces el valor normal, transaminasas < 3 veces el valor normal y plaquetas > 50.000).
 - Tres o menos HCC (tamaño total ≤ 6 cm).
 - No hepatitis activa.
 - No progresión de la enfermedad en otras localizaciones.
- *Posicionamiento del paciente*
 - Decúbito supino.
 - Sistema de inmovilización adecuado (plano inclinado, colchón de vacío, *body frame*).
- *Delimitación del tumor*
 - Es opcional, aunque recomendable, la colocación de marcas fiduciales en el tumor (semillas o hilo de oro) mediante punción guiada por CT o ecografía.
 - Realización de CT de planificación con contraste intravenoso cada 1-3 mm.
 - Contorneo de GTV en CT (valorar la necesidad de realizar fusión con imágenes de RM abdominal o secuencias T1 axiales en fase arterial para delimitar con precisión el HCC).
 - CT 4D de planificación, muy recomendable si se usan técnicas de restricción respiratoria.
 - GTV = CTV siguiendo los criterios clásicos de radiocirugía.
 - Si trombosis de la vena porta: se incluye la totalidad del trombo + 1 cm en el GTV.
 - PTV = CTV + 5-10 mm.
- *Planificación del tratamiento*
 - Dosimetría en 3D/IMRT (necesaria alta conformación y alto gradiente de dosis).
 - Dosis: existen varios esquemas de fraccionamiento.
 - Dosis por fracción: entre 5 Gy y 16 Gy.
 - Número total de fracciones entre 8 y 3.
 - Dosis más habituales: 40-48 Gy con 5-16 Gy/fx/día (en 3-8 fracciones) (21).
 - Las recomendaciones de limitación de dosis para el hígado en tratamientos con SBRT de HCC con 3-6 fracciones son (22):
 - Al menos 700 ml de hígado sano deben recibir ≤ 15 Gy.
 - Dosis media al hígado < 13 Gy en 3 fracciones.
 - Dosis media al hígado < 18 Gy en 6 fracciones.
 - Pacientes con Child A. Dosis recomendada: 48 Gy en 3 fracciones de 16 Gy (21):
 - V10 hígado sano < 33 %.
 - Pacientes con Child B. Dosis recomendada: 40 Gy en 8 fracciones de 5 Gy (21):
 - V15 hígado sano < 33 %.
 - Dosis media al hígado < 6 Gy en 4-6 fracciones.

- Las recomendaciones de limitación de dosis para otros órganos de riesgo en tratamientos con SBRT con 3 fracciones son (21):
 - Estómago o intestino < 8-10 Gy por fracción.
 - Riñón derecho V15 < 33 %.
 - Riñón izquierdo V15 < 66 %.
 - Costillas < 30 Gy en 10 cm³.
 - Piel dosis máxima < 21 Gy.
 - Médula espinal dosis máxima <18 Gy.
- Otros esquemas de fraccionamiento son también válidos siempre que el BED sea > 100 Gy y precisen diferentes límites de dosis para los órganos de riesgo basándose en la conversión de dosis por el Modelo Lineal Cuadrático.
- *Administración del tratamiento. Imprescindibles en SBRT*
 - Sistema de imagen guiada.
 - Sistemas de control del movimiento del tumor: que permiten disminuir el volumen de tejido sano irradiado.
 - Restrictivos: limitan el movimiento del hígado mediante la compresión diafragmática (*dampening*).
 - De compensación:
 - Mediante tratamiento en la fase seleccionada del ciclo respiratorio (*gating*).
 - Mediante seguimiento del movimiento del tumor (*tracking*).
- *Posibles complicaciones de la SBRT*
 - Las posibles complicaciones del tratamiento con SBRT de lesiones hepáticas que se han descrito son: astenia, náuseas, pérdida de apetito, dispepsia, gastritis, ascitis, hepatomegalia, aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina.
 - Las complicaciones crónicas incluyen: úlceras digestivas, insuficiencia hepática grave, fracturas costales, necrosis hepática y perforaciones.
 - La gradación de la toxicidad se mide en función de las tablas de CTCAE v3 (26):
 - Disfunción hepática:
 - ◆ Grado 2: ictericia.
 - ◆ Grado 3: asterixis.
 - ◆ Grado 4: encefalopatía.
 - ◆ Grado 5: muerte.
 - Alteración de transaminasas (GOT, GPT):
 - ◆ Grado 2: más de 2,5-5 veces el valor normal.
 - ◆ Grado 3: más de 5-20 veces el valor normal.
 - ◆ Grado 4: más de 20 veces el valor normal.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Radioterapia externa

RT asociada a quimioembolización en HCC irresecables (11)

- RT: dosis de 61,5-1,5 Gy/2 fx/día.
- n = 27.
- Tasa de respuesta de 45 %.
- Mediana de supervivencia: 11 meses.

RT asociado a quimioembolización (12)

- RT: 48-1,8 Gy/2 fx/día.
- n = 158 (51 recibieron RT tras progresión con quimioembolización).
- Tamaño de HCC (media 9 cm).
- Respuesta objetiva en 67 %.
- SG tras RT a 2 y 5 años del 20% y el 5 %.
- En el análisis multivariante la dosis de RT fue el único factor pronóstico significativo.
- Supervivencia actuarial a 2 años de 8 %, 10 % y 29 %, con dosis < 40, 40-50 y > 50 Gy.

Estudio fase II

- **RT conformada (13)**
 - RT: 54-66–2 Gy/2 fx/día.
 - n = 25.
 - HCC con Child A–B, no candidatos a cirugía.
 - HCC (tumor solitario ≤ 5 cm o dos nódulos ≤ 3 cm).
 - Tasa de respuesta: 92 %.
 - Tasa de recidiva local: 22 %.
 - 41 % toxicidad hepática grado ≥ 3 .

Radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT)

- **SBRT (14)**
 - RT: dosis de 15-45 Gy a 5-15 Gy/fx/día.
 - n = 9 HCC.
 - Tasa de respuesta: 70 % (10 % de respuestas completas).
 - Mediana de supervivencia: 12 meses.
 - 10 % toxicidad grado ≥ 3 .

Estudios fase I-II. Escalada de dosis

- **SBRT (15)**
 - RT: de 50 Gy a 5-10 Gy/fx/día.
 - n = 20 HCC (tumores pequeños < 5 cm).
 - 15 pacientes Child A y 5 Child B.
 - Tasa de respuesta: 80 %.
 - SG a 1 y 2 años: 70 % y 43 %.
 - Mediana de supervivencia: 20 meses.
 - No toxicidad grado ≥ 3 .
- **SBRT (16)**
 - RT: 37,5-12,5 Gy/fx/día (pacientes sin cirrosis y HHC < 4 cm).
 - RT: 25-5 Gy/fx/día o 30-3 Gy/fx/día (pacientes con cirrosis y/o HHC > 4 cm).
 - n = 11 HCC (tumores pequeños < 5 cm).
 - Control local a 1 y 2 años del 94 % y 82 %.
 - Toxicidad grado ≥ 3 en Child B (18 %).
- **SBRT (17)**
 - RT: de 24-54 Gy a 4-9 Gy/fx/día (6 fracciones).
 - n = 31 HCC (Child A).
 - Control local del 65 %.
 - SG a 1 años: 48 %.
 - Mediana de supervivencia: 11,7 meses.
 - Toxicidad hepática grado ≥ 3 en 16 %.
- **SBRT (18)**
 - RT: de 36, 42, 48 Gy a 12,14,16 Gy/fx/día (3 fracciones) Child- A.
 - RT: 40-8 Gy/fx/día (5 fracciones) Child- B.
 - n = 17 HCC (HCC de 1-3 lesiones, de tamaño acumulado mayor ≤ 6 cm).
 - HCC Child A-B, no candidatos a resección o trasplante.
 - Control local: 100 % (RC 19 %, RP 56 %).
 - SG a 1 año: 61 %.
 - Toxicidad hepática grado ≥ 3 en 12 %.

BIBLIOGRAFÍA

1. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CILP) investigators. *Hepatology*. 1998; 28: 751-5.
2. Zang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130: 417-22.
3. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002; 35: 519-24.
4. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999; 30: 1434-40.
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 693-9.
6. Llad I, Marlo L, Virgili J. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*. 2000; 88: 50.
7. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003; 37: 429-42.
8. Salem R, Hunter RD. Yttrium-90 micro spheres for the treatment of hepatocellular carcinomas: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66: S83-89.
9. Yeo W, Mok TS, Zee B. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha -2b/doxorubicin/fluoracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1532-8.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359: 378-90.
11. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2210-8.
12. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55: 329-36.
13. Mornex F, Guirad N, Beziat C. Feasibility and efficacy of high dose three-dimensional conformal radiotherapy radiation in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non eligible for curative therapies-matures results of the French phase II RTF-1 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66: 1156-8.
14. Blomgren H, Lax I, Goranson H, et al. Radiosurgery for tumors in the body: clinical experience using a new method. *J. Radiosurg*. 1998; 1(1): 63-74.
15. Choi BO, Jang HS, Kang KM. Tractioned stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36: 154-8.
16. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single institution phase I-II study. *Acta Oncol*. 2006; 45: 831-7.
17. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 657-64.
18. Cárdenas H, Price T, Perkins S. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: S128-9.
19. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase I-II study. *Acta Oncológica*. 2006; 45: 831-7.
20. Timmerman RD. An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of Seminars in Radiation Oncology. *Seminars in Radiation Oncology*. 2008; 18(4): 215-22.
21. Cárdenas H, TR Price, SM perkins, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2010; 12: 218-25.
22. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76 (3 Suppl): S94-100.

METÁSTASIS HEPÁTICAS



M.^a C. Rubio Rodríguez, O. Hernando Requejo
*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de Sanchinarro. Madrid*

INTRODUCCIÓN

El hígado es una localización frecuente de metástasis, fundamentalmente de tumores primarios colorrectales, pulmón, mama, vejiga, esófago, páncreas, tumores neuroendocrinos y tumores de cabeza y cuello. En el caso de los tumores colorrectales el hígado es el primer sitio de progresión metastásica (el 15-25 % presentan metástasis al diagnóstico y el 50-70 % las desarrollan a lo largo de la enfermedad) (1). Aproximadamente el 40 % de estos pacientes tienen enfermedad confinada al hígado, de forma que el control local de estas lesiones aumenta su supervivencia y en algunos casos los convierte en potencialmente curables.

En muchos casos las metástasis hepáticas no producen síntomas y su detección se realiza en el estudio de extensión del tumor primario o en las pruebas de imagen durante el seguimiento.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Pruebas diagnósticas

Estudio diagnóstico

- Historia clínica y exploración física completa.
- Hemograma y bioquímica.
- Pruebas de imagen: además de evaluar tamaño y localización de las metástasis en el hígado, permite evaluar extensión de la enfermedad a nivel pulmonar, óseo, ganglionar y descartar la presencia de carcinomatosis peritoneal.
 - *Ecografía hepática.*
 - *TAC helicoidal.*
 - *RM abdominal.*
 - *PET-TAC.*

La correcta estadificación previene resecciones innecesarias en pacientes con enfermedad diseminada.

Diagnóstico de confirmación histológico

El diagnóstico de confirmación histológico de las metástasis no es imprescindible y se asume en el contexto de un tumor primario conocido con aparición de lesiones hepáticas compatibles con metástasis, aunque siempre que

se pueda se debe tener la confirmación histológica, sobre todo en el caso de enfermedad única y potencialmente curable.

TRATAMIENTO

Elementos terapéuticos

Cirugía

La cirugía de las metástasis hepáticas está indicada fundamentalmente en pacientes con tumores colorrectales o neuroendocrinos si bien se puede realizar en tumores de distintas estirpes histológicas.

Cuando es posible, la resección quirúrgica es el principal tratamiento, ya que tiene una intención curativa, aunque sólo el 10-20 % de los pacientes son candidatos. Sólo en el 10-15 % de los pacientes con enfermedad metastásica hepática recurrente se puede plantear una re-resección.

En metástasis colorrectales, la resección quirúrgica obtiene un control local del 85-90 % y una supervivencia a 5 años del 25-40 % (2,3), aunque en series más recientes este control local aumenta hasta el 60 %, gracias a una mejor selección de pacientes y a la mejora de las técnicas de diagnóstico por imagen (4,5). Las tasas de recidiva tras cirugía son del 10-15 %.

Contraindicaciones de cirugía

- Tumor primario no tratable.
- Más del 70 % de afectación hepática.
- Disfunción hepática.
- No operables por criterios médicos.
- Enfermedad metastásica (ganglionar extensa, peritoneal, pulmonar, ósea o cerebral).

Complicaciones de la cirugía

Tasa de complicaciones del 25 % (abscesos perihepáticos, fístulas biliares, hemorragia intraoperatoria, disfunción hepática, tromboembolismo pulmonar, neumonía, infarto de miocardio) (6).

Mortalidad quirúrgica 1-2 %.

Tratamiento sistémico

La mayor parte de los estudios están realizados en pacientes con tumores colorrectales y a ellos nos vamos a limitar en estas guías.

Quimioterapia

- Como tratamiento paliativo: cuando se plantea como único tratamiento:
 - Supervivencia a 3 años del 5-10 % (con esquemas de 5-FU).
- Como tratamiento neoadyuvante a la cirugía, en pacientes con esquemas que contienen oxaliplatino (FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX); en pacientes con metástasis irresecables consigue disminuir el tamaño de las lesiones y hacerlas resecables hasta en un 23 % (7):
 - Supervivencia a 5 años del 33 %.
 - Supervivencia libre de enfermedad del 30 %.
 - Tasa de recidiva tras cirugía del 66-88 %.
- Como tratamiento adyuvante tras cirugía de metástasis resecables:
 - Supervivencia global del 50 %.
 - Supervivencia libre de enfermedad del 43 %.

Tratamientos moleculares

La combinación de estos esquemas de quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX) y de los nuevos tratamientos moleculares (bevacizumab, cetuximab), han conseguido tasas de respuesta de hasta el 50 %, duplicando la supervivencia de 10 a 20 meses (8).

Alternativas de tratamiento local

Debido a la complejidad del tratamiento de estos pacientes estos deben derivarse a un equipo multidisciplinar. La radiofrecuencia, la quimioembolización o la crioterapia son alternativas de tratamiento en pacientes con metástasis no resecables.

La radiofrecuencia

Es la alternativa de tratamiento local más frecuente en pacientes con metástasis no resecables.

Esta técnica se hace en combinación con la cirugía, por laparoscopia, vía percutánea o mediante cirugía abierta.

- Los resultados son mejores si las lesiones son ≤ 3 cm.
- No indicada si las lesiones están próximas a grandes vasos, vía biliar u otros órganos intraabdominales.

Con radiofrecuencia la tasa de supervivencia a 3 años es del 28-46 % y a 5 años del 25 %. Hasta el 40 % de las lesiones recidivan (el 12 % ocurren durante el primer año) (9).

- *Complicaciones de la radiofrecuencia:*
 - Tasa de complicaciones menores = 2,4-14 % (fiebre, malestar, artralgias, hipotensión).
 - Tasa de complicaciones mayores = 0,5-8 % (abscesos hepáticos, fístulas biliares, derrame pleural, trombosis portal, perforación intestinal) (10).

Técnicas de radioterapia

Aunque el papel de la radioterapia en el tratamiento de las metástasis hepáticas no está bien definido, en los últimos años surge como alternativa de tratamiento radical local en pacientes con lesiones no resecables o que han recidivado tras cirugía. Recomendación B.

La radioterapia está limitada por la toxicidad hepática que produce la irradiación de grandes volúmenes (enfermedad hepática radioinducida, RILD). La dosis máxima que tolera todo el hígado es de 30 Gy, 2/3 del hígado 35 Gy y 1/3 del hígado 50-2 Gy/fx/día (11).

La RILD aparece entre 2 y 12 semanas después de la radioterapia.

Hay dos formas de RILD (12):

- Forma clásica: hepatomegalia anictérica, ascitis y aumento de fosfatasa alcalina (más de 2 veces el valor normal).
- Forma no clásica: elevación de transaminasas (más de 5 veces el valor normal).

Con el fin de disminuir la toxicidad hepática radioinducida, actualmente, el tratamiento de las metástasis hepáticas con radioterapia se debe realizar con técnicas de radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT).

Radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT)

Las nuevas técnicas de irradiación como la radiocirugía o SBRT, gracias a su precisión y exactitud, permiten administrar con seguridad dosis muy altas sobre el tumor y mínimas sobre el tejido sano de alrededor, lo que permite un mayor control local del tumor y una menor toxicidad.

Selección del paciente

- Metástasis irresecables en pacientes con buena función hepática.
- Cinco o menos metástasis.

- Tamaño de las metástasis (máximo 6-7 cm).
- Pueden incluirse pacientes con enfermedad metastásica o tumores primarios potencialmente tratables.

Posicionamiento del paciente

- Decúbito supino.
- Sistema de inmovilización adecuado (plano inclinado, colchón de vacío, *body frame*).

Delimitación del tumor

- Es opcional, aunque recomendable, la colocación de marcas fiduciales en el tumor (semillas o hilo de oro) mediante punción guiada por TAC o ecografía.
- Realización de TAC de planificación con contraste intravenoso cada 1-3 mm.
- Contorneo de GTV en TAC (valorar la necesidad de realizar fusión con imágenes de RM abdominal o de PET-TAC o planificación con PET-TAC, para delimitar con precisión las metástasis).
- TAC 4D de planificación, muy recomendable si se usan técnicas de restricción respiratoria.
- GTV = CTV siguiendo los criterios clásicos de radiocirugía.
- PTV = CTV + 5-10 mm.

Planificación del tratamiento

- Dosimetría en 3D/IMRT (necesaria alta conformación y alto gradiente de dosis).
- Las dosis administradas en los diferentes estudios de que disponemos son muy variables, no obstante, la dosis más utilizada y recomendada actualmente es de 45-60 Gy en tres fracciones de 15-20 Gy (13).
- Las recomendaciones de limitación de dosis para el hígado en tratamientos con SBRT con 3-6 fracciones son (12):
 - Al menos 700 ml de hígado sano deben recibir ≤ 15 Gy.
 - Dosis media al hígado < 15 Gy en 3 fracciones.
 - Dosis media al hígado < 20 Gy en 6 fracciones.
- Las recomendaciones de limitación de dosis para otros órganos de riesgo en tratamientos con SBRT con 3 fracciones son (13):
 - Estómago o intestino $< 8-10$ Gy por fracción.
 - Riñón V15 < 35 %.
 - Costillas < 30 Gy en 10 cc.
 - Piel dosis máxima < 21 Gy.
 - Médula espinal dosis máxima < 18 Gy.

Otros esquemas de fraccionamiento son también válidos siempre que el BED sea > 100 Gy y precisan diferentes límites de dosis para los órganos de riesgo en base a conversión de dosis por el Modelo Lineal Cuadrático.

Administración del tratamiento

Imprescindibles en SBRT:

- Sistema de imagen guiada.
- Sistemas de control del movimiento del tumor: que permiten disminuir el volumen de tejido sano irradiado.
- Restrictivos: limitan el movimiento del hígado mediante la compresión diafragmática (*dampening*).
- De compensación:
 - Mediante tratamiento en la fase seleccionada del ciclo respiratorio (*gating*).
 - Mediante seguimiento del movimiento del tumor (*tracking*).

Posibles complicaciones de la SBRT (RTOG/EORTC)

Las posibles complicaciones del tratamiento con SBRT de lesiones hepáticas que se han descrito son: astenia, náuseas, pérdida de apetito, dispepsia, gastritis, ascitis, hepatomegalia, aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina.

Las complicaciones crónicas incluyen: úlceras digestivas, insuficiencia hepática severa, fracturas costales, necrosis hepática y perforaciones.

La gradación de la toxicidad se mide en base a las tablas de CTCAE v3 (12):

- Disfunción hepática:
 - Grado 2: ictericia.
 - Grado 3: asterixis.
 - Grado 4: encefalopatía.
 - Grado 5: muerte.
- Alteración de transaminasas (GOT, GPT):
 - Grado 2: más de 2,5-5 veces el valor normal.
 - Grado 3: más de 5-20 veces el valor normal.
 - Grado 4: más de 20 veces el valor normal.

ESTUDIOS

Radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT)

Series

- *SBRT (Blomberg, 1998) (14)*:
 - RT: dosis 20-45 Gy–5-15 Gy/tx/día.
 - n = 21 metástasis hepáticas.
 - Control local a los 9,6 meses de seguimiento del 95 %.
 - 2 toxicidades grado ≥ 3 .
- *SBRT (Wulf, 2001) (15)*:
 - RT: 30-10 Gy/tx/día.
 - n = 23 metástasis hepáticas.
 - Control local al año 76 % y a 2 años 61 %.
 - No toxicidad grado ≥ 3 .
- *SBRT (Wada, 2004) (16)*:
 - RT: 25-5 Gy/tx/día o 30-3 Gy/tx/día (pacientes con cirrosis y/o HHC > 4 cm).
 - N = 5 metástasis hepáticas.
 - Control local a 6 meses del 85 %.
 - Control local a 18 meses del 71 % (lesiones < 3 cm del 95 % y > 3 cm del 58 %).
 - No toxicidad grado ≥ 3 .
- *SBRT (Méndez Romero, 2006) (17)*:
 - RT: 37,5-12,5 Gy/tx/día (3 fracciones).
 - RT: 25-5 Gy/tx/día (5 fracciones).
 - n = 34 metástasis hepáticas.
 - Control local al año 100 %, a los 2 años 86 %.
 - SG a 6 meses 92 % y a los 18 meses del 70 %.
 - 3 toxicidades grado ≥ 3 (incluye hepatocarcinomas con Child B).
- *SBRT (Wurm, 2006) (18)*:
 - RT: 74,8-79,2 Gy (8-11 fracciones).
 - n = 4 metástasis hepáticas.
 - Control del 100 %.
 - No toxicidades ≥ 3 .
- *SBRT (Hoyer, 2006) (19)*:
 - RT: 45-15 Gy/tx/día (3 fracciones).

- n = 44 metástasis hepáticas.
- Control local a los 2 años 86 %.
- No toxicidades grado ≥ 3 .

Estudios fase I-II con escalada de dosis (1-3 fracciones)

- *SBRT (Sato, 1998) (20)*:
 - RT: 50-60 Gy (5-10 fracciones).
 - n = 5 metástasis hepáticas.
 - Control local a 10 meses del 100 %.
 - 5 % toxicidades grado ≥ 3 .
- *SBRT (Herfarth, 2001) (21)*:
 - RT: 14-26 Gy–14-26 Gy/fx/día (1 fracción).
 - n = 44 metástasis hepáticas.
 - Mediana del tumor 10 cm.
 - Control local a los 6 meses 67 %, a los 12 meses 71 % y a los 18 meses del 67 %.
 - Mayor control local a mayor dosis con 26 Gy a 18 meses del 81 %.
 - No toxicidades grado ≥ 3 .
- *SBRT (Schefter, Kavanagh, 2005-2006) (22-23)*:
 - RT: 36- 60 Gy-12-20 Gy/fx/día (3 fracciones).
 - n = 24 metástasis hepáticas.
 - No toxicidades grado ≥ 3 .
 - Mediana de seguimiento 7,8 meses.
- *SBRT (Kartz, 2007) (24)*:
 - RT: 30-55 Gy (7-20 fracciones).
 - n = 174 metástasis hepáticas.
 - Supervivencia media 14,5 meses.
 - Control local a 6 meses del 46 % y al año del 24 %.
 - No toxicidades grado ≥ 3 .
- *SBRT (Goodman, 2009) (25)*:
 - RT: 18-30 Gy-18-30 Gy/fx/día (1 fracción).
 - n = 19 metástasis hepáticas.
 - Control local al año 61,8 %, a los 12 meses 71 % y a los 2 años de 49,4 %.
 - No toxicidades grado ≥ 3 .
- *SBRT (Rusthoven, 2009) (13)*:
 - RT: 36-60 Gy–12-20 Gy/fx/día (3 fracciones).
 - n = 47 metástasis hepáticas (1-3).
 - Supervivencia media 14,5 meses.
 - Control local al año 95 % y a los 2 años del 92 % (100 % en lesiones < 3 cm).
 - 2 % toxicidades grado ≥ 3 .

BIBLIOGRAFÍA

1. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(10):1161-76. 1179; discussion 1179-80, 1185-6.
2. Fong Y, Blumgart LH, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal metastases to the liver. *CA Cancer J Clin.* 1995; 45: 50-62.
3. Bozzetti F, Cozzaglio L, Boracchi P, Marubini E, Doci R, Bignami P, et al. Comparing surgical resection of limited hepatic metastases from colorectal cancer to non-operative treatment. *Eur J Surg Oncol.* 1993; 19: 162-7.
4. Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol.* 2007; 16(1): 33-45.
5. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schlick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235(6): 759-66.
6. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al. OncoSurge: A strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(28): 7125-34.
7. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004; 240(4): 644-57; discussion 657-8.

8. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: Current options, current evidence. *J Clin Oncol.* 2005; 23(20): 4553-60.
9. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: Long-term results in 117 patients. *Radiology.* 2001; 221(1): 159-66.
10. Garrean S, Hering J, Saied A, Helton WS, Espat NJ. Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. *Am J Surg.* 2008; 195(4): 508-20.
11. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53(4): 810-21.
12. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3): S94-S100.
13. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H. Multi-Institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1572-8.
14. Blomgren H, Lax I, Goranson H, et al. Radiosurgery for tumors in the body: Clinical experience using a new method. *J RadioSurg.* 1998; 1(1):63-74.
15. Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, Thiele W, Ness-Dourdoumas R, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol.* 2001; 177(12): 645-55.
16. Wada H, Takai Y, Nemoto K, Yamada S. Univariate analysis of factors correlated with tumor control probability of three dimensional conformal hypofractionated high-dose radiotherapy for small pulmonary or hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58(4): 1114-20.
17. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase I-II study. *Acta Oncol.* 2006; 45(7): 831-7.
18. Wurm RE, Gum F, Erbel S, Schlenger L, Scheffler D, Agaoglu D, et al. Image guided respiratorygated hypofractionated stereotactic body radiation therapy (H-SBRT) for liver and lung tumors: Initial experience. *Acta Oncol.* 2006; 45(7): 881-9.
19. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol.* 2006; 45(7): 823-30.
20. Sato M, Uematsu M, Yamamoto F, et al. Feasibility of frameless stereotactic high-dose radiation therapy for primary or metastatic liver cancer. *J Radiosurg.* 1998; 1(3): 233-8.
21. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: Results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19(1): 164-70.
22. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(5): 1371-8.
23. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, Stieber VW, Raben D, Timmerman RD, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol.* 2006; 45(7): 848-55.
24. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(3): 793-8.
25. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. Dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(2): 486-93.

CÁNCER DE RECTO



J. Serrano Andreu, F. A. Calvo Manuel
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente en nuestro país (25.000 nuevos casos al año) cerca del 40 % se localizan en el recto, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos.

El recto comienza donde el intestino grueso pierde el mesenterio, aproximadamente a la altura de S3, a unos 15 cm del margen anal, de manera que la mayor parte de él queda sin recubrimiento peritoneal. Presenta tres pliegues transversales que se han utilizado clásicamente para dividirlo en tres segmentos. El pliegue central se encuentra aproximadamente a 10 cm del margen anal y coincide con el límite del repliegue peritoneal. Las tres áreas clásicas de división del recto son: tercio superior (11-15 cm), tercio medio (6-10 cm) y tercio inferior (2-5 cm). La línea pectínea se encuentra a unos 2 cm del margen anal y delimita el canal anal de la ampolla rectal (Figura 1).

El drenaje linfático del recto se realiza mayoritariamente a través de los ganglios que acompañan a las venas hemorroidales superiores en su transición a la vena mesentérica inferior. El tercio medio e inferior del recto drenan a través de los vasos hemorroidales medios e inferiores a los ganglios obturadores, hipogástricos e iliacos comunes. La parte más distal del recto y la parte superior del canal anal son recogidos por los plexos pudendos y finalmente drenan a las iliacas internas. No obstante, los tumores situados en el canal anal también pueden metastatizar en los ganglios inguinales superficiales a través de la iliaca externa.

También puede existir drenaje a los vasos iliacos externos si hay infiltración de órganos adyacentes (estadio T4). La diseminación a distancia se produce fundamentalmente al hígado a través del sistema portal vía mesentérica inferior, además de al pulmón por los vasos iliacos internos vía hemorroidales media e inferior. En cuanto a la tipología histológica, más del 90 % de los tumores rectales corresponden a adenocarcinomas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza del cáncer de recto se establece por recto-sigmoidoscopia con toma de biopsia y confirmación

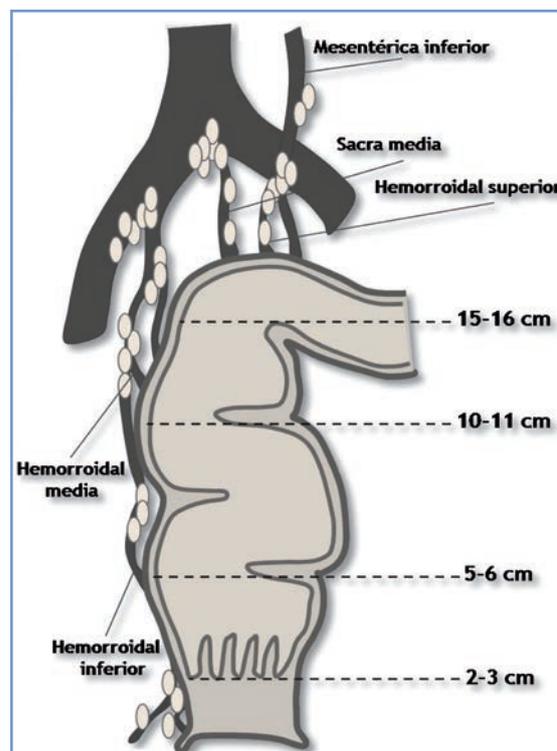


Figura 1. Recuerdo anatómico.

histológica de la lesión. Es fundamental descartar la presencia sincrónica de otras lesiones, por lo que se aconseja una evaluación endoscópica completa del colon. La secuencia sería:

- Anamnesis y exploración física, incluyendo tacto rectal.
- Colonoscopia con biopsia.
- Analítica sanguínea con hemograma, bioquímica, coagulación y CEA.
- TAC toracoabdominopélvico.
- Ecografía endorrectal.
- Resonancia magnética endorrectal (en casos seleccionados).
- Tomografía por emisión de positrones (TEP) (en casos seleccionados).

ESTADIFICACIÓN

La Tabla 1 muestra la estadificación TNM del cáncer de recto según la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 7.ª edición) (1).

Algunos autores postulan la conveniencia de añadir el método de imagen utilizado para la estadificación tumoral mediante un prefijo, como en la ecografía endorrectal (uTNM), y proponen añadir el prefijo “CT” o “MR” al estadio TNM si se ha utilizado el TAC o la RNM, respectivamente (2). El estadio patológico definitivo (pTNM) se determina tras el examen anatomopatológico del espécimen quirúrgico. En caso de tratamiento neoadyuvante se recomienda añadir el prefijo “y” al estadio pTNM (ypTNM) para diferenciarlos de aquellos que han sido sometidos directamente a resección quirúrgica.

Tomografía computarizada (TAC)

- [7] Infiltración tumoral en profundidad: sensibilidad 70-75 %.
- Muy útil para detectar invasión de órganos vecinos.

Tabla 1.	
Tumor primario (T)	Estadios
Tx: No puede evaluarse un tumor primario.	ESTADIO 0 Tis NO MO ESTADIO I T1-T2 NO MO ESTADIO IIA T3 NO MO ESTADIO IIB T4a NO MO ESTADIO IIC T4b NO MO ESTADIO IIIA T1-T2 N1/N1c MO T1 N2a MO ESTADIO IIIB T3-T4a N1/N1c MO T2-T3 N2a MO T1-T2 N2b MO ESTADIO IIIC T4a N2 MO T3-T4a N2ba MO T4b N1-N2 MO ESTADIO IV IVa T N M1a IVb T N M1b
TO: No hay signos de tumor primario.	
Tis: Carcinoma <i>in situ</i> .	
T1: Tumor que invade la submucosa.	
T2: Tumor que invade la muscular propia.	
T3: Tumor que invade el tejido perirrectal.	
T4a: Tumor que invade el peritoneo visceral.	
T4b: Tumor que invade o está adherido a órganos o estructuras adyacentes.	
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx: No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales.	
NO: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.	
N1a: Metástasis en 1 ganglio linfático.	
N1b: Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos.	
N1c: Depósito en subserosa, mesentérico o tejido perirrectal sin metástasis ganglionar.	
N2a: Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos.	
N2b: Metástasis en > 6 ganglios linfáticos.	
Metástasis a distancia (M)	
Mx: No puede evaluarse metástasis a distancia.	
MO: No hay metástasis a distancia.	
M1a: Metástasis en un solo órgano o localización.	
M1b: Metástasis en más de un órgano o localización, o en peritoneo.	

- [N] Afectación ganglionar locorregional: sensibilidad 55-65 %.
- *Criterio malignidad*: tamaño (adenopatía > 1 cm), morfología, contorno, etc.
- [M] Presencia de metástasis a distancia: sensibilidad 75-85 %
- Útil para detectar de complicaciones del tumor (perforación, fístula).
- *Limitación*: no detecta lesiones pequeñas.
- *Prueba diagnóstica de elección para estudio de extensión*.

Ecografía endorrectal (EER)

- [T] Infiltración tumoral en profundidad: precisión 80-95 %.
- Mayor precisión T1-2 vs. T3.
- [N] Afectación ganglionar locorregional: precisión 70-75 %.
- *Criterio malignidad*: tamaño (adenopatía > 1 cm), morfología, contorno, ecogenicidad, etc.
- *Limitación*: variabilidad interobservador. Riesgo infraestadificación.
- No útil en tumores muy distales o estenosantes.
- *Prueba diagnóstica de elección para estudio de extensión locorregional*.

Resonancia magnética (RNM)

- [T] Infiltración tumoral en profundidad: precisión 75-85 % (3).
- [N] Afectación ganglionar locorregional: precisión 60-95 %.
- *Criterio malignidad*: tamaño, morfología y comportamiento frente al contraste.
- *Ventajas*: menor variabilidad interobservador. Útil en tumores estenosantes.
- *Limitación*: no disponible en todos los centros.
- *Recomendada para extensión locorregional, si no es posible realizar EER*.
- *RNM de alta resolución con bobina endorrectal*: método individual más preciso para detectar invasión de la fascia mesorrectal (alto riesgo de obtener un margen quirúrgico radial insuficiente) (4).
- *Contrastes paramagnéticos con partículas de hierro*: solo son captadas por el sistema reticuloendotelial sano, poniendo de manifiesto los ganglios afectos por tumor.

Tomografía por emisión de positrones (PET/PET-CT)

- Confirmación de enfermedad ganglionar y/o detección de oligometástasis a distancia.
- Reestadificación tumoral tras el tratamiento neoadyuvante (precisión 80 %).
- Recomendable en casos seleccionados.*
- *En conclusión*:
 - *Estadios T1 vs. T2*: EER y RNM = sensibilidad. EER mayor especificidad (86 % vs. 69 %).
 - *Invasión grasa perirrectal (T3)*: EER superior a TAC y RNM (sensibilidad 90 % vs. 82 % vs. 79 %).
 - *Infiltración órganos vecinos (T4)*: EER, TAC y RNM, similares.
 - *Afectación ganglionar (N+)*: EER y RNM, similares, y superiores a TAC.
 - *Diseminación a distancia*: TAC y/o PET-CT.
 - *Infiltración fascia mesorrectal (riesgo margen radial inadecuado)*: RNM bobina endorrectal.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Estadios I [T1-2N0]

- *Resección quirúrgica (RAB/AAP)*
 - pT1-2 → vigilancia.
 - pT3 → QT-RT postoperatoria.
- *Resección endoanal (solo con criterios favorables)*

- pT1 → vigilancia.
- pT2 → QT-RT postoperatoria.

Estadios II-III [T3-4N0/+] – resecables

- QT-RT preoperatoria → resección quirúrgica (RAB/AAP) → QT adyuvante.
- Casos seleccionados: RT preoperatoria (short course) → resección quirúrgica (RAB/AAP) [recomendación B].
- Si resección quirúrgica previa (RAB/AAP) → pT3-4N0/+ → QT-RT postoperatoria.

Estadios III [T4N0/+] – irresecables

- QT-RT preoperatoria → resección quirúrgica (RAB/AAP) +/- RIO → QT adyuvante.

Estadios IV (TxNxM1)

- Tratamiento individualizado:
 - Con opciones de rescate quirúrgico:
 - QT → QT-RT preoperatoria → RAB/AAP + resección MTX → QT adyuvante.
 - Sin opciones de rescate quirúrgico:
 - QT paliativa +/- RT paliativa (obstrucción, dolor o sangrado) +/- Tratamiento soporte.

ELEMENTOS TERAPÉUTICOS

Cirugía

- Pilar fundamental en el tratamiento radical del cáncer de recto.
- *Resección mesorrectal completa* (Total Mesorectal Excision, TME):
 - Permite obtener un adecuado margen quirúrgico circunferencial.
 - Disección-excisión en bloque de la totalidad del mesorrecto, incluyendo la fascia visceral pélvica que lo recubre, con un margen longitudinal de 3-5 cm.
 - Mayor riesgo de margen circunferencial afecto en tumores distales sometidos a AAP.
 - En grupos expertos, tasa de recidiva local del 4-8 % (6, 7).
- *Abordajes posibles:*
 - *Resección endoanal (RE):*
 - Estadios T1-2.
 - a < 8 cm margen anal.
 - Tamaño < 4 cm.
 - Afectación circunferencial < 30 %.
 - Bien o moderadamente diferenciados.
 - Estadio N0 por TC y/o EER (preferible).
 - *Resección anterior baja o ultrabaja (RAB, RauB) con TME:*
 - Tumores a > 5 cm margen anal.
 - Anastomosis coloanal, con o sin reservorio colónico “en J”.
 - *Amputación abdominoperineal (AAP) con TME:*
 - Tumores a < 5 cm margen anal.
- *Margenes quirúrgicos:*
 - Se acepta como óptimo un margen distal ≥ 2 cm (5).
 - Se aconseja un margen proximal de 5 cm [recomendación B].

Radioterapia

Esquemas más habituales:

- 50 Gy en fracciones de 1,8 Gy, cinco días por semanas: 45 Gy a pelvis + 5,4 Gy al GTV (ver debajo descripción de planificación radioterápica).
- Short course: 25 Gy en 5 fracciones de 5 Gy.

Quimioterapia concomitante

Se deben utilizar fluoropirimidinas de manera concomitante a irradiación en curso prolongado (45-50 Gy en 25-28 fracciones).

Esquemas más habituales:

- 5-FU 225 mg/m² en infusión continua de 24 horas durante toda la irradiación.
- 5-FU en bolus 500 mg/m² x 3-5 días la primera y última semana de irradiación (poco utilizado).
- Capecitabina 825 mg/m² BID de lunes a viernes durante toda la irradiación o de manera continuada durante la irradiación. Aunque no hay estudios fase III que asienten definitivamente esta combinación, existen estudios fase II bien diseñados y es un protocolo de práctica creciente y cada vez más aceptado [recomendación B].
- Otras fluoropirimidinas orales (tegafur, UFT) [recomendación B].

Quimioterapia adyuvante

Esquemas más habituales:

- 4 ciclos de 5-FU-LV (Roswell-Park o Clínica Mayo).
- FOLFOX.
- XELOX [recomendación B].
- Capecitabina en monoterapia [recomendación B].

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Simulación virtual

Preparación del paciente

Se indican a continuación algunas recomendaciones orientativas para la simulación: cada centro deberá adaptar estas medidas a los recursos de su entorno.

- *Delimitación de la lesión:*
 - Localización y extensión del tumor mediante la información recogida en la exploración física (TR), el estudio endoscópico y el EER/RNM.
- *Preparación del intestino:*
 - Dieta pobre en residuos durante las 24 horas previas.
 - Solución evacuante el día anterior al estudio (controvertido, por difícil reproductibilidad).
 - Ingesta contraste oral (450 cm³ gastrografin) 1 hora antes a la realización de la TAC, con el fin de facilitar la delimitación de las asas intestinales.
- *Preparación de la vejiga:*
 - Se instruirá al paciente para realizar el estudio con la vejiga llena, para lo cual tendrá que vaciar la vejiga 1 hora antes y beber al menos 500 ml de agua.
 - La distensión vesical es una maniobra que reduce el volumen del intestino delgado irradiado al desplazar cranealmente el paquete intestinal.

Posicionamiento e inmovilización

- Decúbito prono.
- *Dispositivo Belly-board o similar (cuna-alfa adaptada)*: se trata de un dispositivo a modo de tablero, con una abertura central sobre la que descansa el abdomen del paciente, lo que provoca un desplazamiento forzado de las asas intestinales, alejándolas del campo de irradiación. Este sistema, junto a la distensión vesical, son las maniobras más eficaces y tienen un efecto aditivo (Figura 2).



Figura 2. Belly-board y distribución dosimétrica.

- *Colocación de coordenadas (Figura 3)*:
 - En línea media, se tatuará a la altura del cóccix y cranealmente en la zona de las crestas ilíacas.
 - Lateralmente, se marcarán a la altura del hemiespesor corporal dos coordenadas alineadas con el punto localizado en el cóccix.
- *Marcaje de estructuras*:
 - En caso de una irradiación postoperatoria tras una amputación abdominoperineal es muy importante que toda la cicatriz perineal sea incluida dentro del campo de tratamiento, así como que la colostomía quede protegida de la irradiación. Por ello se recomienda colocar marcadores radiopacos en ambas regiones para poder localizarlas correctamente durante la fase de planificación radioterápica.
 - En tumores de localización distal preoperatorios, o sometidos a resección anterior baja o ultrabaja, es aconsejable señalar con un marcador radiopaco el esfínter anal para incluirlo en el volumen de irradiación.
 - Puede ser útil el marcaje del esfínter en todos los casos, para calcular el límite inferior del tumor a la hora de contornear el volumen de tratamiento.

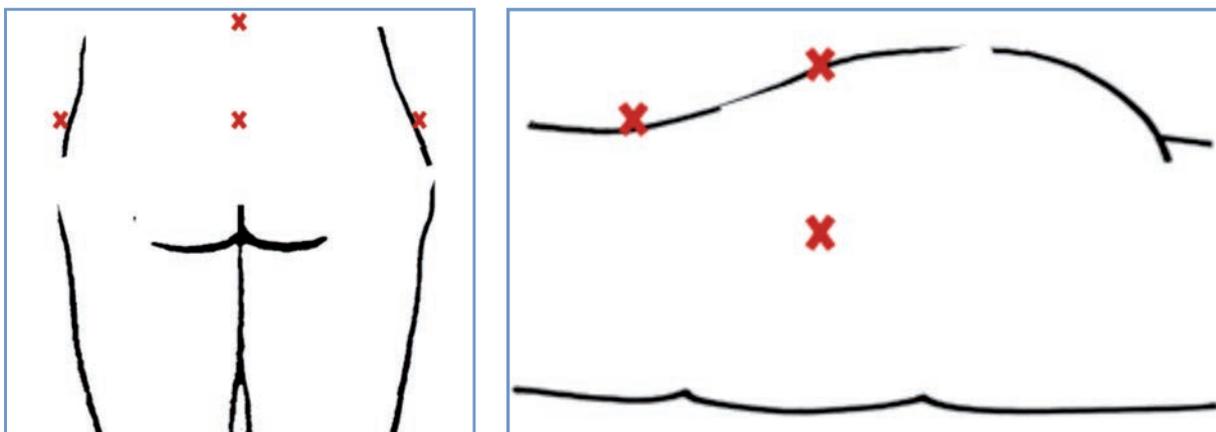


Figura 3. Colocación de coordenadas.

TAC planificación

- El TAC de simulación se realizará siempre que sea posible con contraste i.v., para una visualización más precisa de los vasos sanguíneos y una mejor delimitación de las regiones ganglionares.
- El escanograma o campo de visión (*Field of View*, FOV) tendrá como límite superior el espacio L1-L2 de la columna lumbar e irá hasta 5 cm por debajo del extremo distal de la marca radiopaca que hayamos colocado.
- Los cortes del estudio se obtendrán cada 5 mm, con posterior reconstrucción a 5 mm, o 3 mm si deseamos tener una mayor resolución en las DRR.

Definición de Volúmenes**Volúmenes de tratamiento (Figura 4):**

- *GTV: tumor macroscópico visible:*
 - Lesión primaria rectal, estructuras ganglionares perirrectales o lesiones de partes blandas sospechosas de malignidad.
 - En caso de RT postoperatoria no se contempla este volumen.
 - Es necesario conocer la localización y extensión del tumor, para lo cual pueden ser de gran utilidad tanto la RNM como la PET-CT.
- *CTV1: GTV + Enfermedad subclínica:*
 - El recto, la grasa mesorrectal, las regiones ganglionares pélvicas de riesgo, como son iliacas internas, obturadoras, pararrectales, perirrectales, hemorroidales medias y superiores y presacras, debiendo incluir también el espacio presacro hasta el promontorio, así como los agujeros sacros en los casos localmente avanzados, debido a que son zonas de riesgo de recurrencia.
 - En caso de afectación de órganos vecinos (próstata, vejiga, vagina o útero) o del complejo esfinteriano anorrectal, se recomienda la inclusión de la región ganglionar iliaca externa, no así los ganglios inguinales, cuya inclusión a día de hoy resulta controvertida.
 - En caso de RT postoperatoria se incluirá la región de la anastomosis.
- *CTV2: GTV + recto-mesorrecto en la zona de GTV + 2-3 cm craneocaudal.*
- *PTV1: CTV1 + Internal Margin (IM) + Setup Margin (SM).*
 - *IM:* hasta 1 cm en la zona de la pelvis inferior (variabilidad recto y vejiga).
 - *SM:* se acepta un error entre 3-5 mm.
 - $PTV1 = CTV1 + 1 \text{ cm}$ (1,5 cm en pelvis inferior).
- *PTV2: CTV2 + Internal Margin (IM) + Setup Margin (SM).*
 - $PTV2 = CTV2 + 1-1,5 \text{ cm}$.

Órganos de riesgo:

- *Vejiga*
 - No se va a considerar un OR real, ya que la TD 5 para la vejiga (6.500 cGy) es superior a la dosis total que vamos a prescribir (5.040 cGy).
- *Cabezas femorales*
 - Generalmente no se van a ver afectadas (TD 5 5.200 cGy) con las técnicas de irradiación actuales.
 - Es controvertido el hecho de incluir también el cuello femoral en este volumen, ya que en él se encuentran los vasos aferentes femorales.
- *Intestino delgado*
 - Es el principal órgano crítico que hay que tener en cuenta, cuya dosis de tolerancia se sitúa alrededor de los 4.500 cGy, por lo que valores superiores van a incrementar de forma significativa el riesgo de desarrollar enteritis rádica y cuadros de obstrucción intestinal.
 - Este riesgo es aún mayor en los tratamientos postoperatorios, ya que se produce una disminución de la movilidad intestinal y existe mayor probabilidad de adherencias.
 - Se recomienda contornear la porción de intestino delgado incluida en el pelvis con un margen de 3 cm por encima del límite superior del PTV.

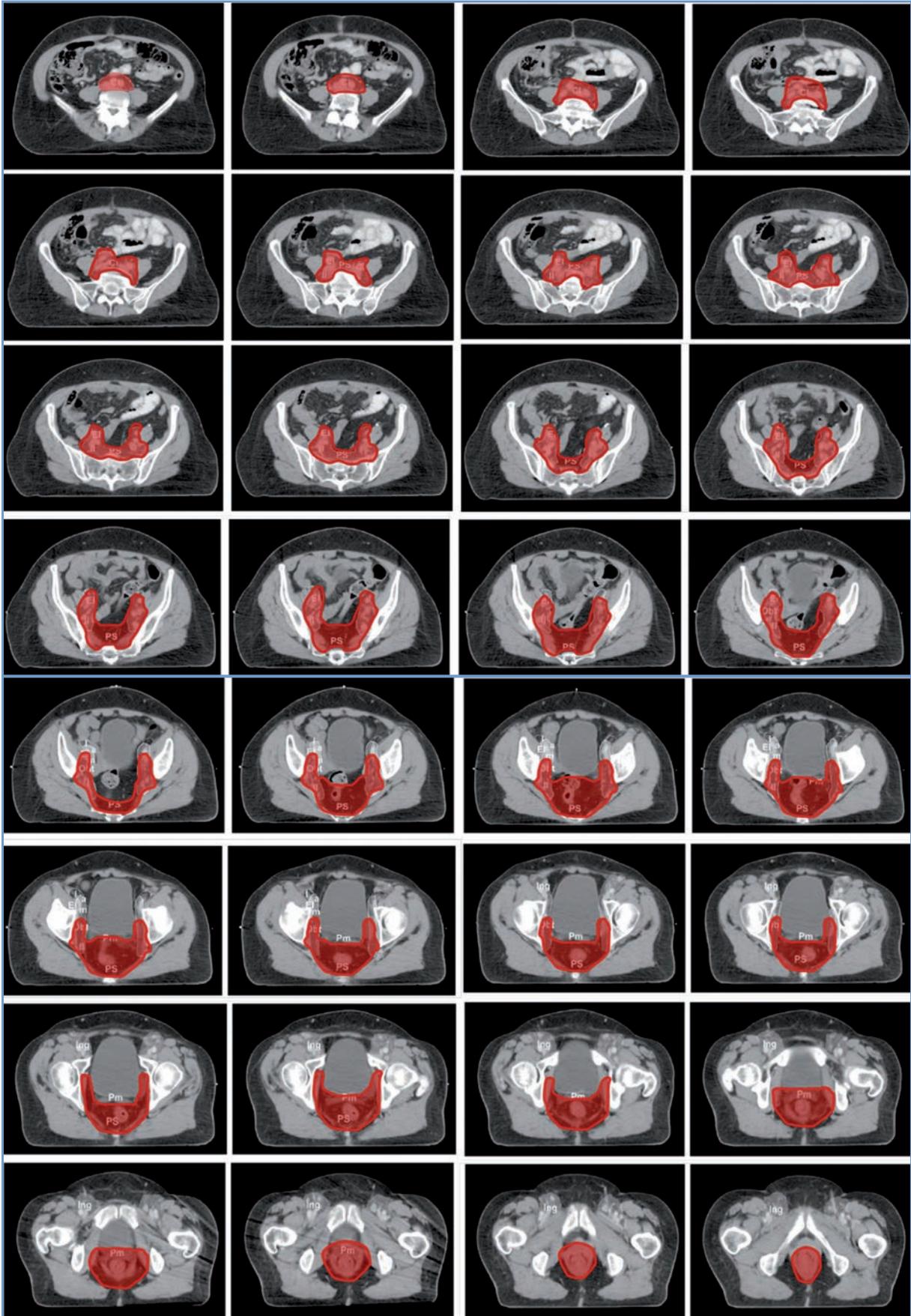


Figura 4.

- Se acepta que un volumen inferior a 150 cm³ de intestino delgado reciba una dosis superior a 4000 cGy ($V_{40} < 150 \text{ cm}^3$).

Planificación dosimétrica

Prescripción de dosis:

- PTV1: 4.500 cGy, con un fraccionamiento de 180 cGy/día [25 x 180 cGy].
- PTV2: 540 cGy, con un fraccionamiento de 180 cGy/día [3 x 180 cGy].
- Dosis total acumulada PTV2: 5.040 cGy.

En los protocolos de short course la dosis de prescripción será de 2500 cGy al PTV1, con un fraccionamiento de 250 cGy/día [5 x 250 cGy].

Planteamiento radioterápico:

- El abordaje radioterápico que ofrece una mejor distribución dosimétrica, y el más habitual, es la utilización de 4 campos, opuestos dos a dos, 2 anteroposteriores y 2 laterales con cuñas (técnica “en caja”); aunque también se puede diseñar un planteamiento mediante 3 campos (1 posteroanterior y 2 laterales con cuñas) si el diámetro pélvico no es demasiado grande.
- Para la sobreimpresión del PTV2, frecuentemente es suficiente un planteamiento con 3 campos para obtener un correcto ajuste de la dosis en la pelvis posterior.

ESTUDIOS

Radioterapia + cirugía vs. cirugía

- *Cammá (2000) (8)*
 - Metaanálisis: 14 ECA (6426 pacientes).
 - RT pre + cirugía vs. cirugía.
 - ↓ mortalidad: OR 0,84 [IC95 % 0,72-0,98].
 - ↓ mortalidad específica: OR 0,71 [IC95 % 0,61-0,82].
 - ↓ recurrencia local: OR 0,49 [IC95 % 0,38-0,62].
- *Colorectal Cancer Collaborative Group (2001) (9)*
 - Metaanálisis: 22 ECA (8.507 pacientes).
 - RT + cirugía vs. cirugía.
 - ↓ recurrencia local 5a: [pre] 12 % vs. 22 % (p < 0,000); [post] 15 % vs. 23 % (p < 0,000).
 - ↓ tasa recurrencia 5a: [pre] 46 % vs. 53 % (p < 0,000).
 - ↓ mortalidad específica: [pre DBE > 30 Gy] 45 % vs. 50 % (p < 0,000).
- *Francois (1999) Lyon 90-01 trial (10)*
 - ECA (210 pacientes).
 - RT + cirugía a las 2 vs. 6-8 semanas.
 - ↑ downstaging: 26 % vs. 10 % (p = 0,005); ↑ ypT0-1: 14 % vs. 7 % (p = 0,02).
 - No deterioro en control local, supervivencia ni resecabilidad.
- La radioterapia asociada a cirugía aumenta la tasa de control local.
- La radioterapia preoperatoria (DBE > 30 Gy) aumenta el control local, disminuye la tasa de recurrencias y la mortalidad específica por cáncer.
- Un intervalo de 6-8 semanas entre la radioterapia preoperatoria y la cirugía aumenta la tasa de respuestas patológicas y el descenso de estadificación.

Quimiorradioterapia vs. radioterapia

- *O'Connell (1994) NCCTGC 864751 (11)*
 - ECA (660 pacientes).
 - QT-RT post (5FU IC) vs. QT-RT post (5-FU bolus).
 - ↓ tasa global recaída: 37 % vs. 47 % ($p = 0,01$).
 - ↓ tasa recidiva a distancia: 40 % vs. 31 % ($p = 0,03$).
 - ↑ supervivencia global 4a: 70 % vs. 60 % ($p = 0,005$).
- *Gerard (2006) FFCD 9203 (12)*
 - ECA (733 pacientes).
 - QT-RT pre (5-FU IC semana 1 y 5) vs. RT.
 - ↓ tasa recidiva local: 8 % vs. 16 % ($p < 0,05$).
 - ↑ ypT0: 11 % vs. 3 % ($p < 0,05$).
 - ↑ toxicidad grado 3-4: 14 % vs. 3 % ($p < 0,05$).
 - = supervivencia global 5a ($p = ns$).
- *Bosset (2006) EORTC 22921 (13)*
 - ECA (1.011 pacientes).
 - QT-RT pre (5-FU IC semana 1 y 5) vs. RT a +/- QT adyuvante.
 - ↓ tasa recidiva local si se utiliza QT pre y/o post: 7-9 % vs. 17 % ($p = 0,002$).
 - = supervivencia global ($p = ns$) entre QT pre vs. QT post.
- *Ceelen (2009) The Cochrane Collaboration (14)*
 - Metaanálisis: 4 ECA (2.312 pacientes).
 - QT-RT pre + cirugía vs. RT pre + cirugía.
 - ↓ recurrencia local: 9 % vs. 16 % ($p = 0,001$).
 - ↑ ypT0: 12 % vs. 3 % ($p = 0,001$).
 - ↑ toxicidad grado 3-4: 15 % vs. 5 % ($p = 0,002$).
- La adición de quimioterapia (5-FU) a la radioterapia preoperatoria aumenta significativamente la tasa de control local y el índice de respuestas patológicas completas, acompañando un incremento en la toxicidad grado de 3-4 respecto a la radioterapia. *[recomendación Ia]*
- La administración de 5-FU en infusión continua concomitante a la radioterapia consigue una disminución de la tasa de recaída y un incremento de la supervivencia global.
- Las fluoropirimidinas orales (tegafur, capecitabina) como agentes alternativos al 5-FU son una opción válida, con resultados comparables y adecuada tolerancia. *[recomendación B]*
- La introducción del oxaliplatino en el esquema neoadyuvante de tratamiento combinado ha presentado resultados alentadores en diversos estudios fase II y ha sido analizado en 2 ensayos aleatorizados fase III (*STAR-01 TRIAL (15)* y *ACCORD 12/0405 PRODIGE (16)*). Los resultados preliminares no parecen concluir en una mayor tasa de respuestas patológicas completas, aunque sí sugieren mayor grado de respuesta cuando se analizan otros parámetros como el grado de residuo tumoral. En la actualidad no puede considerarse un abordaje estándar. *[recomendación B]*

Quimiorradioterapia preoperatoria vs. postoperatoria

- *Sauer (2004) CAO/ARO/AIO-94 German Rectal Cancer Study Group trial (17)*
 - ECA (823 pacientes).
 - QT-RT pre + cirugía vs. cirugía + QT-RT post.
 - ↓ recurrencia local: 6 % vs. 13 % ($p = 0,006$).
 - ↑ preservación esfínter candidatos AAP: 39 % vs. 19 % ($p = 0,001$).
 - ↓ toxicidad grado 3-4: 27 % vs. 40 % ($p = 0,001$).
- *NSABP R-03 trial (18)*
 - ECA (267 pacientes).
 - QT-RT pre + cirugía vs. cirugía + QT-RT post.
 - ↑ supervivencia libre de enfermedad 5 años: 65 % vs. 53 % ($p = 0,01$).

- La quimiorradioterapia preoperatoria aumenta significativamente la tasa de control local, la supervivencia libre de progresión y las probabilidades de preservación esfinteriana en pacientes candidatos a AAP, además de reducir la aparición de toxicidad grado 3-4 respecto al esquema postoperatorio.
- La quimiorradioterapia preoperatoria estaría indicada de forma absoluta en los estadios localmente avanzados II y III (T3-4 N0/+), y forma relativa, en tumores muy distales candidatos a AAP, ya que aumenta las probabilidades de preservación de esfínter y ante la evidencia de infiltración de la fascia mesorrectal, debido al riesgo de margen radial inadecuado.

RT hipofraccionada (“esquema sueco” o “short-course”)

- *Swedish Rectal Cancer Trial (1997) (19, 20)*
 - ECA (1.168 pacientes).
 - RT pre 5 x 5 Gy a Qx vs. cirugía.
 - ↓ tasa recurrencia local: 12 % vs. 27 % ($p < 0,001$).
 - ↑ Supervivencia global: 58 % vs. 48 % ($p = 0,004$).
 - ↑ Supervivencia cancer-específica: 74 % vs. 65 % ($p = 0,002$).
 - ↑ Riesgo de complicaciones abdominales tardías (RR = 1.64 [1.21-2.22]).
- *Bujko (2006) (21)*
 - ECA (312 pacientes).
 - RT pre 5 x 5 Gy a Qx vs. RT-QT (50.4 Gy + 5-FU IC) a Qx diferida.
 - = Tasa recurrencia local: 14 % vs. 9 % ($p = ns$).
 - = Supervivencia global 4 años: 67 % vs. 66 % ($p = ns$).
 - = Preservación esfínter: 61 % vs. 58 % ($p = ns$).
 - ↑ Toxicidad aguda RT-QT: 18 % vs. 3 % ($p < 0,001$).
 - ↑ ypT0: 16 % vs. 1 % ($p < 0,001$).
- La radioterapia preoperatoria hipofraccionada con cirugía inmediata parece tener un impacto claro en el control local, pero su beneficio en supervivencia y preservación esfinteriana carecen de suficiente evidencia si la comparamos con una óptima cirugía radical (TME).
- A la espera de los resultados de nuevos estudios aleatorizados [*The Stockholm III Trial on different preoperative radiotherapy regimens in rectal cancer*] (22), la radioterapia preoperatoria hipofraccionada con cirugía inmediata podría tener un papel en pacientes no candidatos a quimioterapia concomitante, o en aquellos con enfermedad oligometastásica resecable que ya han recibido quimioterapia neoadyuvante antes de la radioterapia.

Radioterapia intraoperatoria (RIO)

- Sobreimpresión selectiva del lecho quirúrgico como zona de alto riesgo de recidiva mediante electrones de alta energía o braquiterapia de alta tasa.
- Dosis recomendada: 1.000-1.250 cGy en R0 y 1.500-2.000 cGy en R1.
- Indispensable el apoyo institucional y la implicación multidisciplinar (oncología radioterápica, radiofísica, cirugía general y anestesia).
- No ECA. Estudios retrospectivos o series institucionales:
 - *Massachusetts General Hospital (MGH), Willett (1998)*
 - Solo estadios T4 y/o márgenes quirúrgicos próximos (145 pacientes).
 - QT-RT pre + cirugía + RIO (R0: 1.000 cGy; R1: 1.500 cGy; R2: 2.000 cGy).
 - Control local R0 5a: 90 %; recidiva *in field*: 0 %; 20 % neuropatía si >15 Gy.
 - *Heidelberg University, Roeder (2007)*
 - Estadios II-III (243 pacientes).
 - QT-RT pre/post + TME + RIO (dosis media: 1.000 cGy).
 - Control local 5a: 92 %; supervivencia libre recidiva *in field* 5.ª: 97%.
- La radioterapia intraoperatoria consigue una alta tasa de control local, fundamentalmente dentro del campo irradiado (*in field*), por lo que puede ser una opción terapéutica apropiada en tumores irreseccables (T4), márgenes

quirúrgicos insuficientes, así como en casos de recurrencia local sometidos a rescate quirúrgico, aunque no debe considerarse un planteamiento estándar. [recomendación B]

Quimioterapia adyuvante

- Existe cierta controversia sobre su indicación en pacientes ya tratados con quimiorradioterapia preoperatoria, si bien las principales guías terapéuticas internacionales recomiendan la administración de QT adyuvante, incluso aunque se haya alcanzado una respuesta patológica completa.
- Uno de los esquemas recomendados es 4 ciclos de 5-FU-LV (Roswell-Park o Clínica Mayo), aunque se pueden utilizar otros.
- Tras los resultados de los estudios MOSAIC y NSABP C-07, se han iniciado varios ensayos aleatorizados en cáncer de recto tratado con QT-RT preoperatoria, utilizando nuevos esquemas de QT adyuvante con capecitabina, oxaliplatino, irinotecan, etc. En la actualidad el esquema FOLFOX es una combinación utilizada de manera creciente.
- *Bosset (2006) EORTC 22921 trial (13, 23)*
 - ECA (785 pacientes).
 - RT+/-QT pre + cirugía +/- QT adyuvante.
 - QT adyuvante: ↑ supervivencia global y libre progresión (p = ns).
 - *Casos ypT0-2*: ↑ SLP: HR 0,64 [0,45-0,91]; ↑ SG: HR 0,64 [0,42-0,96].
- La quimioterapia adyuvante está indicada en el cáncer de recto localmente avanzado tratado con QT-RT preoperatoria, siendo el regimen más aceptado en la actualidad la combinación de 5-FU y oxaliplatino (FOLFOX).
- La quimioterapia adyuvante presenta un beneficio significativo en intervalo libre de progresión y supervivencia global en los pacientes que alcanzan mayores tasas de respuesta patológica tras la QT-RT preoperatoria (estadios ypT0-2).

BIBLIOGRAFÍA

1. AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2009.
2. Moran B, Brown G, Cunningham D, et al. Clarifying the TNM staging of rectal cancer in the context of modern imaging and neo-adjuvant treatment: 'y'u' and 'p' need 'mr' and 'ct'. *Colorectal Dis.* 2008; 10: 242-3.
3. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2000; 15: 9-20.
4. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ.* 2006; 333: 779.
5. Kwok SP, Lau WY, Leung KL, et al. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg.* 1996; 83: 969-972.
6. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg.* 1995; 181: 335-46.
7. Bolognese A, Cardi M, Muttillio IA, et al. Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. *J Surg Oncol.* 2000; 74: 21-3.
8. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA.* 2000; 284: 1008-15.
9. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet.* 2001; 358: 1291-304.
10. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2396.
11. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med.* 1994; 331: 502-7.
12. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC09203. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4620-5.
13. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1114-23.
14. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD006041.
15. Aschele C. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Reto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2009; 804s.
16. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 28: 1638-44.
17. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1731-40.
18. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum.* 1997; 40: 131-9.

19. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.* 1997; 336: 980-7.
20. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8697-705.
21. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93: 1215-23.
22. Pettersson D, Cedermark B, Holm T et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 97: 580-7.
23. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4379-86.

CÁNCER DE CANAL ANAL



L. Cerezo Padellano, M. Martín Martín
*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma anal supone un 4 % de todos los tumores del tracto gastrointestinal inferior y un 1,6 % de todos los tumores digestivos.

Entre los factores de riesgo asociados al carcinoma de canal anal están la infección por papilomavirus, en particular por los serotipos HPV-16 y 18, así como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Puede haber historia previa de carcinoma de cérvix, vulva o vagina, relacionados también con la infección por HPV (1). Otros posibles factores promotores son el tabaco y la inmunodepresión por trasplante o tratamiento prolongado con corticoides.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS E HISTOLÓGICAS

El ano consta de dos partes:

- Canal anal, recubierta de mucosa.
- Piel perianal, revestida de epidermis.

Ambas partes están separadas por la unión mucocutánea, también llamada “margen anal”.

La mucosa es de tres tipos: glandular, transicional y escamosa, que van cambiando de situación proximal a distal.

Distal al margen anal aparece la piel perianal o epidermis verdadera.

De acuerdo con su epitelio de origen, los tumores de la región anal pueden pertenecer a dos categorías diferentes:

1. Tumores mucosos, originados en los tres tipos de mucosa del canal anal. En su mayoría son carcinomas epidermoides, 85-90 %. El carcinoma de células transicionales y el carcinoma cloacogénico se consideran carcinomas escamosos no queratinizantes. Los adenocarcinomas de canal anal son menos frecuentes, 10-15 %.
2. Tumores originados en la piel verdadera, por fuera de la

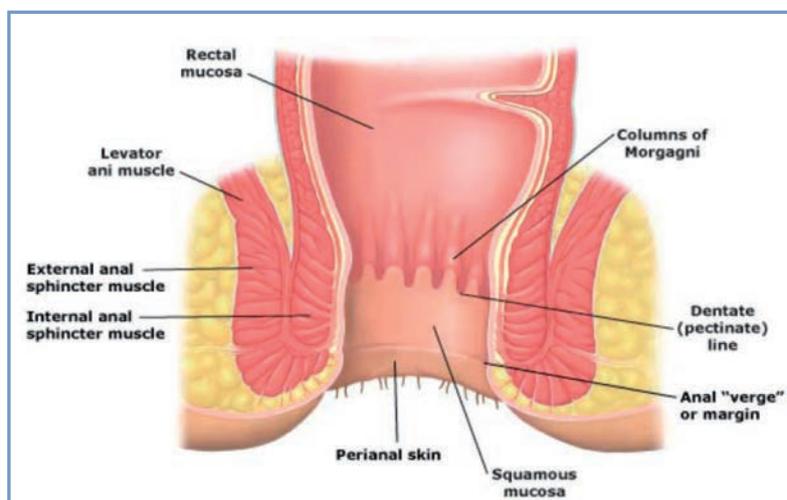


Figura 1.

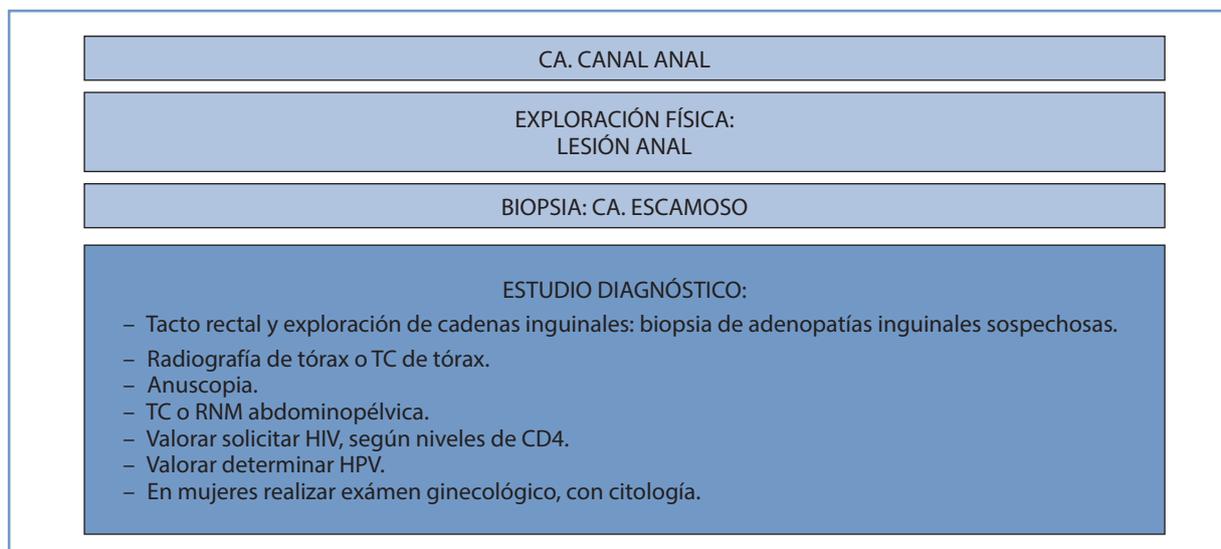
unión mucocutánea, denominados “tumores del margen anal” o “piel perianal”, que preferiblemente deben ser tratados como tumores cutáneos.

El drenaje linfático depende de la localización:

- Los tumores situados por encima de la línea dentada drenan en los ganglios perirrectales, de ahí a los iliacos internos, iliacos comunes, mesentéricos inferiores y paraaórticos, de forma similar a los tumores rectales.
- Los tumores originados por debajo de la línea dentada pueden drenar, además, en los ganglios inguinales y femorales, de ahí a los iliacos externos, iliacos comunes y paraaórticos.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

- Anamnesis y exploración física: tacto rectal, evaluación de ganglios inguinales con biopsia de ganglios sospechosos.
- Anuscopía y rectoscopia.
- Exploración ginecológica y citología de cérvix en mujeres.
- Radiografía de tórax.
- TC o RM abdominopélvica.
- TC de tórax.
- Considerar determinación de HPV y de HIV.
- PET: puede mejorar la detección de ganglios inguinales positivos (2). [recomendación IIB].



Algoritmo diagnóstico cáncer canal anal.

ESTADIFICACIÓN

- *Tumor primario (T)*
Tis: carcinoma *in situ*, enfermedad de Bowen, neoplasia intraepitelial anal II-III.
T1: tumor \leq 2 cm.
T2: tumor $>$ 2 cm y \leq 5 cm.
T3: tumor $>$ 5 cm.
T4: invade órganos vecinos: vagina, uretra, vejiga.
- *Ganglios linfáticos regionales (N)*
N1: adenopatías perirrectales.
N2: adenopatías iliacas internas unilaterales o inguinales.
N3: adenopatías perirrectales + inguinales y/o iliacas internas bilaterales y/o inguinales bilaterales.
- *Metástasis a distancia (M)*
M0: no evidencia de metástasis a distancia.
M1: metástasis a distancia.

- *Estadios*
- 0: TisNOM0.
- I: T1NOM0.
- II: T2-3NOM0.
- IIIA: T1-3N1M0.
T4NOM0.
- IIIB: T4N1M0.
cualquier TN2-3M0.
- IV: cualquier T cualquier NM1.

TRATAMIENTO

En este apartado nos referiremos, sobre todo, a los carcinomas escamosos de canal anal. Los adenocarcinomas de canal anal son raros y su respuesta a la radioterapia y quimioterapia es peor, por lo que se recomienda tratarlos como tumores de recto, o con radioquimioterapia dentro de un estudio clínico (3). Por otra parte, en los carcinomas de piel perianal la cirugía será la primera opción terapéutica, reservando la RT para recidivas irreseccables o tumores grandes de inicio.

El esquema general de tratamiento del cáncer anal sería el siguiente:

1. Carcinoma epidermoide de canal anal.
 - Radioquimioterapia (con cirugía de rescate).
2. Carcinoma epidermoide de piel perianal.
 - Resección local ± RT si márgenes insuficientes < 5 mm.
 - Radioquimioterapia si el tamaño requiere una amputación abdominoperineal (con cirugía de rescate).
3. Adenocarcinoma de canal anal.
 - Cirugía: amputación abdominoperineal.
 - Radioquimioterapia dentro de estudio (con cirugía de rescate).

Cirugía

En el pasado el tratamiento de los carcinomas anales consistía en la amputación abdominoperineal (AAP), pero ha quedado desbancada por el tratamiento conservador con quimiorradioterapia. Su indicación actual es como rescate tras tratamiento conservador en persistencias o recidivas. La supervivencia a 5 años tras AAP está en el 40-70 %.

Escisión local amplia:

- Indicada en tumores pequeños (T1) de la piel perianal que no afecten al esfínter.
- Requiere márgenes libres de al menos 5 mm. En tumores que afectan a más de la mitad del margen anal la conservación del esfínter es pobre.
- El porcentaje de recidivas locales puede llegar al 50 %, aunque la mayoría son rescatables. En tumores menores de 2 cm la supervivencia global a 5 años es del 80 %.

Radioquimioterapia

- La radioquimioterapia concomitante es el tratamiento estándar actualmente.
- Consigue la conservación del esfínter a 5 años 70-86 % y supervivencia global a 5 años 72-89 %.
- La radioterapia exclusiva puede controlar tumores pequeños, < 4 cm, pero la tendencia actual es tratar con radioquimioterapia.
- La quimioterapia de inducción no ha demostrado beneficio sobre el tratamiento concurrente de inicio (4, 5). En el estudio de la RTOG 98-11 el porcentaje de colostomía fue mayor en el grupo de quimioterapia de inducción.
- Pacientes HIV pueden recibir el mismo tratamiento que los pacientes no HIV siempre que estén adecuadamente tratados con triple terapia antiviral, aunque en algunos estudios se ha descrito mayor porcentaje de toxicidad cutánea aguda (6). Se recomienda hacer determinación de la carga viral y de los CD4 (peor tolerancia si CD4 < 200/mm³). Los pacientes HIV con Ca *in situ* o T1 se tratarán con RT exclusiva.

Tipo de quimioterapia

- El esquema estándar es la radioquimioterapia concomitante con 5-FU 1.000 mg/m² i.c. días 1-4 y 29-32 de la RT más Mit-C 10 mg/m² días 1 y 29.
Añadir mitomicina C a 5-FU supone una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y en la conservación del esfínter, aunque no hay beneficios en supervivencia global (7).
- Cambio de mitomicina C por cisplatino (CDDP): el CDDP no ha demostrado mejorías en porcentaje de respuestas ni en control local sobre la mitomicina C en dos estudios (4, 8).
- La QT de inducción seguida de radioquimioterapia no ha demostrado ventajas (4).
- Un estudio fase II muestra buenos resultados sustituyendo 5-FU en infusión continua por capecitabina (77 % de respuestas clínicas completas) pero no se dispone aún de estudios fase III que confirmen estos datos (9).
- Se están realizando ensayos clínicos con inhibidores del EGFR, como el cetuximab y el panitumumab, ya que la práctica totalidad de los carcinomas epidermoides anales presentan k-ras nativo (10).

Radioterapia

- Braquiterapia: indicada como tratamiento exclusivo en tumores precoces, Tis y T1, o como *boost* en T2. Su uso está disminuyendo, quedando como una opción terapéutica con recomendación IIB.
- RT externa, planificación:
 - Posición del paciente en decúbito supino o prono.
 - Vejiga llena.
 - TC preferiblemente con contraste i.v., cortes cada 3-5 mm.
 - Marcación de la extensión tumoral por fuera del margen anal o del límite inferior del margen anal.
- Dosis:
 - No está establecida la dosis óptima, pero no se han demostrado claros beneficios por encima de 60 Gy.
 - Split aumenta las recidivas locales y el porcentaje de colostomía.
 - Dosis en volumen tumoral:
 - Ca *in situ* 45-50 Gy.
 - T1: 50-60 Gy si RT exclusiva; 45-59,4 Gy si RQT concomitante.
 - T2-4: 54-60 Gy.
 - Dosis en áreas ganglionares electivas:
 - 36-46 Gy.
 - Dosis en adenopatías afectas:
 - 54-60 Gy.
 - Fraccionamiento
 - 1,8 Gy/día si QT concomitante.
 - 2 Gy si RT exclusiva.
- Volúmenes de irradiación (Tabla 7):

Los PTV se conseguirán añadiendo un margen entre 0,5 y 1 cm a la enfermedad macroscópica y a los CTV, dependiendo del sistema de inmovilización utilizado y de la frecuencia de los controles portales.

Órganos críticos

Intestino delgado (dentro de pelvis mayor): no más del 50 % por encima de 40 Gy (V40 < 50 % o V40 < 150 cm³).

Cabezas femorales: no más del 50 % del volumen por encima de 40 Gy (V40 < 50 %).

Vejiga: no más del 50 % por encima de 40 Gy (V40 < 50 %).

Genitales externos: no más de 50 % del volumen por encima de 35 Gy (V35 < 50 %).

Tratamiento por estadios

- *Estadio 0 (Tis)*:
 - Resección local.
 - Radioterapia exclusiva (45-50 Gy).
 - Braquiterapia (dosis equivalente a 45-50 Gy a 2 Gy/fracción), grado de recomendación 2B.

Tabla 1. Volúmenes de irradiación		
	CTV Tumor	CTV ganglionar electivo
Tis-T1 < 1cm	Tumor con margen mínimo de 0,5-1 cm radial y 1-1,5 cm superior e inferior	NO
T1 > 1 cm T2-4 N+	Tumor con margen mínimo de 1-1,5 cm radial, 2 cm superior y 1-1,5 cm inferior	Ganglios perirrectales, presacos, iliacos internos [§] , iliacos externos [§] , iliacos comunes [§] e inguinales ^{**§}
* Excluirlos del campo de irradiación a los 36 Gy. La región inguino femoral debe ser contorneada como un compartimento. § Márgenes de 7-8 mm sobre el paquete vascular y valorar aumentar a 10 mm en sentido anterolateral.		

- *Estadio I:*
 - Tumores pequeños, < 1cm, de piel perianal, que no afecten al esfínter: resección local con márgenes libres ≥ 5 mm.
 - Radioterapia exclusiva.
 - Radioquimioterapia (RT: 36-46 Gy sobre enfermedad microscópica, 50-60 sobre enfermedad macroscópica. QT: 5-FU/mitomicina C).
 - Braquiterapia exclusiva (dosis equivalente a 50 Gy a 2 Gy/fracción), grado de recomendación 2B.
 - Amputación abdominoperineal en tumores residuales o recidivas.
- *Estadio II:*
 - Radioquimioterapia (RT: 36-46 Gy sobre enfermedad microscópica, 54-60 sobre enfermedad macroscópica. QT: 5-FU/mitomicina C).
 - Braquiterapia, preferiblemente como *boost* (dosis equivalente a 15-20 Gy a 2Gy/fracción), grado de recomendación 2B.
 - Amputación abdominoperineal en tumores residuales o recidivas.
- *Estadio III:*
 - Radioquimioterapia. (RT: 36-46 Gy sobre enfermedad microscópica, 54-60 Gy sobre enfermedad macroscópica. QT: 5-FU/mitomicina C).
 - Amputación abdominoperineal en tumores residuales o recidivas.
- *Estadio IV:*
 - Cirugía paliativa.
 - Radioterapia o radioquimioterapia paliativas.
 - Quimioterapia.
 - Tratamiento de soporte.

Reevaluación

Se realizará una reevaluación a las 8 semanas, aproximadamente, de haber finalizado el tratamiento radioquimioterápico. La respuesta tumoral puede ser lenta y puede persistir un engrosamiento al tacto rectal o en los estudios de imagen sin que exista viabilidad tumoral.

Se recomienda utilizar el mismo sistema de imagen que se utilizó en el diagnóstico, para facilitar la comparación: TC o RM. La PET-TC puede ayudar en la reevaluación, siempre que se realice después de 12 semanas.

Solo se hará biopsia en caso de duda: aumento del tamaño o del dolor, ya que la manipulación quirúrgica después de radioterapia puede ocasionar problemas de cicatrización y alteración del esfínter.

ESTUDIOS

Tratamiento combinado

RTQT vs. RT exclusiva

1. UKCCCR: aleatoriza 585 pacientes con CA. epidermoide canal anal a recibir RT exclusiva 45 Gy y *boost* de 15 Gy con RT externa o 25 Gy con braquiterapia o la misma RT con QT (5-FU mitomicina C). La quimioterapia

consiguió una reducción significativa de las recidivas locales 61 % vs. 39 %, y de la mortalidad debida al tumor 28 % vs. 39 %. No mejoró la supervivencia global. Aumentó la toxicidad aguda, mientras que la toxicidad tardía fue similar (11).

2. EORTC: aleatoriza 110 pacientes con tumores de canal anal localmente avanzados a recibir RT (45 Gy con *boost* 15-30 Gy) con o sin quimioterapia (5-FU mitomicina C). Con radioquimioterapia se consiguió mayor porcentaje de remisión completa (80 % vs. 54 %), mayor control local, mayor porcentaje de conservación de esfínter, y mejor supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia global fue igual. La toxicidad aguda y crónica también fue similar en ambos brazos (12).

Quimioterapia

Mitomicina C

1. RTOG and ECOG: 291 pacientes aleatorizados a recibir tratamiento combinado con o sin mitomicina. Los pacientes que recibieron mitomicina tuvieron mejor supervivencia a 4 años libre de colostomía y mejor supervivencia libre de enfermedad. Las respuestas patológicas completas y la supervivencia global fueron similares. Mayor toxicidad grado 4 en el brazo con mitomicina (7).

Sustitución de mitomicina por cisplatino

1. RTOG 98-11: 682 pacientes no HIV. Un brazo recibe RT con QT tipo mitomicina 5-FU y el otro quimioterapia de inducción dos ciclos de cisplatino 5-FU, seguidos de la misma quimioterapia y RT. No hay diferencias en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global. Menores recidivas locoregionales y colostomía en el brazo con mitomicina, pero esto podría estar también en relación con la utilización de quimioterapia de inducción en este grupo. La toxicidad hematológica fue peor en el brazo con mitomicina, la toxicidad tardía fue similar en los dos grupos (4).
2. Estudio británico ACT-II: diseñado para responder a dos preguntas, 1.^a si la sustitución de mitomicina C por cisplatino mejora el porcentaje de respuestas completas y 2.^a si dos ciclos de mantenimiento después de RTQT disminuye el porcentaje de recidivas. Los pacientes reciben RT 50,4 Gy y quimioterapia concomitante un brazo con CDDP y 5-FU y otro con mitomicina C y 5-FU, y son aleatorizados también a recibir quimioterapia de mantenimiento, dos ciclos de CDDP y 5-FU o no mantenimiento. En el análisis preliminar con tres años de seguimiento no hay diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de recidiva, ni en supervivencia global. El porcentaje de colostomías fue similar en los dos grupos. La toxicidad hematológica grado 3/4 fue mayor en el grupo de mitomicina C (8).

Radioterapia

Dosis

1. Dos estudios retrospectivos indican que dosis bajas de 30 Gy podrían ser suficientes en tumores precoces tratados con biopsia excisional (13,14).
2. Otros estudios retrospectivos sugieren que la dosis total es un factor pronóstico significativo para el control local y la supervivencia. En una serie de 50 pacientes dosis \geq 54 Gy fueron asociados con una mejor supervivencia global (84 % vs. 47 %), supervivencia libre de enfermedad (74 % vs. 56 %), y control local (77 % vs. 61 %) (15).
3. El estudio francés ACCORD 03 realiza un estudio en pacientes con carcinoma de canal anal localmente avanzado. Distribuye los pacientes en 4 grupos: A) quimioterapia de inducción (CDDP 5-FU) seguido de la misma QT y RT 46 Gy sobre volumen pélvico y *boost* sobre volumen tumoral hasta 60 Gy; B) mismo esquema pero con *boost* entre 65-70 Gy; C) RTQT de inicio con RT pélvica 46 Gy y *boost* de 60 Gy y brazo 0, el mismo esquema anterior pero con *boost* de 65-70 Gy. Con tres años de seguimiento no encuentran diferencias en porcentaje de respuestas, recidivas, control local, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, ni supervivencia libre de colostomía (5).

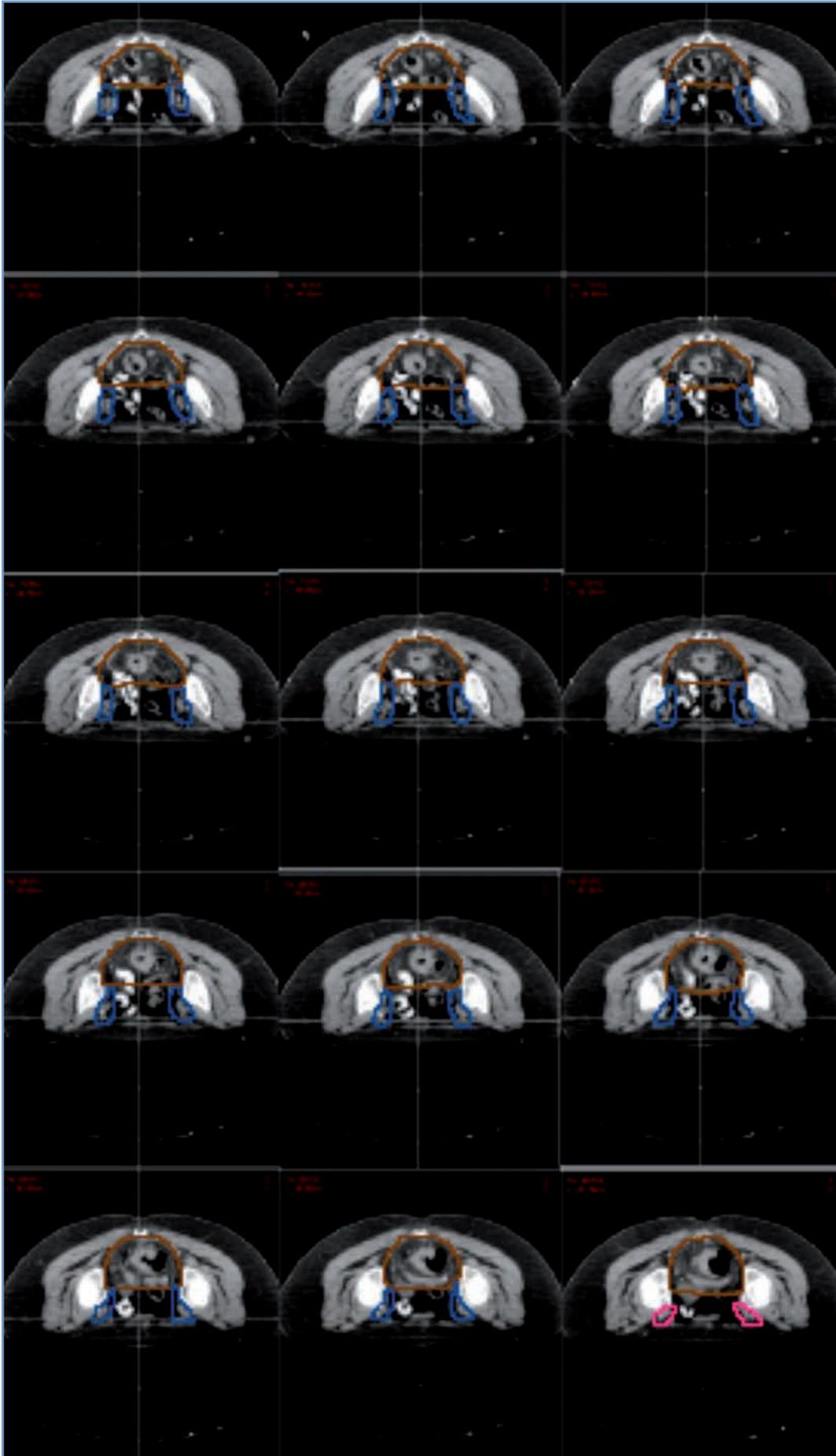


Figura 2.

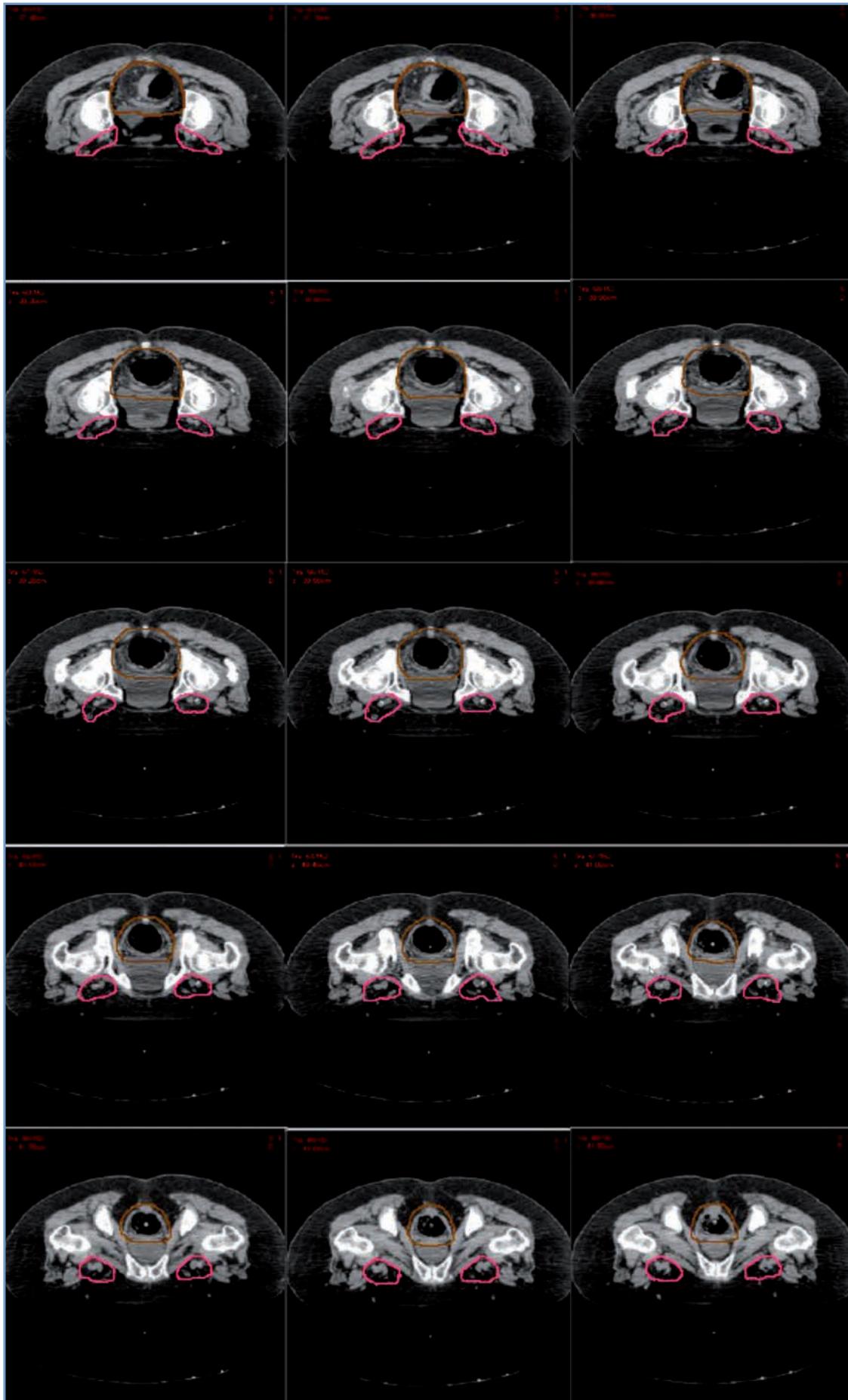


Figura 2.

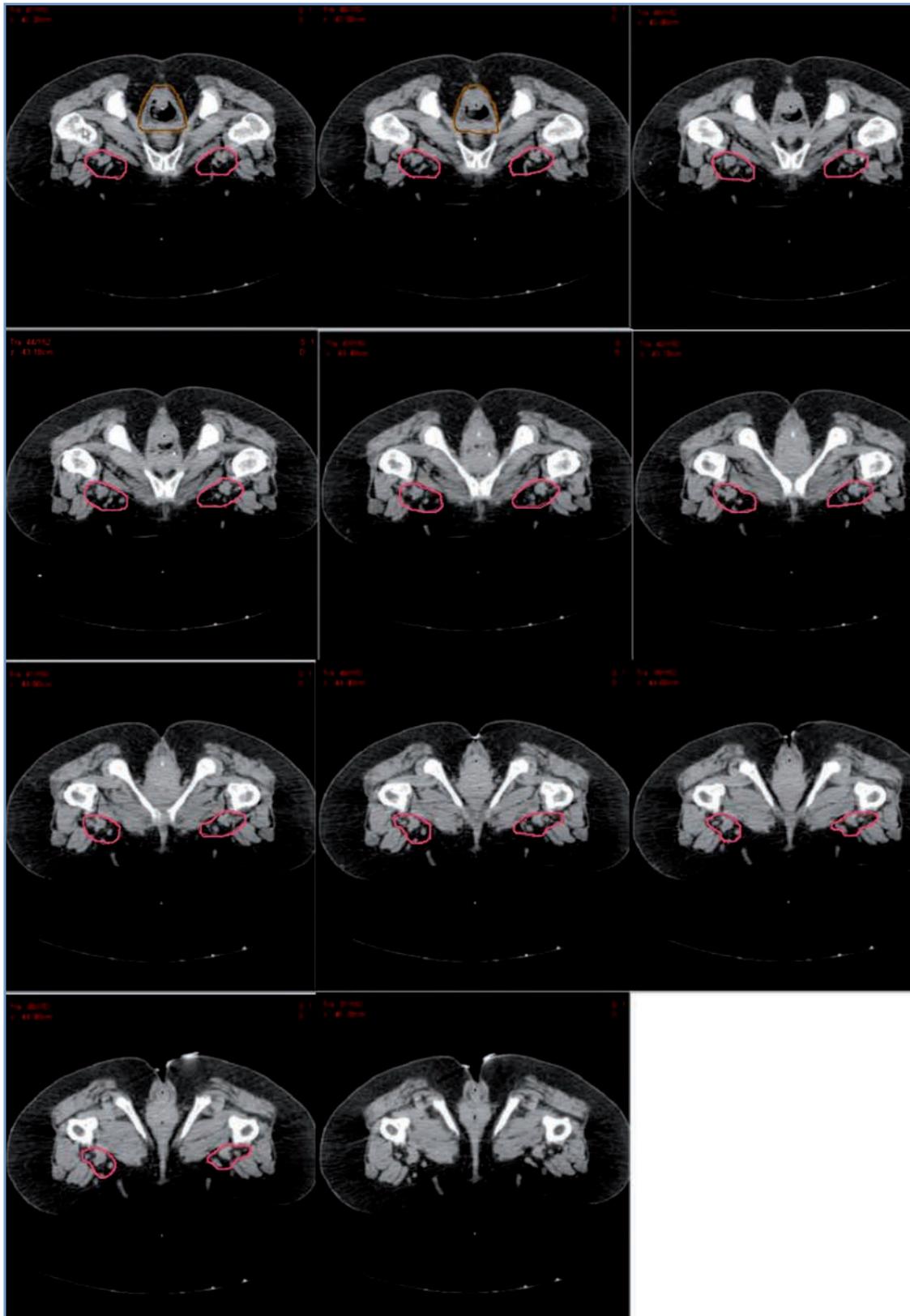


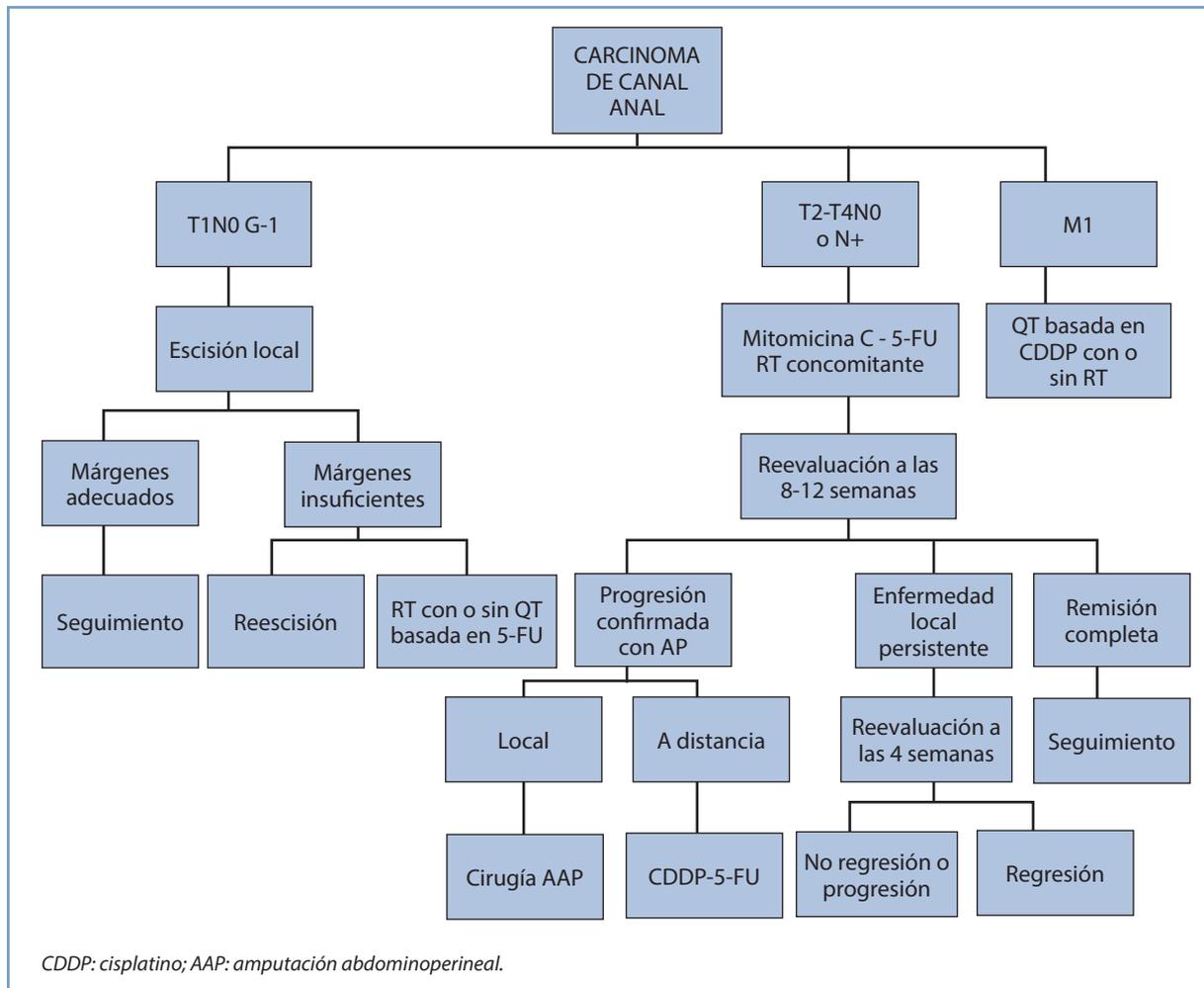
Figura 2. ATLAS DE CONTORNEO ANORRECTAL RTOG:
 (http://atc.wustl.edu/protocols/rtog-closed/0529/ANAL_Ca_CTVs_5-21-07_Final.pdf)
 Marrón: ganglios perirectales, presacros, iliacos internos. Azul: iliacos externos. Rojo: inguinales.

Split course

1. RTOG 92-08: 47 pacientes con carcinoma de canal anal ≥ 2 cm recibieron dosis de 59,4 Gy en esquema *split dose*, dos semanas de descanso después de los 36 Gy, con quimioterapia concomitante, y se compararon los resultados con un estudio previo en el que la dosis total fue de 45 Gy sin interrupciones. Los pacientes que recibieron 59,4 Gy tuvieron una toxicidad comparable, pero el porcentaje de colostomía fue mayor en el grupo *split* (16).

Braquiterapia

La braquiterapia se ha usado durante décadas para tratar el carcinoma anal, bien como tratamiento exclusivo en tumores pequeños o para sobredosificar tumores más grandes, después de la radioquimioterapia externa. Aunque actualmente no se contempla en las guías de la NCCN ni de la RTOG, se siguen publicando buenos resultados en centros con experiencia (17,18). Como tratamiento exclusivo en Tis, T1 y T2, Grimard L *et al.* (17) administran 50 Gy con baja tasa de dosis. Como *boost*, Saarilahti *et al.* (18) administran 2 aplicaciones de 5 o 6 Gy con alta tasa de dosis después de 45 Gy con RT externa en tumores que ocupan menos del 50 % de la circunferencia anal.



Algoritmo terapéutico ca. Canal anal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *New N Engl J Med.* 2000; 342: 792-800.
2. Winton E, Heriot A, Ng M, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer.* 2009; 100: 693.

3. Papagikos M, Crane C, Skibber J, et al. Chemoradiation for adenocarcinoma of the anus. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2003; 55: 669.
4. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL. Fluorouracil, Mitomycin, and Radiotherapy vs. Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008; 299(16): 1914-1921.
5. Peiffert D, Gerard J, Ducreux M et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: Definitive analysis of the Intergroup ACCORD 03 trial (Federation Nationale des Centres de Lutte contre le cancer). *Radiotherapy and Oncology Supplement 2.* 2008. Ref Type: Abstract.
6. Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2550.
7. Flam M, John M, Pajak T, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2527.
8. James R, Wan S, Glynn-Jones R et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACTII). *J Clin Oncol.* 27. 2009. Ref Type: Abstract.
9. Gynne-Jones R, Meadows H, Wan S, et al. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2008; 72: 119.
10. Zampino MG, Magni E, Sonzogni A, Reene G. K-ras status in squamous cell anal carcinoma (SCC): it's time for target-oriented treatment? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 65: 197-9.
11. UK Coordinating Committee on Cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Lancet.* 1996; 349: 1049.
12. Bartelink H, Roelofsens F, Eschewege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2040.
13. Hu K, Minsky B, Cohen A, et al. 30 Gy may be an adequate dose in patients with anal cancer treated with excisional biopsy followed by combined-modality therapy. *J Surg Oncol.* 1999; 70: 71.
14. Hatfield P, Cooper R, Sebag-Montefiore D. Involved-field, low-dose chemoradiotherapy for early-stage anal carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2008; 70: 419.
15. Constantinou E, Daly W, Fung C, et al. Involved-field, low-dose chemoradiotherapy for early-stage anal carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1997; 39: 651.
16. John M, Pajak J, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am.* 1996; 2: 205.
17. Grimard L, Stern H, Spaans J. Brachytherapy and local excision for sphincter preservation in T1 and T2 rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009; 74: 803.
18. Saarialahti K, Arponen P, Vaalavirta V, Tenhunen M. The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol.* 2008; 87: 383.



LINFOMAS Y MIELOMAS



LINFOMA DE HODGKIN



I. Herruzo Cabrera¹, A. Villanueva Álvarez¹, I. Fortes de la Torre¹, S. Sancho García², L. García Jiménez¹

Servicio de Oncología Radioterápica

¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

²Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

GENERALIDADES

Epidemiología

El linfoma de Hodgkin es más frecuente en varones que en mujeres, con una proporción de 1,1: 1. En cuanto a la curva de distribución de la incidencia por edades, es bimodal, con un pico a la edad de 25-30 años y otro por encima de los 55 años. La incidencia/mortalidad de esta enfermedad en Estados Unidos en el año 2008 fue de 8.220/1.350.

Se desconoce la etiología, aunque existen una serie de factores relacionados como la historia familiar, la infección por el virus de Epstein-Barr, sobre todo en las formas histológicas de celularidad mixta, demostrando material genético de virus de Epstein-Barr en las células de Reed-Sternberg de estos pacientes y la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Histología

Las células de Reed-Sternberg son las células malignas clásicas de los linfomas de Hodgkin (LH) (CD15+, CD30 y CD 45-).

Manifestaciones clínicas

Más del 90 % de los casos presentan adenopatías palpables (80 % de localización cervical), el 50 % muestran enfermedad mediastínica (más frecuente en la variedad linfoma de Hodgkin con esclerosis ganglionar) y el 33 % presentan síntomas B (15-20 % en los estadios I y II).

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud

La clasificación del linfoma de Hodgkin es la siguiente:

– Nodular con predominio linfocítico.

– Clásico:

- Con esclerosis ganglionar.
- De celularidad mixta.
- Rico en linfocitos.
- Con depleción linfocítica.

Características

- Linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico: CD15–, CD30–, CD20+, CD45+. Mejor pronóstico y supervivencia. Suelen presentarse en estadios I y II, los síntomas B se dan en < 10 % de los pacientes y suele aparecer en > 40 años.
- Linfoma de Hodgkin clásico: CD15+, CD30+, CD20±.
- Linfoma de Hodgkin con esclerosis ganglionar, 70 % (es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes). La localización más habitual es la mediastínica. Un tercio de los pacientes tienen síntomas B.
- Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, 20 % (más habitual en niños). Suelen ser estadios más avanzados, con enfermedad subdiafragmática subclínica en pacientes con estadios I y II.
- Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos, 10 %.
- Linfoma de Hodgkin con depleción linfocítica, 5 %. Esta variedad es rara, tiene peor pronóstico, se da en población mayor, en estadios avanzados y con presencia de síntomas B o asociado al VIH.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Para un correcto diagnóstico se deben realizar las siguientes exploraciones y estudios:

- Anamnesis y exploración física completa.
- Hemograma completo con velocidad de sedimentación globular.
- Bioquímica con función renal, hepática, calcemia y lactato deshidrogenasa.
- β_2 -microglobulina.
- Proteinograma y dosificación de inmunoglobulinas.
- Serología de hepatitis B y C y VIH.
- Radiografía de tórax posteroanterior y lateral.
- Tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica.
- Biopsia de médula ósea en pacientes con citopenias, síntomas B, masa *bulky*, FFAA elevada o estadios III y IV.
- Tomografía por emisión de positrones (TEP) en estadios I y II de bajo riesgo o en pacientes a los que se les proponga un tratamiento exclusivo con radioterapia.
- Ecocardiografía con fracción de eyección del ventrículo izquierdo y pruebas funcionales respiratorias.

ESTADIOS

Para la **estadificación** se utiliza la Clasificación de Ann Arbor modificada de Cotswolds (1) (Tabla 1).

Tabla 1. Principios para la estadificación del linfoma de Hodgkin		
I. Una región ganglionar o zona extralinfática (IE).	+	A. Asintomático B. Síntomas B: fiebre (> 38 °C), sudoración nocturna, pérdida de peso (> 10 %) en los últimos 6 meses X. Masa mayor de 10 cm o ensanchamiento del mediastino mayor de un tercio del tórax
II. Dos o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma o afectación de un órgano extraganglionar y una región ganglionar a un lado del diafragma (IIE)		
III. A ambos lados del diafragma, puede acompañarse del bazo (IIIS), un órgano extraganglionar (IIIE) o ambos (IIISE) III1: hilio esplénico, ganglios celiacos o potales. III2: paraaórticos, iliacos y mesentéricos.		
IV. Difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares con o sin diseminación ganglionar		

DEFINICIÓN DE GRUPOS DE RIESGO SEGÚN LA EORTC Y EL GHSG

Los grupos europeos *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y *German Hodgkin's Lymphoma Study Group* (GHSG) han clasificado a los pacientes estadios I y II como desfavorables o de riesgo intermedio si presentan cualquiera de los factores pronósticos negativos de la enfermedad temprana (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo		
FACTORES DE RIESGO	EORTC	GHSg
A	Masa mediastínica grande	Masa mediastínica grande
B	Edad > 50 años	Afectación extraganglionar
C	VSG elevada	VSG elevada
D	Afectación ≥ 4 regiones	Afectación ≥ 3 regiones
Estadio precoz favorable	Estadios I-II sin FR (supradiaphragmático)	Estadios I-II sin FR
Estadio precoz desfavorable	Estadios I-II con ≥ 1 FR (supradiaphragmático)	– Estadios I-IIA con ≥ 1 FR – Estadio IIB con C/D sin A/B
Estadio avanzado	Estadios III-IV	– Estadio IIB con A/B – Estadios III-IV

EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; FR, factor de riesgo; GHSg, *German Hodgkin's Lymphoma Study Group*; VSG, velocidad de sedimentación globular.

El grupo colaborativo internacional identificó y validó los siete factores pronósticos negativos para la enfermedad avanzada (Tabla 3), con la intención de que resultaran útiles para la selección de pacientes para tratamientos intensificados o reducidos (2).

Tabla 3. Factores de riesgo en enfermedad avanzada
Albúmina < 4 g/dl Hemoglobina < 10,5 g/dl Sexo masculino Edad ≥ 45 años Estadio IV Leucocitos ≥ 15.000 mm ³ ; recuento de linfocitos < 800 mm ³ o < 6 % del recuento total de glóbulos blancos

TRATAMIENTO

El estándar es tratamiento combinado radioquimioterápico. Se ha evolucionado desde campos extensos a los campos afectados (*involved field*, IF) y a irradiación nodal (INR, *involved node radiotherapy*). En la Tabla 4 y en la Figura 1 se puede consultar la definición de los campos de la radioterapia.

Tabla 4. Tratamiento de pacientes en recidiva o refractarios	
PACIENTES CON RECIDIVA O REFRACTARIOS	
– Recaída tras radioterapia	
– Quimioterapia ABVD o C-MOPP con la misma sistemática que los pacientes tratados de novo	
– Recaída tras quimioterapia con intervalo libre < 1 año/refractarios a primera línea	
– Paciente candidato a QAD	– GPD 3-6 ciclos: QAD
– Paciente no candidato a QAD	
– ECOG 0-2	– GPD 6 ciclos ± radioterapia sobre masas residuales o <i>bulky</i>
– ECOG 3-4	– Ver tratamiento paliativo
Otra alternativa es acondicionamiento con QAT + radioterapia con ICT	Quimioterapia según el protocolo del Servicio de Hematología + TASPE acondicionado con ICT (1.200 a 1.320 cGy con hiperfraccionamiento en 3-4 días); protección pulmonar a los 800-850 cGy y de cristalino a los 500 cGy. Posteriormente, sobreimpresión de áreas de recaída hasta una dosis de 1.800-2.400 cGy según la masa residual y la localización (en la médula espinal no debe sobrepasar los 1.800-2.000 cGy)

Se puede administrar radioterapia a dosis de 15-25 Gy en áreas ya irradiadas previamente, si es necesario, como consolidación de la quimioterapia de rescate

(continúa en la página siguiente)

Tabla 4. Tratamiento de pacientes en recidiva o refractarios

Recaída tras quimioterapia con intervalo libre > 1 año	
– Pacientes con recaídas en una sola área supradiagráfica, no <i>bulky</i> , no síntomas B, VSG < 60 mm/h, LDH y β 2-microglobulina normales y TEP	– Radioterapia Mantle (intentando evitar el área cardíaca y parahiliar en pacientes que han recibido ABVD)
– Pacientes candidatos a QAD y < 50 años	– GPD 3-6 ciclos: QAD
– Pacientes no encuadrables en los grupos anteriores	– Quimioterapia 6-8 ciclos (ABVD o C-MOPP según el régimen usado al diagnóstico) \pm – Radioterapia sobre masas residuales o <i>bulky</i>
Otra alternativa es el acondicionamiento con quimioterapia + radioterapia con ICT	Quimioterapia según el protocolo del Servicio de Hematología + TASPE acondicionado con ICT (1.200 a 1.320 cGy con hiperfraccionamiento en 3-4 días); protección pulmonar a los 800-850 cGy y del cristalino a los 500 cGy. Posteriormente, sobreimpresión de áreas de recaída hasta una dosis de 1.800-2.400 cGy según la masa residual y la localización (la médula espinal no debe sobrepasar los 1.800-2.000 cGy)
Se puede administrar radioterapia a dosis de 15-25 Gy en áreas ya irradiadas previamente, si es necesario, como consolidación de la quimioterapia de rescate	
Segundas recaídas y posteriores	
– Tratamiento individualizado según la edad, el estado funcional y los tratamientos previos	
ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina; C-MOPP, ciclofosfamida, clometina (mecloretamina), vincristina (Oncovin), procarbacina y prednisona; ECOG, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; GPD; ICT, irradiación corporal total; LDH, lactato deshidrogenasa; QAD, quimioterapia a altas dosis; TASPE, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica TEP; VSG, velocidad de sedimentación globular.	

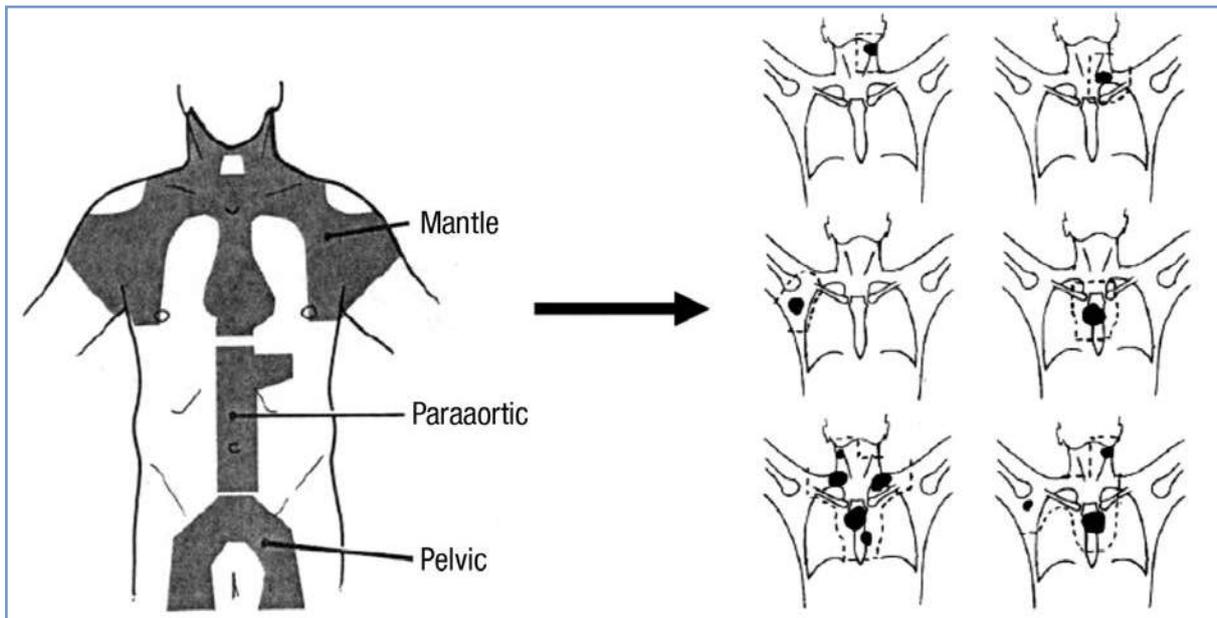


Figura 1. Definición de campos.

La meta de la radioterapia en el tratamiento combinado es irradiar el área ganglionar afectada inicialmente, pero llegando al nuevo concepto de “tratamiento adaptado a la respuesta”.

Tratamiento adaptado a la respuesta

- TC de simulación en dos fases:
 - Realizar la TC o la TEP-TC (preferible) de simulación prequimioterapia en posición de tratamiento, y fusionarlo con la TC o la TEP-TC de simulación postquimioterapia para determinar el volumen y la dosis.
- Se recomienda estudiar las áreas cervicales, axilares y mediastínicas y valorarlo junto con los Servicios de Radiología y Medicina Nuclear.
- Utilizar la TEP-TC para valorar las áreas que no aparecen afectadas en la TC.
- Para evaluar la respuesta postquimioterapia según los criterios de Cotswolds solo se deben valorar los ganglios afectados en la TC.

Evidencia clínica en el tratamiento (3)

Linfoma de Hodgkin en estadio precoz favorable

- Quimioterapia seguida de radioterapia sobre el campo afectado (*Grado A*). Múltiples estudios aleatorizados han confirmado la superioridad del tratamiento secuencial de quimioterapia y radioterapia sobre la irradiación o la quimioterapia exclusiva (4).
- Administrar bajas dosis de quimioterapia y radioterapia es un tratamiento adecuado, sin diferencias en la supervivencia libre de recidiva ni en la supervivencia global (5).

Linfoma de Hodgkin en estadio precoz desfavorable

- En la enfermedad no voluminosa, la administración de quimioterapia seguida de radioterapia de campo afectado (IFRT) es el tratamiento estándar (*Grado B*).
- En la enfermedad voluminosa debe considerarse el tratamiento con quimioterapia seguida de IFRT (*Grado B*).
- La supervivencia libre de recidiva y la supervivencia global son del 80-90 % a los 10 años en este subgrupo de pacientes.
- La IFRT debe ser considerada como estándar en los linfomas de Hodgkin en estadios precoces desfavorables (*Grado A*).
- La eficacia de bajas dosis de radioterapia (20 Gy frente a 30 Gy) puede ser suficiente, pero es necesario realizar un seguimiento más prolongado para demostrar su equivalencia (*Grado B*) (6).

La incorporación de la radioterapia a un régimen de quimioterapia muy frecuente como la ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) aumenta la supervivencia global a los 5 años y el control tumoral en los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio inicial, como se demuestra en una revisión sistemática con un metaanálisis de ensayos controlados de asignación aleatoria (7).

Linfoma de Hodgkin en estadio avanzado

- La radioterapia no debe considerarse en respuesta completa tras quimioterapia (*Grado C*).
- La adición de radioterapia en pacientes con enfermedad voluminosa o que no alcanzan respuesta completa mejora la supervivencia libre de enfermedad, pero no la supervivencia global (*Grado B*).

Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico

- IFRT exclusiva (30-36 Gy) en estadios IA sin factores de riesgo (*Grado B*).
- La radioterapia extendida o tratamiento combinado con quimioterapia no añade beneficio clínico.

Recomendaciones según la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (Guidelines Version 2, 2012) (8)

Tratamiento combinado:

- Enfermedad no *bulky* (estadios I y II): 20-30 Gy (si tratamiento con ABVD), 30 Gy (si tratamiento con Stanford V).
 - Enfermedad no *bulky* (estadios IB y IIB) y enfermedad *bulky* y no *bulky* (estadios III y IV): 30-36 Gy (si tratamiento con bleomicina, etopósido, doxorubicina [Adriamycin], ciclofosfamida, vincristina [Oncovin], procarbina y prednisona [BEACOPP]).
 - Enfermedad *bulky* en cualquier estadio: 30-36 Gy (si tratamiento con ABVD) y 36 Gy (si tratamiento con Stanford V).
- Radioterapia exclusiva (infrecuente, excepto en el linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico):
- Región ganglionar afectada: 30-36 Gy. En el linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico: 30 Gy.
 - Región ganglionar no afectada: 25-30 Gy.

Otros factores que se deben tener en cuenta en la radioterapia

- Radioterapia en órganos afectados (12-15 Gy): 12 Gy en el pulmón, 15,7 Gy en el hígado y 12 Gy en el riñón.
- Si hay respuesta completa con quimioterapia, no es necesario irradiar el órgano afectado.
- Corazón: entero < 30 Gy. Parcial: 30-32 Gy.
- Si se irradia el mediastino a una dosis mayor de 36 Gy, tapar los ganglios subcarinales a los 36 Gy.
- Siempre que sea posible, se debe excluir la zona del nivel cervical alto, para evitar las glándulas salivales y la región hiliar no afectada (en caso de afectación unilateral). Excluir el corazón, si posible, al menos de las dosis altas.
- El valor de la TEP para evaluar la respuesta tras la quimioterapia no está aclarado. En pacientes que presentan enfermedad residual en la TC con TEP negativa, los estudios demuestran un excelente control local tras radioterapia, aunque los seguimientos son cortos.

TRATAMIENTO PALIATIVO

Quimioterapia paliativa

Estándar

- Mesna, ifosfamida, mitoxantrona y etopósido (MINE) cada 3 semanas.
- Gemcitabina-vinorelbina, días 1 y 8 cada 3 semanas.

ASPECTOS TÉCNICOS DEL TRATAMIENTO: VOLÚMENES Y DOSIS

Las definiciones y conceptos de los volúmenes según Yahalom (9) son los siguientes:

- *Radioterapia de campo afectado (IFRT)*: incluye el grupo ganglionar al que pertenecen los ganglios afectados. En las localizaciones extraganglionares, cuando no existe afectación ganglionar, incluyen solamente el órgano afectado.
- *Radioterapia regional (RRT)*: IFRT y, al menos, un grupo ganglionar adyacente no afectado. Para las localizaciones extraganglionares desde el órgano afectado hasta incluir un grupo ganglionar regional libre.
- *Radioterapia de campo extendido (EFRT)*: IFRT y todas las regiones ganglionares no afectadas, anatómica y funcionalmente adyacentes. Por encima del diafragma se denomina “Mantle” y por debajo “Y invertida”.

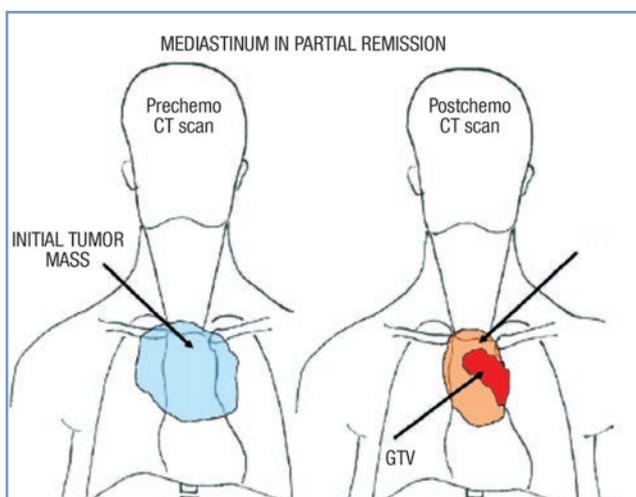


Figura 2. Determinación del volumen blanco clínico y del volumen tumoral microscópico en el mediastino en respuesta parcial tras quimioterapia.

- *Irradiación nodal total (INT)*: incluye todos los niveles ganglionares, a ambos lados del diafragma.
- *Irradiación subnodal total (ISNT)*: cuando se excluyen del volumen anterior los ganglios pélvicos.
- *Radioterapia para los ganglios afectados (INRT)*: incluye los ganglios linfáticos inicialmente afectados antes de la quimioterapia. Es un concepto recientemente introducido por la EORTC (10) (Figuras 2 y 3).

En la Tabla 5 se ofrecen las recomendaciones de la EORTC para el tratamiento de campos afectados con técnica de INRT.

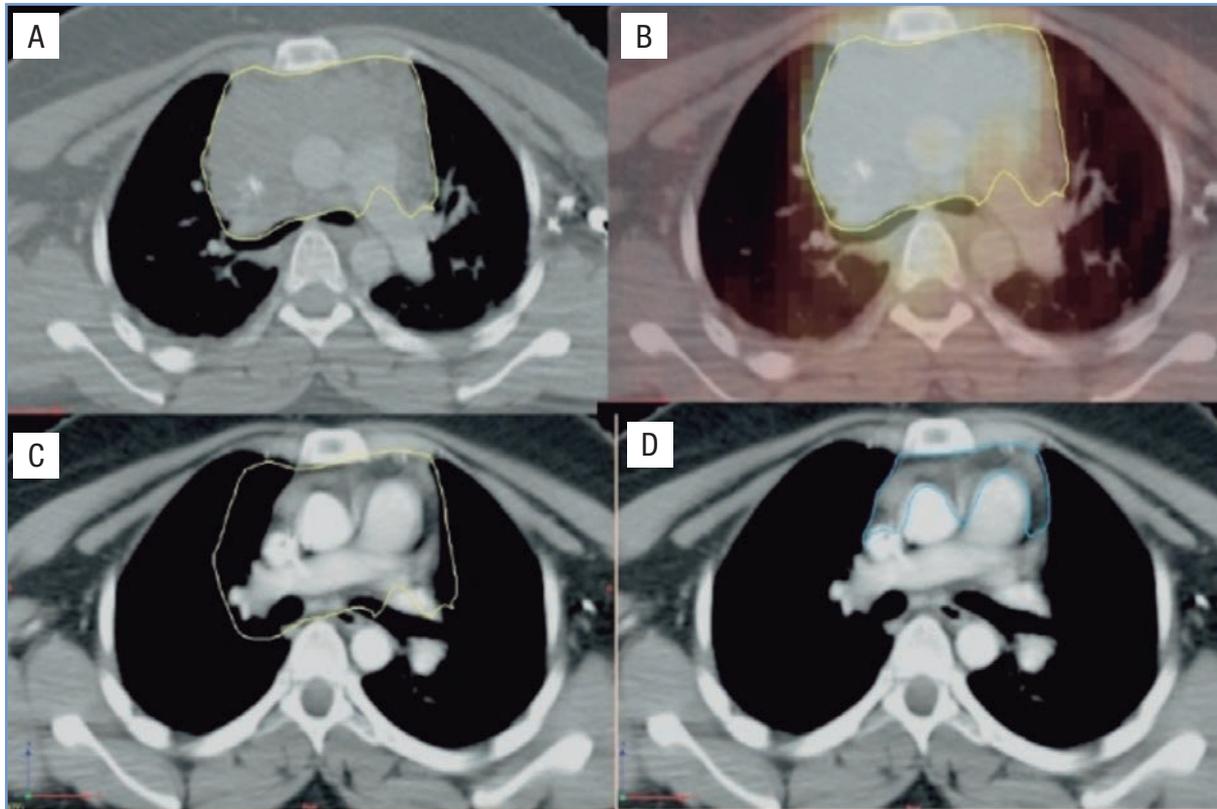


Figura 1. A) En amarillo, volumen tumoral prequimioterapia en la tomografía computarizada. B) Corrección del volumen con fusión con tomografía por emisión de positrones. C) En amarillo, volumen tumoral prequimioterapia sobre la tomografía computarizada postquimioterapia. D) En azul, el volumen adecuado tras quimioterapia.

Tabla 5. Guía para delimitar la radioterapia de campo afectado	
REGIÓN U ÓRGANO	CAMPO DE TRATAMIENTO
Supraclavicular	Región cervical unilateral/bilateral y supraclavicular
Mediastino	Región supraclavicular medial e hilar
Axila	Región axilar homolateral, infraclavicular y supraclavicular
Bazo (si existen imágenes de afectación esplénica)	Bazo (volumen postquimioterapia)
Abdomen (ganglios paraaórticos)	Ganglios paraaórticos
Pelvis	Región inguinal/femoral/iliaca externa

LOCALIZACIÓN EN LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE PLANIFICACIÓN DE LOS VOLÚMENES TUMORAL MACROSCÓPICO, BLANCO CLÍNICO Y BLANCO DE PLANIFICACIÓN, Y DE LOS ÓRGANOS DE RIESGO (11)

En la Figura 4 se muestra la delimitación de los volúmenes de interés en los linfomas.

- Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume, GTV*): incluye la enfermedad macroscópica definida en la TC. En caso de quimioterapia previa se definirá de acuerdo con la TC inicial.
- Volumen blanco clínico (*clinical target volume, CTV*): incluye el GTV con 1 cm de margen.

- Volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV): incluye el CTV con un margen de 10-15 mm por incertidumbre técnica.

PRESCRIPCIÓN DE DOSIS EN ÓRGANOS DE RIESGO

Linfomas con afectación cervical media-alta exclusiva

- *Médula espinal*: dosis máxima aceptable de 46 Gy. $V_{50} \leq 10\%$.
- *Articulación temporo-mandibular*: dosis > 60 Gy conllevan un riesgo elevado de artritis/artrosis de la articulación; dosis en la mandíbula > 70 Gy se asocian con un mayor riesgo de trismos y necrosis.
- *Parénquima cerebral sano*: 60 Gy en menos del 30 % del total. $V_{60} < 30\%$.
- *Nervio(s) óptico(s), quiasma*: se limitará la dosis total a 50 Gy.
- *Globo ocular*: se limitarán las dosis administradas a las diferentes estructuras a 45 Gy en la retina (ceguera), 10 Gy en el cristalino (catarata) y 35-50 Gy en la córnea.
- *Parótida*: dosis en la totalidad de la glándula sana < 32 Gy.
- *Plexo braquial*: la dosis máxima no será en ningún caso superior a 60 Gy.
- *Oído medio/externo*: dosis máxima de 55 Gy.
- *Tiroides*: dosis a la totalidad de la glándula tiroides superiores a 45 Gy se asocian a un mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico, y dosis ≥ 70 Gy con la aparición de cuadros de hipotiroidismo clínico.

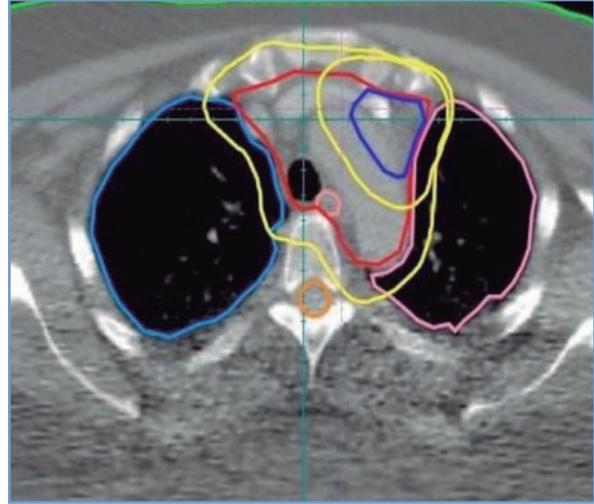


Figura 4A. Delimitación de volúmenes de interés en los linfomas: volumen tumoral microscópico (áreas ganglionares afectadas del mediastino, en azul); volumen blanco clínico (mediastino + margen, en rojo); órganos de riesgo (pulmón derecho, en azul claro; pulmón izquierdo, en rosa; corazón, en azul celeste; médula espinal, en naranja; mama derecha, en verde claro, y mama izquierda, en naranja oscuro).

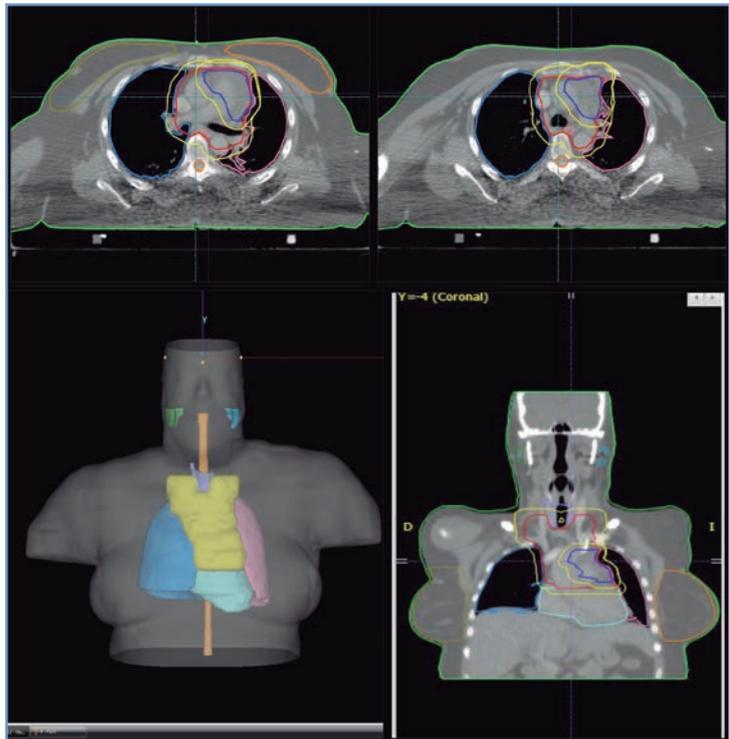


Figura 4B. Delimitación de volúmenes (tratamiento adaptado a la respuesta).

Localización supradiagráfica

- *Corazón*: se delimitará todo el volumen cardiaco, excluyendo el pericardio. $V_{45} < 50\%$, $V_{60} < 30\%$.
- *Pulmones*: $V_{20} \leq 35\%$, ambos pulmones considerados conjuntamente.
- *Esófago*: se debe definir el volumen de esófago en toda su longitud, y no solo la porción de esófago que vaya a incluirse en el campo de irradiación. $V_{45} < 40\%$, no superando la dosis máxima de más de 66 Gy en cualquier punto.

Localización infradiagráfica

- *Riñones*: $V_{20} < 25\%$. En todos los pacientes se realizará un renograma isotópico previamente al tratamiento para valorar adecuadamente la función renal.

- *Hígado*: $V_{30} < 60 \%$.
- *Intestino delgado*: $V_{45} < 25 \%$ o bien $V_{40} < 150$ ml (en este caso es volumen y no porcentaje del órgano, ya que no se contornea entero).
- *Recto*: se debe definir el volumen del recto en toda su longitud, desde el esfínter anal hasta la reflexión del sigma, y no solo la porción de recto que vaya a incluirse en el campo de irradiación. $V_{70} < 25 \%$ y $V_{60} < 40 \%$.
- *Vejiga*: $V_{70} < 25 \%$ y $V_{60} < 40 \%$.
- *Cabezas femorales*: $V_{50} < 5-10 \%$.

INMOVILIZACIÓN DEL PACIENTE Y TOMA DE DATOS DE REFERENCIA

El paciente se debe colocar en decúbito supino, y se realizará una inmovilización individualizada en cada caso.

Linfomas con afectación cervical/supraclavicular unilateral

- Decúbito supino.
- Cabeza hiperextendida. Inmovilización de la cabeza y el cuello mediante máscara termoplástica fija a una bandeja plana que se anclará posteriormente a la mesa de tratamiento.
- Brazos a los lados.
- Cortes de 5×5 mm, desde 1-2 cm por encima del extremo inferior de la apófisis mastoide hasta 2 cm por debajo del borde inferior de la clavícula.
- Protecciones en la médula cervical (si supera los 40 Gy) y en la glotis.

Linfomas con afectación cervical/supraclavicular bilateral

- Se tratan ambas regiones cervicosupraclaviculares.

Linfomas con afectación mediastínica

- Decúbito supino.
- Cabeza hiperextendida.
- Brazos a lo largo.
- Cortes de 5×5 mm, desde el espacio C5-C6 (si hay afectación de los ganglios supraclaviculares, por encima de la laringe) hasta 5 cm por debajo de la carina o 2 cm por debajo del borde caudal prequimioterapia (el más caudal).

Linfomas con afectación axilar

- Decúbito supino.
- Brazos arriba.
- Cortes de 5×5 mm, desde C5-C6 hasta la punta de la escápula o 2 cm por debajo del ganglio axilar más bajo (el más caudal).

Linfomas con afectación mediastínica y ganglios cervicales

- Límites atendiendo a las recomendaciones previas.
- Si hay afectación cervical bilateral: Mantle sin axilas.

Linfomas de localización abdominal (paraaórticos)

- El paciente se colocará en decúbito supino, con inmovilización sobre cuna alfa desde la cintura hasta la mitad de los muslos, colocando debajo de la cuna una cuña de poliespan. Las piernas estarán en posición natural de aducción y los brazos cruzados sobre el tórax.
- Desde D10-D11 hasta la base de L4 (con 2 cm de margen del volumen prequimioterapia).

Linfomas de localización inguinal/femoral/iliaca externa

- Desde la mitad de la articulación sacroiliaca (desde L4-L5 si hay afectación de los ganglios de la iliaca común) hasta 5 cm por debajo del trocánter menor.

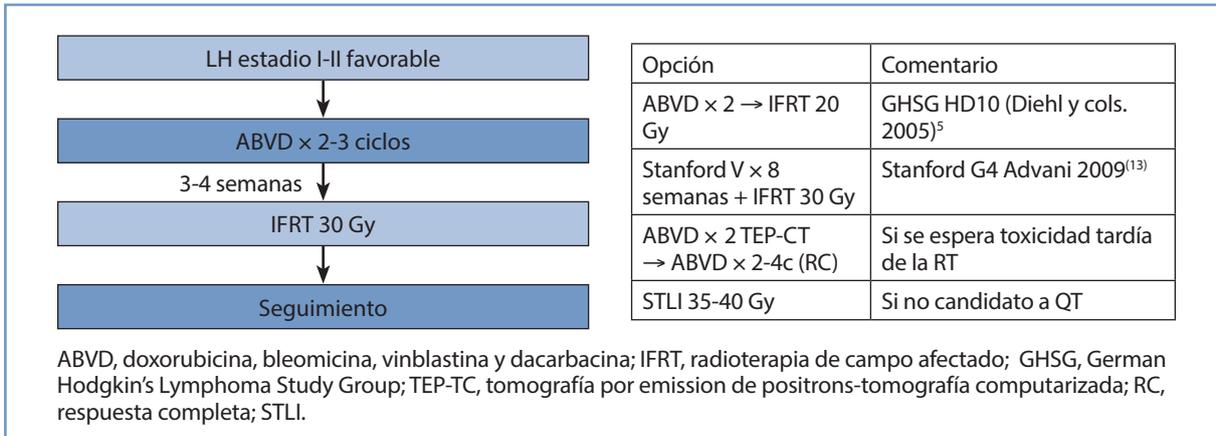
SEGUIMIENTO

Desde el primer al cuarto año:

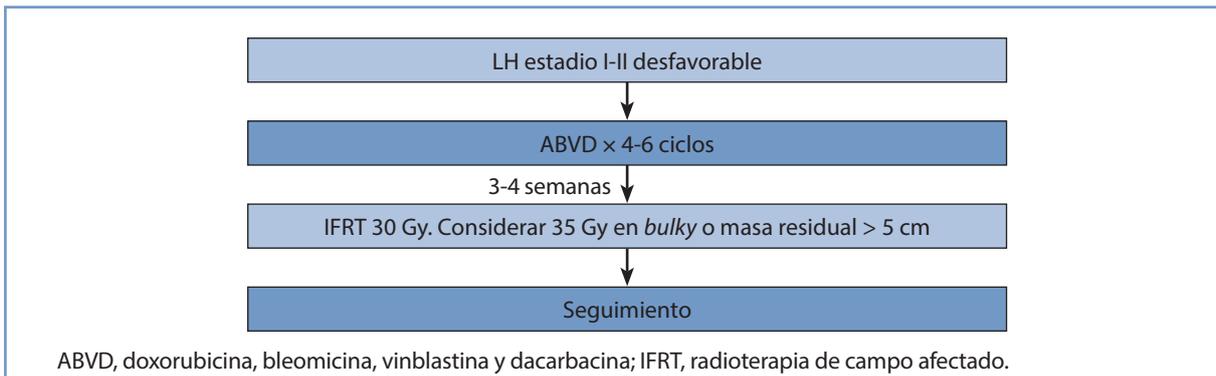
- Cada 6 meses se realizará:
 - Anamnesis y exploración física.
 - Analítica general con velocidad de sedimentación globular y lactato deshidrogenasa.
 - Radiografía de tórax posteroanterior y lateral.
 - TC/ecografía abdominopélvica/TEP.
 - Estudio hormonal tiroideo en pacientes jóvenes si se irradió el cuello.
- Posteriormente:

Se realizará todo lo anterior anualmente, sustituyendo la TC por una ecografía.

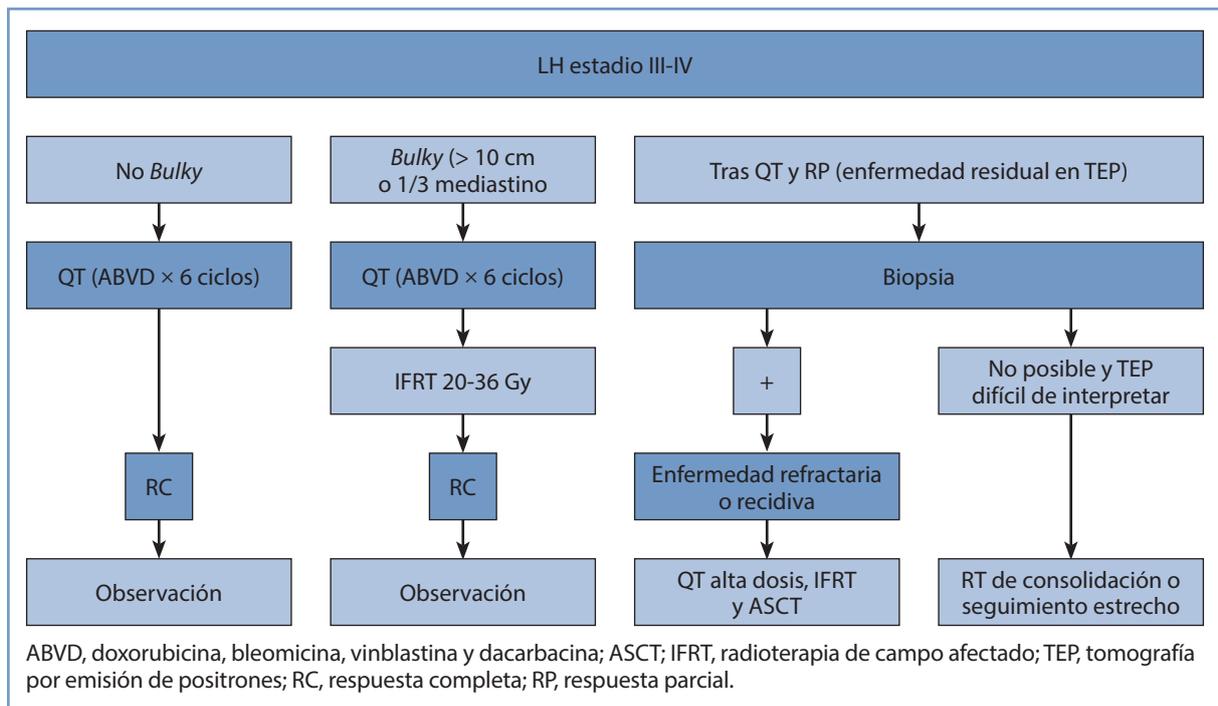
ALGORITMO TERAPÉUTICO (5,12-15)



Algoritmo de tratamiento en LH estadio I-II favorables.



Algoritmo de tratamiento en LH estadio I-II desfavorables.



Algoritmo de tratamiento en LH estadio avanzado.

BIBLIOGRAFÍA

- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convinced to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989; 7: 1630-6.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1506-14.
- Chung HT, Shiao SL, Schechter NR. Hodgkin's lymphoma. En: Hansen E, Roach III M. *Handbook of evidence-based radiation oncology.* 2ª ed. New York: Springer Science + Business Media; 2010; p. 563-82.
- Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al.; EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved field radiation in early Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007; 332: 1916-27.
- Diehl V, Brillant C, Engert A, et al. HD10: Investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma. Interim analysis of randomized trial of German Hodgkin Group (GHSG). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2005; 23: 6506.
- Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD 11 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4199-206.
- Herbst C, Rehan F, Skoetz N, et al. Quimioterapia sola versus quimioterapia más radioterapia para el linfoma de Hodgkin en estadio temprano. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011.
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Versión 2.2012. Hodgkin's Lymphoma.
- Yahalom J. The lymphomas. En: Khan FM (editor). *Treatment planning in radiation oncology.* Minneapolis: Lippincott & Williams; 2007; p. 343-56.
- Girinsky T, Ghalibafian M. Radiotherapy of Hodgkin lymphoma; indications, new fields, and techniques. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17: 2006-222.
- Martinez-Monge R, Fernandes PS, Gupta N, Gahbauer R. Cross-sectional nodal atlas: A tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiology.* 1999; 211: 815-28.
- Bernard M, Tsang RW. Hodgkin's Lymphoma. En: Lu JJ, Brady LW (editores). *In decision making in radiation oncology.* New York: Springer; 2011; p. 747-70.
- Advani RH, Hoppe RT, Baer D, Mason J, Warnke R, Allen J, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved field radiotherapy in early stage Hodgkin disease: Mature results of G4 trial. *Ann Oncol* 2013 Apr; 24(4): 1044-8.
- Das P, Ng A, Constine LS, Hodgson DC, Mendenhall NP, Morris DE, et al. ACR Appropriateness Criteria® on Hodgkin's lymphoma: Favorable clinical prognosis stage I and II. *J Am Coll Radiol.* 2008; 5: 1054-66.
- Das P, Ng A, Constine LS, Advani R, Flowers C, Friedberg J, et al. ACR Appropriateness Criteria® on Hodgkin's lymphoma-unfavorable clinical stage I and II. *J Am Coll Radiol.* 2011; 8: 302-8.

LINFOMA NO HODGKIN



A. Villanueva Álvarez¹, I. Fortes de la Torre¹, I. Herruzo Cabrera¹, S. Sancho García², L. García Jiménez¹

Servicio de Oncología Radioterápica

¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

²Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

GENERALIDADES (1)

En lo referente a la etiología de esta enfermedad, son varios los factores que pueden considerarse:

- *Deficiencias del sistema inmunológico*: congénitas (síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, ataxia-telangiectasia) o adquiridas (virus de la inmunodeficiencia humana, trasplantes de órganos).
- *Enfermedades autoinmunitarias*: síndrome de Sjögren, enfermedad de Hashimoto, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico.
- *Agentes químicos*: pesticidas y herbicidas.
- *Infecciones víricas*: virus de Epstein-Barr (linfoma de Burkitt y célula NK/T), HTLV-1, VHH-8 (sarcoma de Kaposi), VHC (*extranodal B-cell NHL*).
- *Infecciones bacterianas*: *Helicobacter pylori* (MALT).
- *Exposición a radiación*: tanto por causas médicas como accidentales (explosiones y accidentes).
- *Quimioterápicos*: agentes alquilantes.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN (2,3)

Para un correcto diagnóstico se deben realizar las siguientes exploraciones y estudios:

- Anamnesis y exploración física completas, incluyendo exploración otorrinolaringológica.
- Hemograma completo con velocidad de sedimentación globular y frotis de sangre periférica.
- Serología de hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana y *H. pilory* en linfoma no Hodgkin MALT.
- Proteinograma y cuantificación de inmunoglobulinas.
- Bioquímica elemental de orina.
- Bioquímica sérica con función renal, hepática, lactato deshidrogenasa (LDH) y calcemia.
- β_2 -microglobulina.
- Biopsia escisional: es el método de referencia para el diagnóstico; la punción-aspiración con aguja fina y la BAG pueden ser insuficientes para el diagnóstico, siendo esta última mejor que la primera, y se puede hacer guiada por tomografía computarizada (TC) o por ecografía.
- Radiografía de tórax posteroanterior y lateral.
- TC toracoabdominopélvica.
- Biopsia de médula ósea (en los linfomas indolentes, excepto los MALT, en estadios I o II candidatos a radioterapia de campo afectado se realizará una citometría de flujo de médula ósea).
- Tomografía por emisión de positrones (TEP): si el linfoma es de bajo grado estadios I-II que vaya a recibir solo radioterapia.

- Estudio de líquido cefalorraquídeo en caso de afectación testicular o parameningea, valores de LDH altos y afectación de un órgano extranodal y linfoma linfoblástico o indiferenciado de células pequeñas (Burkitt).
- Citología de líquido pleural o ascítico, si existen.
- Fibrogastroscofia ± tránsito esofagogastroduodenal o intestinal en caso de afectación digestiva u otorrinolaríngea.
- Mamografía.
- Gammagrafía ósea o radiografía en caso de sospecha de afectación ósea.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de los linfomas no Hodgkin se muestra en la Tabla 1.

Este tipo de linfomas se estadifican según la *Clasificación de Ann-Arbor*, a la que se añadirá en la valoración de cada caso el *Índice Pronóstico Internacional (IPI) ajustado por edad*:

- Factores: LDH (normal frente a elevada), estadio (I-II frente a III o IV), performance status en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* (0-1 frente a > 2), edad < 60 años o > 60 años.
- En todas las edades son: edad al diagnóstico ≥ 60, LDH, *performance status* de la ECOG, estadio Ann Arbor, número de afectación extranodal > 1.
- En ≥ 60 años: LDH, *performance status* de la ECOG y estadio Ann-Arbor.

Tabla 1. Estadios de los linfomas. Clasificación de Ann-Arbor

I. Una región ganglionar o zona extralinfática (IE) II. Dos o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma o afectación de un órgano extraganglionar y una región ganglionar a un lado del diafragma (IIE) III. A ambos lados del diafragma, puede acompañarse del bazo (IIIS), un órgano extraganglionar (IIIE) o ambos (IIISE) III1. Hilio esplénico, ganglios celiacos o potales III2. Paraaórticos, iliacos y mesentéricos. IV. Difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares con o sin diseminación ganglionar	+	A. Asintomático B. Síntomas B: fiebre (> 38 °C), sudoración nocturna, pérdida de peso (> 10 %) en los últimos 6 meses X. Masa mayor de 10 cm o ensanchamiento del mediastino mayor de un tercio del tórax
--	---	---

Puntuación y grupos de riesgo

- 0 factores: bajo riesgo.
- 1 factor: moderado-bajo riesgo.
- 2 factores: moderado-alto riesgo.
- 3 factores: alto riesgo.

Otros factores pronósticos no incluidos

- Clínicos: tipo histopatológico, tamaño tumoral, síntomas B, valor de β_2 -microglobulina, número de áreas nodales afectadas o afectación de la médula ósea.
- Relacionados con el tratamiento: tiempo en obtener la respuesta completa, respuesta en la TEP-TC a mitad del tratamiento.
- Recaída o enfermedad refractaria: respuesta a la segunda línea de quimioterapia, duración de la remisión, ser enfermedad refractaria primaria frente a recidiva.

En la Tabla 2 se muestra la clasificación del *Revised European-American Lymphoma (REAL)* actualizada de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mientras que en la Tabla 3 se puede consultar la clasificación clínica (4,5).

Tabla 2. Clasificación del Revised European-American Lymphoma (REAL) actualizada de la Organización Mundial de la Salud

Linfomas de células B	
<ul style="list-style-type: none"> – Linfomas precursores de células B: leucemia linfoblástica precursora aguda de células B (LLA-B), y linfoma linfoblástico precursor de células B (LBL, por sus siglas en inglés) – Linfomas periféricos de células B: <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Leucemia linfocítica crónica</i> de células B y <i>linfoma linfocítico pequeño</i> de células B 2. <i>Leucemia prolinfocítica</i> de células B 3. Linfoma/inmunocitoma linfoplasmacítico 4. <i>Linfoma de células de manto</i> 5. <i>Linfoma folicular</i> 6. Linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo MALT 7. Linfoma nodal de zona marginal de células B (de células B ± monocitoide) 8. Linfoma esplénico de zona marginal (linfocitos ± vellosos) 9. Leucemia de células pilosas 10. Plasmocitoma y mieloma de células plasmáticas 11. Linfoma de células B grandes difuso 12. <i>Linfoma de Burkitt</i> 	
Linfomas de células T y células asesinas naturales (NK)	
<ul style="list-style-type: none"> – Linfomas precursores de células T: leucemia linfoblástica precursora aguda de células T (LLA-T) y linfoma linfoblástico precursor de células T (LBL, por sus siglas en inglés) – Linfomas de células asesinas naturales (NK) y células T periféricas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia linfocítica y <i>leucemia prolinfocítica crónicas de células T</i> 2. Leucemia linfocítica granular de células T 3. <i>Micosis fungoide y síndrome de Sézary</i> 4. Linfoma periférico de célula T, sin alguna otra caracterización 5. Linfoma hepatoesplénico de células T gamma y delta 6. Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T 7. Linfoma angioinmunoblástico de células T 8. Linfoma extranodal de células T y de células NK, tipo nasal 9. Linfoma intestinal de células T, de tipo enteropático 10. Linfoma y leucemia de células T en adultos (HTLV 1+) 11. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo sistémica primario 12. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario 13. Leucemia agresiva de células NK 	

Tabla 3. Clasificación clínica (4,5)

Linfomas indolentes	Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas; linfoma linfoplasmocítico; leucemia Hairy cell; linfoma folicular grado I y II, linfoma de la zona marginal de células B: extranodal MALT, nodal y esplénico; leucemia/linfoma granular de células grandes T; linfoma periférico cutáneo de células T; leucemia prolinfocítica de células T; leucemia linfocítica granular de células grandes <i>natural killer</i> ; micosis fungoide, linfoma de la zona marginal
Linfomas agresivos	Linfoma folicular grado III, linfoma difuso de células grandes B, linfoma periférico de células T, linfoma del manto, linfoma anaplásico de células grandes
Linfomas altamente agresivos	Linfoma Burkitt, leucemia/linfoma de precursores B linfoblásticos, leucemia/linfoma de precursores T linfoblásticos y leucemia/linfoma T del adulto

TRATAMIENTO DE LAS PRESENTACIONES MÁS FRECUENTES (4,5,7)

En la Figura 1 se muestra el algoritmo de tratamiento del linfoma no Hodgkin, y en las Tablas 4 y 5 las pautas para el tratamiento de los linfomas no agresivos y agresivos, respectivamente (4,5).

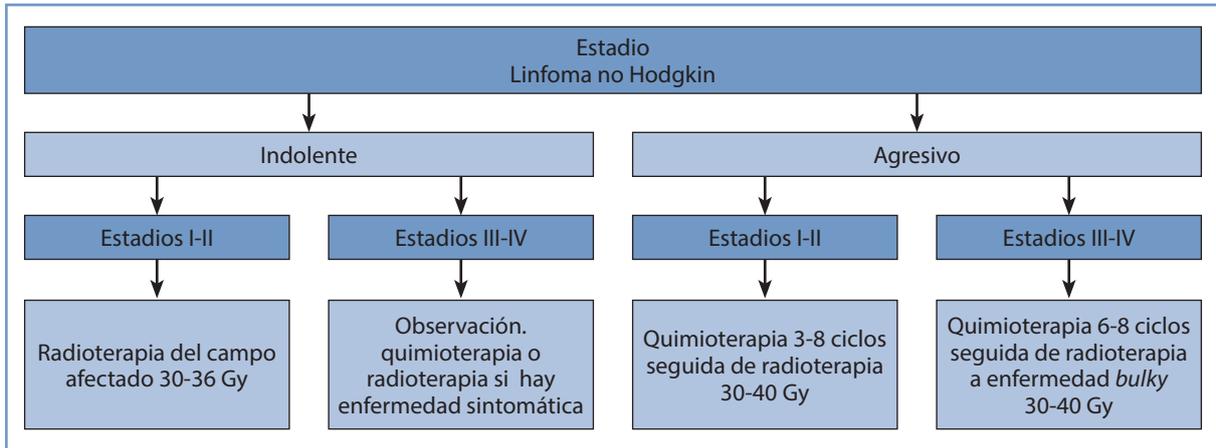


Figura 1. Algoritmo de tratamiento.

Tabla 4. Tratamiento de los linfomas no agresivos (4,5)	
LINFOMA INDOLENTE: linfomas folicular grado 1-2	
Enfermedad limitada: Estadio I/II (no EB)	Enfermedad avanzada: Estadios II (EB)/III/IV
Recomendado	Recomendado
Radioterapia externa del campo afectado, 30-36 Gy	– Paciente asintomático o enfermedad pequeña: observación y tratamiento diferido – Paciente sintomático/EB: 1) Quimioterapia y/o rituximab 2) Radioterapia externa paliativa si: a) Enfermedad localizada quimiorresistente; prevención o tratamiento de síndrome de compresión medular o atrapamiento de raíces nerviosas; síndrome de vena cava superior o neumonía obstructiva; radioterapia preventiva por riesgo de fractura de metástasis óseas, obstrucción venosa de masas abdominales bulky; afectación de áreas sintomáticas como órbita, estomago, etc.; estético en lesiones dérmicas b) Dosis: 20-30 Gy (5-3 Gy por sesión) pueden ser eficaces, e incluso una dosis de 4 Gy
Otras opciones de tratamiento	Otras opciones de tratamiento
Tratamiento combinado: 3-4 ciclos de quimioterapia + radioterapia externa del campo afectado, 30-36 Gy U Observación y tratamiento diferido EB: enfermedad bulky.	Paciente asintomático o enfermedad pequeña: – Ensayos clínicos

Tabla 5. Tratamiento de los linfomas no agresivos (4,5)	
LINFOMAS DE HISTOLOGÍA AGRESIVA	
– Linfomas folicular grado 3 – Linfoma difuso de células grandes-B	
Enfermedad limitada:	Enfermedad avanzada:
Estadio I/II no bulky	Estadio II bulky/III/IV

(continúa en la página siguiente)

Tabla 5. Tratamiento de los linfomas no agresivos (4,5)	
Recomendado	Recomendado
– Estadios I-IE, IPI 0: CHOP 3-4 ± rituximab + radioterapia externa en el campo afectado, 30-36 Gy – Estadios I, IE, II, IIE (no EB), IPI ≥ 1: CHOP 3-4 ± rituximab + radioterapia en el campo afectado, 30-36 Gy – Estadios II-III (EB), IPI cualquiera (se considera enfermedad avanzada): CHOP 8 ciclos	– IPI 0-1: CHOP 6-8 + rituximab – IPI ≥ 2: CHOP 6-8 + rituximab (> 60 años) CHOP 6-8 ± rituximab (< 60 años) – EB: considerar radioterapia externa en el campo afectado, 40-50 Gy tras tratamiento, especialmente si no se alcanza la remisión completa
Otras opciones de tratamiento	Otras opciones de tratamiento
Si no respuesta a quimioterapia: Trasplante de médula ósea o completar 6-8 ciclos de quimioterapia ± radioterapia externa en el campo afectado, 36-40 Gy o ensayo clínico	Ensayos clínicos
CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona; EB: enfermedad <i>bulky</i> ; IPI: Índice Pronóstico Internacional.	

En todos los casos *se repetirán las pruebas alteradas al diagnóstico* después del tercer y sexto ciclos de quimioterapia o al cuarto y octavo ciclos de quimioterapia en el caso de linfoma no Hodgkin de bajo grado.

En pacientes con *patología concomitante grave y sin síntomas secundarios al linfoma* se hará seguimiento.

Radioterapia complementaria en caso de: N > 10 cm, T4 extranodal, recuperación parcial tras quimioterapia con masa que disminuye tras el tercer ciclo y recuperación parcial tras quimioterapia con masa que no disminuye tras el tercero, pero es difícil el abordaje quirúrgico.

En la Tabla 6 se hace un repaso del tratamiento de las recaídas (8).

En cuanto a las técnicas de tratamiento, se exponen en el capítulo de linfomas de Hodgkin.

Tabla 6. Tratamiento de las recaídas (8)		
Linfomas no Hodgkin refractarios, recaídas y respuestas parciales	– Paciente candidato a QAD	– R-GPD 3-6 ciclos QAD
	– Paciente no candidato a QAD	– R-GPD 6-8 ciclos ± – Radioterapia complementaria
Segundas recaídas y siguientes	Tratamiento paliativo individualizado. – R-MINE (como quimioterapia de tercera línea) – Radioinmunoterapia en casos seleccionados (tratamiento con ibritumomab tixetán (Zevalin®) anti-CD20 conjugado con Yttrium-90, o con tositumomab (Bexxar®), anti-CD20 conjugado con I-131/TASPE con ICT)	
ICT, irradiación corporal total; QAD, quimioterapia a altas dosis; R-GPD; R-MINE, mesna, ifosfamida, mitoxantrona y etopósido; TASPE, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.		

IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL

Las indicaciones de la irradiación corporal total (ICT), ya comentadas en apartados anteriores, deben aplicarse en los casos refractarios a quimioterapia. La dosis más usual ha sido de 8 a 10 Gy en una fracción o, más frecuentemente, esquemas con hiperfraccionamiento (2 fracciones al día, 3 días seguidos y con una dosis total de 12 Gy, o 1.320 cGy en 8 fracciones de 165 cGy, 2 veces al día).

Es fundamental mantener la tasa de irradiación por debajo de 25 cGy/min para disminuir la probabilidad de neumonitis, así como mantener la dosis total en el pulmón por debajo de 900 cGy, apantallando los pulmones parcialmente. Del mismo modo, se debe disminuir la dosis en el cristalino por debajo de 500 cGy. La dosimetría debe asegurar una distribución homogénea de la dosis, con una variación entre el 5-10 % máximo, mediante el uso de compensadores.

SEGUIMIENTO

Linfomas indolentes: cada 3 meses durante el primer año, después cada 3-6 meses.

Desde el primer al cuarto año, el seguimiento se realizará cada 3 meses el primer año en linfomas indolentes y el primer y segundo años en agresivos; después, cada 6 meses hasta los 5 años.

Se realizarán una anamnesis y una exploración física, con una analítica general con determinación de los valores de velocidad de sedimentación globular y LDH, radiografía de tórax posteroanterior y lateral y una TC/ecografía abdominopélvica, o TEP-TC, como esté clínicamente indicado. El resto de estudios estará en función de la presentación clínica inicial (en linfomas extranodales) o clínica.

A partir del sexto año se realizará el mismo seguimiento descrito pero anualmente.

LINFOMAS EXTRANODALES

Linfoma del anillo de Waldeyer (9)

Su presentación es frecuente en los linfomas no Hodgkin, recomendándose en los estadios precoces quimioterapia y anticuerpos anti-CD20 (3 ciclos de CHOP [ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona]-rituximab + radioterapia en el campo afectado).

- *Técnica de tratamiento*: el volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) debe incluir al área del anillo de Waldeyer y los ganglios cervicales bilaterales. El tratamiento estándar es con radioterapia conformada tridimensional, pero se pueden emplear técnicas con radioterapia de intensidad modulada (IMRT), según dosimetría, para reducir la dosis a la parótida.
- *Dosis*: 30-36 Gy si hay respuesta completa a la quimioterapia y 40 Gy si la respuesta es parcial. Se recomienda un fraccionamiento de 2 Gy/fracción/5 días/semana.

Linfomas gástricos

Linfomas gástricos tipo MALT

En la Tabla 7 se muestra el tratamiento del linfoma gástrico

Tabla 7. Tratamiento del linfoma gástrico	
Estadio I con <i>Helicobacter pylori</i> demostrado y sin masa exofítica gástrica	Tratamiento antibiótico + omeprazol – Amoxicilina 1 g/12 h × 7 días – Claritromicina 500 mg/12 h × 7 días – Omeprazol 20 mg × 14 días
Estadio I con fallo a antibióticos o <i>H. pylori</i> no demostrado	Tratamiento quirúrgico si no implica gastrectomía total, o bien: CHOP × 6
Resto de situaciones	Se tratarán como los demás linfomas no Hodgkin de bajo grado
CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona.	

Otros linfomas gástricos no MALT (9)

Se tratan como el resto de los linfomas no Hodgkin.

El tratamiento para los estadios precoces del linfoma difuso de células grandes B es la quimioterapia + radioterapia a la totalidad del estómago a dosis de 30 a 36 Gy.

- *Técnica de tratamiento*: el CTV incluye la totalidad del estómago (volumen tumoral macroscópico, GTV) más un margen de volumen blanco de planificación (PTV) de 2 cm al menos, y radioterapia a las áreas ganglionares perigástricas adyacentes, si están afectadas en la TC y/o en la TEP-TC. Los órganos de riesgo que se deben

delimitar son los riñones, la médula espinal, el hígado, el corazón, el esófago y el intestino delgado. Se pueden utilizar técnicas de radioterapia conformada tridimensional o IMRT.

– *Dosis:* 30 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy/día, 5 días a la semana.

Linfomas MALT no gástricos (2,8)

Pueden asentarse en: piel, pulmón, glándulas salivales (incluyendo la parótida), conjuntiva, próstata, ovario, intestino delgado y colon.

En estadios precoces (IE-II), el tratamiento de elección es la radioterapia a dosis de 20-30 Gy, según la localización. Para ciertas presentaciones, como pulmón, piel, tiroides, colon, intestino delgado y mama, el tratamiento de inicio puede ser la cirugía, con intención conservadora si es posible. En estadios avanzados III-IV el tratamiento estándar es quimioterapia + radioterapia.

Linfomas primarios del sistema nervioso central

Se pueden localizar en: cerebro, leptomeninges, médula espinal o en la órbita, debiendo hacer en este último caso el diagnóstico diferencial con el pseudotumor orbitario. Se asocia a la inmunodeficiencia congénita o adquirida.

En la Tabla 8 se ofrece un resumen del tratamiento de los linfomas cerebrales (10); mientras que en la Figura 2 se muestra un ejemplo de la planificación de radioterapia.

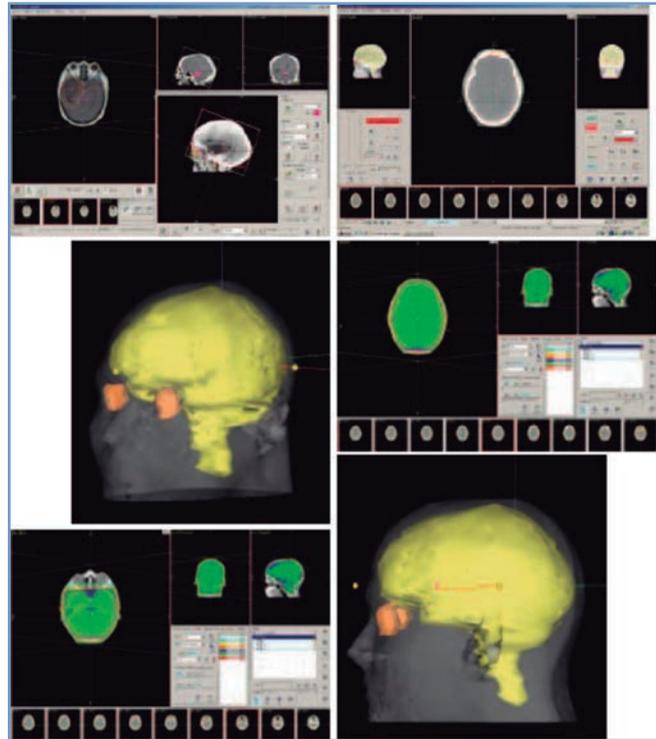


Figura 2. Tratamiento de los linfomas cerebrales (10).

Tabla 8. Tratamiento de los linfomas cerebrales (10)	
ESQUEMA TERAPÉUTICO GENERAL	
Cirugía	Biopsia. La resección extensa no mejora el pronóstico
Esteroides	Deben retirarse hasta después de la biopsia. Hay respuesta clínica en el 90 % de los casos y reducción tumoral en el 40 %, con 10 % de respuesta completa en la RM, aunque suele ser transitoria la respuesta
Tratamiento general (QTβRT)	<p>Quimioterapia basada en altas dosis de metotrexato. ↑ Radioterapia holocraneal</p> <p>Tradicionalmente se recomiendan 40-45 Gy en radioterapia holocraneal, aunque hay una tendencia a reducir la dosis de radioterapia. Así, en las recomendaciones de la NCCN de 2009, se indican dosis de 24-36 Gy en sesiones de 1,8-2 Gy si hay respuesta completa con la quimioterapia; si no es completa, administrar la misma dosis holocraneal, seguida de radioterapia al tumor macroscópico hasta una dosis de 45 Gy</p> <p>En pacientes mayores de 60 años se puede omitir la radioterapia si hay respuesta completa con la quimioterapia, dejando la radioterapia para la recaída, evitando así la toxicidad asociada</p> <p>Si se asocia invasión leptomeningea, se administra quimioterapia intratecal o irradiación de radioterapia holocraneal craneoespinal a dosis de 39,6 Gy con boost de 5,4-10 Gy en áreas de afectación macroscópica. Si se asocia linfoma ocular, se debe tratar el ojo afectado con una dosis de 36 Gy, junto a radioterapia holocraneal hasta 45 Gy</p> <p>Si se trata de un linfoma ocular primario aislado, se irradia el ojo afectado hasta 36 Gy sin asociar radioterapia holocraneal</p>

NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*.

Linfomas cutáneos (2,8,10)

Los linfomas cutáneos primarios más frecuentes son la micosis fungoide y el síndrome de Sézary, que es una variante eritrodérmica de la micosis fungoide asociada a la presencia de células tumorales circulantes en la sangre.

- *Técnica de tratamiento:* el tratamiento es la irradiación cutánea total utilizando electrones de 9 MeV (“baño de electrones”). La técnica más empleada es mediante una distribución de seis o más campos de tratamiento. El CTV es toda la superficie cutánea y se debe colocar protección ocular durante el tratamiento. Si las lesiones están localizadas, se tratan solo las lesiones con electrones de 6-12 MeV (se recomienda el uso de un bolo compensador de 0,5 a 1 cm para las lesiones en placas). El CTV es la lesión (GTV) con un margen de 2 cm.
- *Dosis:* para la ICT de 30-36 Gy a 1,5-2 Gy por fracción, en un periodo de 9 a 10 semanas. Para lesiones localizadas de 20-30 Gy, a 2 Gy/fracción, 5 días a la semana.

Linfomas de órbita

Constituyen una presentación rara de los linfomas no Hodgkin (representan solo el 1 %). Son predominantemente linfomas de tipo MALT. Los linfomas localizados se tratan con radioterapia exclusiva, con excelente control local.

- *Simulación:* paciente en decúbito supino, con sistemas de fijación (máscaras termoplásticas) y cortes de TC para planificación de toda la órbita cada 3 mm. El CTV incluye toda la órbita en pacientes con cualquier afectación intraorbitaria. Para lesiones superficiales sin afectación orbitaria, el CTV se define como el tumor macroscópico con un margen adecuado (1 cm).
- *Técnica de tratamiento:* en lesiones superficiales (conjuntiva o párpado), se emplea un campo anterior de electrones (6-9 MeV) con protección del cristalino. Para el resto de las localizaciones se utilizan fotones de 6 MeV empleando múltiples campos.
- *Dosis:* 25-30 Gy. Se recomienda utilizar un fraccionamiento de 1,5-1,8 Gy/fracción para disminuir la incidencia de retinopatía.

BIBLIOGRAFÍA

1. González San Segundo C, Sabin Domínguez MP, Alves Ferreira FJ, et al. Linfoma no Hodgkin. En: Calvo FA (editores). Oncología radioterápica. Principios, métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010; p. 1108-38.
2. Cigaral C, Rodríguez G, Romero J (editores). Linfomas no Hodgkin. IX Curso de Indicaciones Clínicas de la Oncología Radioterápica. Benasque, España: SEOR; 17-19 junio 2009.
3. Herruzo Cabrera I, Benavides Orgaz M. Linfoma no Hodgkin. En: Protocolos Unidad de Gestión Clínica “Oncología Clínica”. Málaga: Hospital Regional Universitario Carlos Haya; p. 161-7.
4. Chung T, Shiao SL, Schechter NR. Non-Hodgkin's lymphoma. En: Hansen E, Roach III M. Handbook of evidence-based radiation oncology. 2ª ed. New York: Springer Science + Business Media; 2010; p. 583-92.
5. Jang JW, Ng AK. Non-Hodgkin's lymphoma. En: Lu JJ, Brady LW (editores). In decision making in radiation oncology. New York: Springer; 2011; p. 771-810.
6. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Version 3.2012. Non-Hodgkin's Lymphoma.
7. Emmanoui C. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin lymphoma: Historical perspective and current status. J Clin Exp Hematop. 2007; 47: 43-60.
8. González San Segundo C, Sabin Domínguez MP, Alves Ferreira FJ, et al. Linfoma no Hodgkin. En: Calvo FA (editor). Oncología radioterápica. Principios, métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010; p. 1108-38.
9. Domínguez R, Cabeza MA. Linfomas no Hodgkin. En: Samper P. Volúmenes blanco en radioterapia conformada 3D. Madrid: SEOR; 2010.
10. Gómez Codina J, Herruzo Cabrera I. Linfomas primarios del sistema nervioso central. En: Arraez MA, Herruzo I, Acha T, et al. Tumores del SNC en el adulto y en la Infancia. Enfoque multidisciplinar neuro-oncológico. 2ª ed. Madrid: Editorial Aula Médica; 2012.

PLASMOCITOMA Y MIELOMA MÚLTIPLE



I. Herruzo Cabrera, A. Villanueva Álvarez, I. Fortes de la Torre, L. García Jiménez

Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

GENERALIDADES

Los tumores de células plasmáticas son tumores monoclonales provenientes de las células secretoras de inmunoglobulinas, derivados de los linfocitos B. Su etiología es desconocida, aunque se han implicado factores ocupacionales, radioterapia y algunos disolventes.

Su incidencia es baja, 1-2 % de los cánceres diagnosticados en Estados Unidos, pero son el segundo tumor hematológico más frecuente; de ellos, más del 90 % son mielomas múltiples y el 2-10 % plasmocitomas solitarios. El riesgo de padecer estos procesos aumenta entre los familiares del paciente, 1,7 entre los familiares de un paciente con mieloma múltiple y 2,8-2,9 el riesgo de aparición de una gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) o un mieloma múltiple entre familiares de pacientes con un MGUS (1,2).

El desarrollo del mieloma múltiple suele precederse de una fase de MGUS, así como de una fase de mieloma asintomático (*smoldering* mieloma múltiple, SMM) que precede al mieloma clínico.

Los factores que predisponen a la *conversión de MGUS a mieloma* son: nivel alterado de la ratio en sangre de proteínas de cadena ligera, MGUS de tipo no IgG y elevado valor en suero de la proteína M > 15 g/l (3). La presencia de ninguno, unos, dos o tres factores implica una probabilidad del 5, 21, 37 o 50 % de progresión a mieloma múltiple a los 20 años, respectivamente. Otros factores implicados, aunque controvertidos, son el tamaño de la lesión de 5 cm, edad > 40 años, presencia de pico M, localización espinal y persistencia de proteína M después de la radioterapia (1).

Los factores que predisponen a la *conversión de SMM (mieloma asintomático) a mieloma múltiple* son: > 10 % de células plasmáticas en la médula ósea, valor de proteína M en suero > 3 g/dl, y ratio en suero de cadenas ligeras IgG-libre ambiente < 0,125 o > 8. La presencia de uno, dos o tres factores predispone a la transformación en mieloma múltiple en un tiempo medio en años de 10, 5 o 2 años (4).

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos clínicos y los de las exploraciones complementarias más frecuentes incluyen, en el caso del *plasmocitoma solitario*, la afectación ósea, que es típicamente del esqueleto axial, aunque puede afectar a cualquier hueso, y clínica de dolor, compresión de las raíces nerviosas o compresión medular; en los *plasmocitomas solitarios extramedulares* suele debutar como una masa en la vía respiratoria superior. En el *mieloma múltiple* es muy frecuente la aparición de dolor óseo en el 58 % de los pacientes, con alteración radiológica en el 80 % de los casos, principalmente en la columna vertebral o las costillas.

Su diagnóstico requiere la caracterización de pico monoclonal proteico o presencia de células plasmáticas monoclonales.

CLASIFICACIÓN

Estos tumores han sido catalogados siguiendo la clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7.^a edición.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los sistemas de estadificación para el mieloma múltiple (5-8).

La Tabla 2 ofrece una definición del mieloma múltiple (latente y activo).

La supervivencia media en el estadio I es de 62 meses, en el estadio II de 45 meses y en el estadio III de 29 meses (2).

Tabla 1. Sistemas de estadificación para el mieloma múltiple (5-8)

Estadio	Criterios de Durie-Salmon	Criterios Índice Pronóstico Internacional
I.	<p>Todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Valor de hemoglobina > 10 g/dl Valor de calcio en suero normal o ≤ 12 mg/dl *Radiografía ósea, estructura ósea normal o plasmocitoma óseo solitario únicamente *Baja tasa de producción de componente M <ul style="list-style-type: none"> – Valor IgG < 5 g/dl – Valor IgA < 3 g/dl – Proteína de Bence-Jones < 4 g/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> β₂-microglobulina en suero < 3,5 mg/l Albúmina en suero ≥ 3,5 g/dl
II	Ni el estadio I ni el estadio II	Ni el estadio I ni el estadio II
III	<p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Valor de hemoglobina < 8,5 g/dl Valor de calcio en suero > 12 mg/dl *Lesiones osteolíticas avanzadas *Alta tasa de producción de componente M <ul style="list-style-type: none"> – Valor IgG < 7 g/dl – Valor IgA > 5 g/dl – Proteína de Bence-Jones > 12 g/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> β₂-microglobulina en suero ≥ 5,5 mg/l
	<p>Criterios de subclasificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> A: Función renal normal (nivel de creatinina en suero < 2 mg/dl) B: Función renal anormal (nivel de creatinina en suero ≥ 2 mg/dl) 	

Tabla 2. Definición de mieloma múltiple (latente y activo)

Mieloma múltiple latente (asintomático)	Mieloma múltiple activo (sintomático) (Criterios ROTI)
Proteína M en suero ≥ 30 g/l y/o Células plasmáticas clonales de la médula ósea ≥ 10 % Ninguna insuficiencia orgánica ni tisular relacionada (ningún daño de órgano final, incluidas lesiones óseas) ni síntomas	Requiere uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Aumento de calcio (> 11,5 mg/dl) (> 2,65 mmol/l o más) – Insuficiencia renal (creatinina > 2 g/l) (177 mmol/l o más) – Anemia (hemoglobina < 10 g/dl o < 2 g/dl del valor de referencia normal (< 12,5 mmol/l respecto al valor normal)) – Enfermedad ósea (osteolítica u osteopénica) – Otras manifestaciones: infecciones reiteradas, amiloidosis o hiperviscosidad

TRATAMIENTO

Las bases principales de su tratamiento siguen siendo la quimioterapia a alta dosis y el trasplante de médula ósea. De ahí que la primera decisión terapéutica es si el paciente es candidato o no a un trasplante. El mayor impacto en el tratamiento en la última década ha sido la aparición de tres nuevos fármacos: talidomida, lenalidomida y bortezomib. La radioterapia es muy útil en el tratamiento de la enfermedad sintomática ósea y de los plasmocitomas (1,2).

Los criterios internacionales de respuesta o recaída al tratamiento se recogen en la publicación de Durie (2006) (9).

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Técnica de campos afectados (1,2,10)

El volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) es el hueso afectado (volumen tumoral macroscópico, *gross tumor volume*, GTV) + 2-3 cm de margen, guiándose de la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética para la delimitación de la enfermedad paravertebral asociada (5,10).

La respuesta se puede valorar con tomografía por emisión de positrones-TC (TEP-TC) (11). En el caso de plasmocitoma solitario extraóseo, se debe incluir el área de drenaje ganglionar primario.

En el mieloma múltiple, la principal indicación de radioterapia es la paliación y, generalmente, no es necesario incluir, incluso en caso de lesiones óseas sintomáticas, el hueso entero, ya que se debe intentar preservar la mayor parte posible de médula ósea al irradiar los huesos largos o la pelvis, no comprometiéndose por esto el resultado (nivel de evidencia III) (5,10). En el caso de áreas vertebrales, incluir una vértebra por encima y por debajo.

En las localizaciones extramedulares en la región de cabeza y cuello, se debe ofrecer radioterapia radical para evitar la pérdida de función con la cirugía.

Dosis de prescripción

- Plasmocitomas solitarios: 45 Gy, llegando a 50 Gy si la enfermedad es mayor de 5 cm, con fraccionamiento de 1,8-2 Gy.
- Mieloma múltiple: es muy radiosensible, de modo que son útiles dosis muy bajas, 8-10 Gy en la paliación, sin beneficio sobre el control del dolor con dosis mayores; en otras ocasiones, se pueden valorar dosis de 25 Gy en 10 fracciones o 30 Gy en 15 sesiones, según la localización y la extensión del CTV (12), en el dolor incontrolado, o en la prevención de fractura patológica o de compresión medular. Se puede incrementar la dosis a 30-36 Gy en caso de compresión medular con expectativas de vida larga, masa de partes blandas asociada o respuesta incompleta al tratamiento paliativo inicial (nivel de evidencia III) (1,2,5,10).

Se suele utilizar la técnica de radioterapia conformada tridimensional (Figura 1) y, en ocasiones, es útil la técnica de irradiación hemicorporal, de la que hay tres modalidades: hemicorporal superior, media e inferior. Si se administra en ambas mitades, se deben dejar 4 semanas de intervalo para la recuperación hematológica. Hay que proteger los

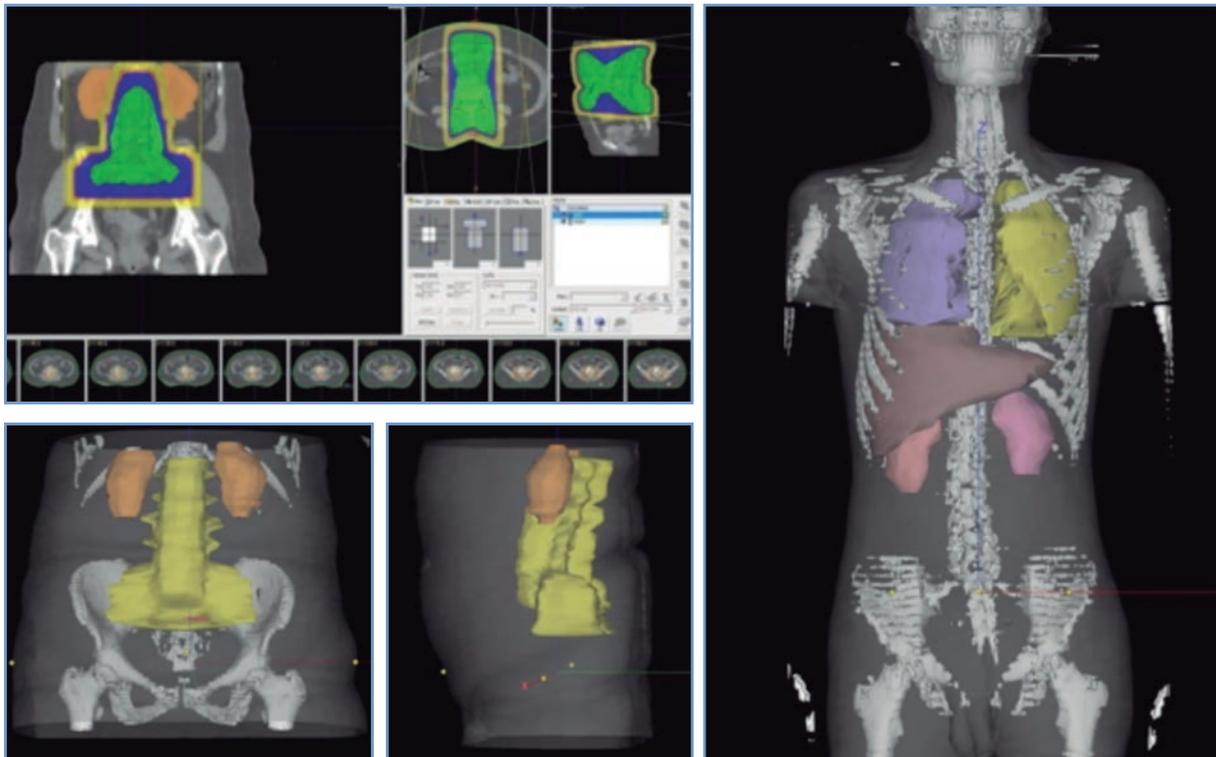


Figura 1. Modalidades de radioterapia para el tratamiento del mieloma (radioterapia en los campos afectados y modalidades de radioterapia hemicorporal).

pulmones (máximo 6 Gy) y las áreas ya irradiadas, según la dosis recibida. La dosis recomendada es 6 Gy (HC superior), 8 Gy (HC inferior y media).

Tabla 3. Algoritmo diagnóstico de la neoplasia de células plasmáticas (2)	
Gammapatía	Criterio
Gammapatía monoclonal de significado indeterminado	Proteína M en suero < 30 g/l Células plasmáticas monoclonales en MO < 10 % y bajo nivel de infiltración de células plasmáticas en la biopsia Sin evidencia de otras enfermedades proliferativas de células B No ROTI (criterios de mieloma activo)
Mieloma asintomático	Proteína M en suero > 30 g/l y/o Células plasmáticas monoclonales en MO ≥ 10 % No ROTI (criterios de mieloma activo)
Mieloma sintomático	Proteína M en suero u orina Presencia de células plasmáticas (clonales) en MO* o plasmocitoma ROTI presente, aunque el paciente pueda estar asintomático
Mieloma múltiple no secretor	No proteína M en suero u orina en inmunoanálisis Presencia de células plasmáticas (clonales) en MO ≥ 10 % o plasmocitoma ROTI presente, aunque el paciente pueda estar asintomático
Plasmocitoma solitario óseo	No proteína M en suero u orina** Área única de destrucción ósea debido a células plasmáticas monoclonales Estudio de médula ósea no consistente con mieloma múltiple Mapa óseo normal (y en la resonancia magnética de columna y pelvis, si se ha realizado) No ROTI presente, salvo la lesión ósea solitaria
Plasmocitoma extramedular	No proteína M en suero u orina** Tumor extramedular de células plasmáticas monoclonales Estudio de M O normal Mapa óseo normal No ROTI

*Si se realiza citometría de flujo, la mayoría de las células plasmáticas (> 90 %) mostrarían fenotipo neoplásico.
**Puede estar presente frecuentemente Un componente M pequeño (nivel de IgG en suero < 3,5 g/dl; IgA en suero < 2 g/dl; cadenas monoclonales kappa o lambda en orina < 1 g/24 h).
ROTI: criterios de mieloma activo (ver antes).

Tabla 4. Resumen del tratamiento por estadios y enfermedad (1,2)	
Estadio	Tratamiento recomendado
I o <i>smoldering</i> mieloma múltiple sistémico	Observación
Plasmocitoma solitario óseo	Radioterapia en el campo afectado (≥ 45 Gy). Control local del 90 %, MS de 10 años, 70 % progresan a mieloma múltiple
Plasmocitoma solitario extraóseo	Radioterapia en los campos afectados (≥ 45 Gy) exclusiva, cirugía exclusiva o cirugía + radioterapia. Control local del 90 %, MS > 10 años, el 30 % progresan a mieloma múltiple
<i>Smoldering</i> mieloma múltiple	Observar en intervalos de 3 meses (evidencia tipo I) o incluir en ensayos clínicos
Mieloma múltiple sintomático	Terapia de mieloma + bifosfonatos + tratamiento coadyuvante que precise
Respuesta después del tratamiento primario	Autotrasplante de células madre (evidencia tipo I) o alotrasplante de células madre en ensayos clínicos o continuar el tratamiento del mieloma múltiple hasta obtener mejor respuesta

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE (1,2)

Las complicaciones son las derivadas del área donde asienta la tumoración, provenientes de la afectación del tejido normal comprendido dentro del área de irradiación (véanse los capítulos anteriores de linfomas).

Entre ellas cabe citar: mielosupresión (es la toxicidad más frecuente, de ahí que haya que intentar conseguir irradiar el mínimo volumen de médula ósea), hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal, infecciones y lesiones esqueléticas.

Tratamiento coadyuvante en la enfermedad ósea (1,2)

- Bifosfonatos (evidencia tipo I), si el paciente recibe tratamiento primario para el mieloma. Vigilar la función renal y la posibilidad de osteonecrosis de mandíbula.
- Radioterapia: dosis bajas (10-30 Gy) para la paliación del dolor incontrolable, en fracturas patológicas o compresión medular inminentes; siempre se debe administrar en los campos afectados para no comprometer la posibilidad de recogida de *stem cell* o de tratamientos futuros.
- Valorar medidas ortopédicas y prevenir o tratar la hipercalcemia o el síndrome de hiperviscosidad.

SEGUIMIENTO (1,2,5,10).

Mieloma múltiple y *smoldering* mieloma múltiple (mieloma asintomático)

- Proteinograma e inmunolectroforesis, proteína M, cada 3 meses.
- Hemograma, bioquímica básica con función renal y hepática, Ca⁺⁺, β₂-microglobulinas.
- Mapa óseo anualmente o ante síntomas y biopsias M O según la evolución.
- TC/RM cada 6 meses durante uno año y posteriormente según la evolución.

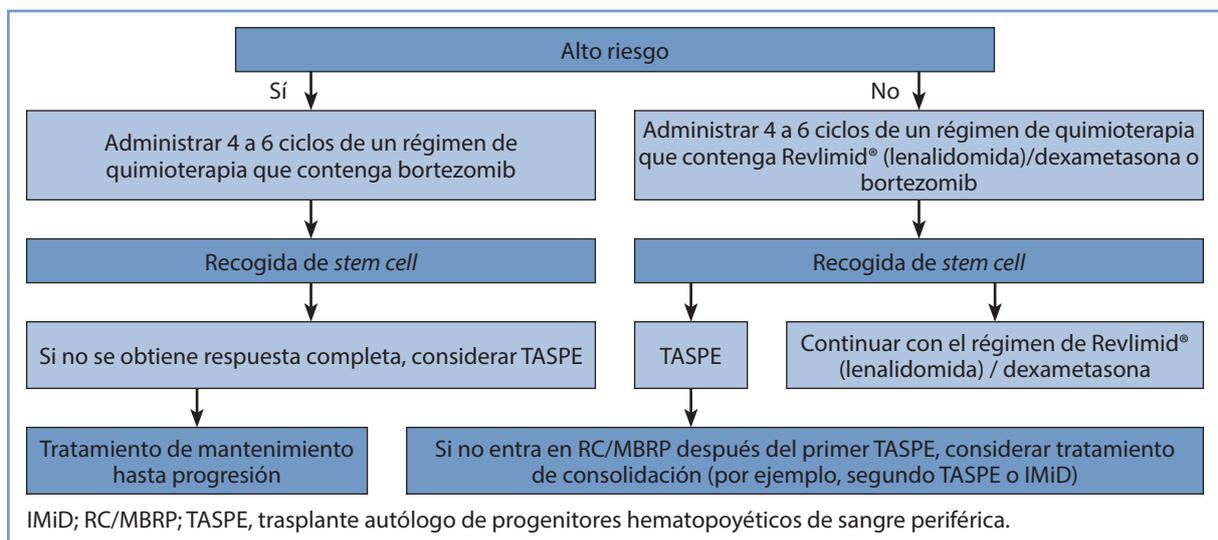
Plasmocitoma óseo

- Igual que anteriormente, pero añadiendo la medida de la paraproteína cada 3-6 meses.

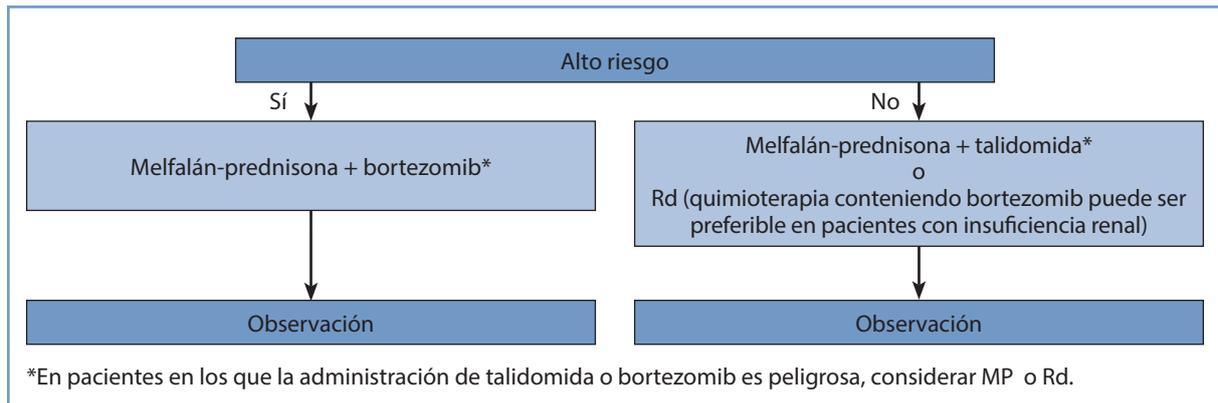
Plasmocitoma solitario extraóseo

- Paraproteína cada 3 meses durante un año y posteriormente anualmente.

RESUMEN: ALGORITMOS DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO (9)



Algoritmo de tratamiento de pacientes diagnosticados de novo elegibles para trasplante (2).



Algoritmo de tratamiento de pacientes diagnosticados de novo inelegibles para trasplante (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bui TT, Mishra K, Roach III M. Multiple myeloma and plasmacytoma. En: Hansen E, Roach III M. Handbook of evidence-based radiation oncology. 2.^a ed. New York: Springer Science + Business Media; 2010; p. 559-606.
2. Chng WJ, Tham IWK. Multiple myeloma and plasmacytoma. En: Lu JJ, Brady LW (editores). In decision making in radiation oncology. New York: Springer; 2011; p. 811-32.
3. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in MGUS of indeterminate significance. Blood. 2005; 106: 812-7.
4. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood. 2008; 111: 785-9.
5. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Versión 1.2012. Mieloma Múltiple.
6. Durie BGM, Salmon SM. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer. 1975; 36: 842-54.
7. Greipp P, Miquel SJ, Durie B. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005; 23: 3412-20.
8. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of MGUS, MM and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003; 121: 749-57.
9. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006; 20: 1467-73.
10. Chng WJ, Lu JJ. Multiple myeloma and plasmacytoma. En: Lu JJ, Brady LW (editores). In radiation oncology. An evidence-based approach. New York: Springer; 2008; p. 429-44.
11. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, Ryan G, Seymour JF, Prince HM, et al. Impact of (18)F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography before and after definitive radiation therapy in patients with apparently solitary plasmacytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 74: 740-6.
12. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Dinçbas FO, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: A multicenter rare cancer network study of 258 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64: 210-7.



MAMA



INTRODUCCIÓN



M. Algara López

*Institut d'Oncologia Radioterápica
Parc de Salut MAR- Universitat Pompeu Fabra. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer española, con una incidencia de 19,5 casos/100.000 mujeres/año. Sin embargo, la mortalidad por cáncer de mama en España presenta la tasa más baja de toda la Unión Europea (11,7/100.000) (1), y la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de cáncer de mama en España es superior al 75 % de todos los casos.

La radioterapia es un pilar básico del tratamiento del cáncer de mama; aproximadamente 8 de cada 10 pacientes con este tipo de tumor se tratan en algún momento con radiaciones ionizantes. La radioterapia debe ajustarse a las características de cada tumor, así como al tipo de cirugía realizada. Es fundamental para el oncólogo radioterápico conocer todas las opciones y alternativas que ofrece la radioterapia para el tratamiento de los diferentes estadios del cáncer de mama.

Clasificación y estadificación del cáncer de mama (según el *American Joint on Cancer Committee, AJCC, 7.ª edición*)

Tumor primario

Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS)
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (CLIS)
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión

T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos, T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Clinico

Nx	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, se extirpó previamente)
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos
N1	Metástasis en grado ipsilateral móvil I, II a ganglio linfático axilar o axilares
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II a ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados. 0 Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras
N2b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II 0 Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II 0 Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es)

Patológico

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico)
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos <i>Nota:</i> las CTA se definen como pequeños grumos de células $\leq 0,2$ mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de < 200 células en una sección histológica cruzada única. Las CTA se pueden localizar mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHC. Los nódulos que solo contienen CTA se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados.
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) $\leq 0,2$ mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo CTA)
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC
pN1	Micrometástasis 0 Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares 0

	Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1mi	Micrometástasis (> 0,2 mm o > 200 células pero ninguna > 2 mm)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis > 2 mm
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares 0
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral > 2 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares 0
	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar) 0
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en <i>presencia</i> de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II 0
	Metástasis en > 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica 0
pN3a	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral > 2 mm) 0
pN3b	Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III) Metástasis en > 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectados clínicamente en <i>presencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar de ≥ 1 ganglio linfático axilar positivo 0
pN3c	Metástasis en > 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares

Postratamiento ypN

– Postratamiento yp “N” se deberían evaluar como métodos clínicos (pretratamiento) “N” arriba. El modificador “sn” solo se usa si se realizó una evaluación de un ganglio linfático después del tratamiento. Se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA.

– Se usará la clasificación X (ypNX) si no se llevó a cabo el postratamiento yp SN o DGA.

– N las categorías son las mismas que se usan para la pN.

M0 No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia

cM0(i+) No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤ 0,2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis

Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II A	T1 N0 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0

Estadio II B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio III A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Estadio III B	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Estadio III C	Cualquier T, N3 M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

M1 Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene > 0,2 mm

Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadio II B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio III A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Estadio III B	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Estadio III C	Cualquier T, N3 M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

BIBLIOGRAFÍA

1. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1044-52.

CARCINOMA *IN SITU* DE MAMA



F. J. Martínez Arcelus¹, J. Salinas Ramos², J. A. Carceller Vidal³

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena (Murcia)

³Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Arnau Vilanova. Lleida

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* de mama (CDIS) es un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por una proliferación clonal de células epiteliales malignas, confinadas dentro de la luz de los conductos, sin evidencia de afectación estromal. Actualmente representa el 20-25 % de todos los nuevos diagnósticos.

La supervivencia, tanto con mastectomía como con cirugía conservadora y radioterapia, supera en la mayoría de los casos el 95 %. La mastectomía simple o ahoradora de piel es el tratamiento de elección para tumores extensos, multicéntricos, márgenes inadecuados tras CC, contraindicación de radioterapia o deseo expreso de la paciente. La tasa global de recaída anual es del 2-4 %, con un riesgo entre 4 y 12 veces mayor de desarrollar cáncer invasivo y una tasa de recaída global a los 5 años del 16 %, reducida a la mitad con la adición de radioterapia. Además, la mitad de las recaídas lo serán en forma de cáncer invasivo.

En el CDIS, por definición, no existirá afectación ganglionar axilar. Sin embargo, el estudio selectivo del ganglio centinela puede considerarse en casos seleccionados: CDIS extenso de alto grado que requiera mastectomía, con sospecha de microinvasión o con componente comedonecrosis, por el riesgo de asociar componente de microinfiltración tumoral.

Varios factores se han relacionado con una mayor probabilidad de recaída. Entre los factores histológicos cabe citar: el tamaño, el subtipo comedonecrosis y el alto grado nuclear (este, a su vez, en relación con tumores Her-2 positivos y receptores de estrógenos negativos).

Los dos factores con una asociación más estrecha con el riesgo de recaída son el margen y la edad. Dunne (1), en un metaanálisis de 4.660 pacientes en 2009, estableció como margen de seguridad 2 mm. Un reciente metaanálisis, que recogió datos sobre 7.097 mujeres, describe como factores de riesgo el componente comedo, multifocalidad, tamaño, grado y, como factor más importante, el margen (2). En un metaanálisis previo, que consideró 5 estudios aleatorizados y 36 estudios retrospectivos, publicado en el 2011, el margen, el grado, el tamaño, la multifocalidad, la presentación clínica, el comedo y RE/RP y Her-2 se relacionaron con un riesgo mayor de recaída, aunque estos dos últimos factores sin significación estadística (3). Si la reescisión no es técnicamente posible, se puede administrar radioterapia con un riesgo de recaída ligeramente mayor, estimado en el 5-7 %.

RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA

Se han publicado hasta la fecha cuatro grandes estudios aleatorizados con más de 4.000 pacientes (Tabla 1). Todos ellos demostraron beneficio con la radioterapia tras cirugía conservadora en todos los subgrupos de pacientes. El objetivo primero en los cuatro ensayos era la recaída local y no la supervivencia. La posibilidad de detectar una ganancia en supervivencia con ese número de pacientes carecía de potencia estadística suficiente, y estaba limitada,

	N.º	Seguimiento (años)	Márgenes libres	Boost	Recaídas	Supervivencia global
NSABP B-17 – Radioterapia – No radioterapia	818	17,25	78 %	9 %	19,8 % 35 %	87 86
EORTC 10853 – Radioterapia – No radioterapia	1.010	10,5	83 %	5 %	15 % 26 %	95 95
SweDCIS – Radioterapia – No radioterapia	1.067	8,4	80 %	No recomendado	12,1 % 27,1 %	92 90
UK/ANZ DCIS – Radioterapia – No radioterapia	130	12,7	100 %	No recomendado	7,1 % 19,4 %	96,2 97,9

además, por el escaso número de recaídas en forma de cáncer invasivo (la mitad del total). El metaanálisis de cáncer invasivo así lo demostró, con un número mayor de pacientes (más de 10.000).

Sobredosificación del lecho tumoral

El papel del *boost* en el CDIS es controvertido debido a la escasez de trabajos publicados hasta la fecha. Tan solo cinco estudios retrospectivos han analizado el papel del *boost* en el CDIS (Tabla 2), con resultados dispares.

Actualmente hay dos ensayos en marcha que permitirán confirmar estos datos: el ensayo BIG 3-07 (*A Randomised Phase III Study of Radiation Doses and Fractionation Schedules for Ductal Carcinoma In Situ [DCIS] of the Breast*), que tiene previsto comparar la radioterapia frente a un *boost* de 16 Gy, y el estudio multicéntrico BONBIS (*OT2-06-01: A Phase III Randomized Multicentric French Study To Evaluate the Impact of a Localized 16-Gy Boost after Conservative Surgery and a 50-Gy Whole-Breast Irradiation in Breast Ductal Carcinoma In Situ*), ambos actualmente en fase de reclutamiento.

	N.º	Edad media (años)	Márgenes positivos	Seguimiento (meses)	Recaída local
Omlin – <i>Boost</i> – No <i>boost</i>	150 166	41*	7 4	72	14 % 28 %
Julian – <i>Boost</i> – No <i>boost</i>	692 877	53	21 15	168	13,8 % 14,3 %
Wong – <i>Boost</i> – No <i>boost</i>	79 121	58	5 0,8	46	0 % 6 %
Monteau – <i>Boost</i> – No <i>boost</i>	147 55	53	50 74	89	9,3 % 9,6 %
Wai – <i>Boost</i> – No <i>boost</i>	144 338	56 55	29 12	112	9 6

Todas las pacientes tenían menos de 45 años de edad.

Hipofraccionamiento en el carcinoma ductal *in situ* de mama

La mayoría de los ensayos han utilizado fraccionamientos convencionales. Varios estudios retrospectivos de hipofraccionamiento no encontraron diferencias significativas.

Irradiación parcial de la mama

Varios estudios han demostrado tasas aceptables de control local empleando irradiación parcial en el CDIS. Sin embargo, actualmente están en marcha los estudios fase III del GEC-ESTRO y el NSABP B-39/RTOG 0413, que establecerán la utilidad de esta técnica en el carcinoma intraductal.

Terapia endocrina

La terapia hormonal con tamoxifeno constituye el principal tratamiento sistémico para el CDIS.

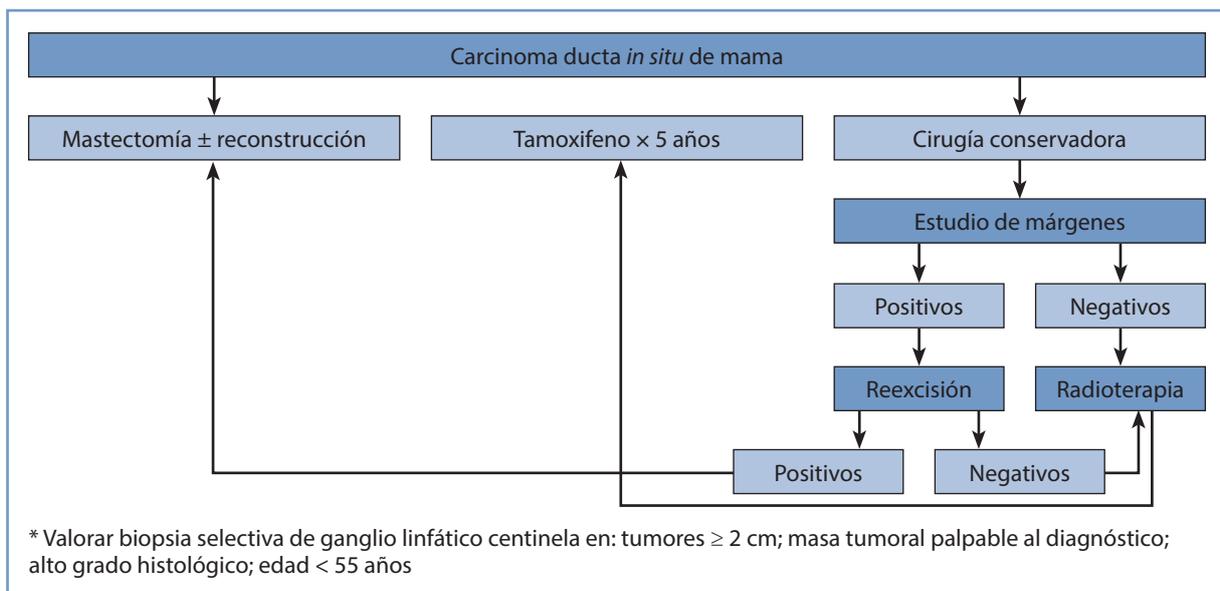
En el metaanálisis publicado de ensayos que estudiaban el efecto del tamoxifeno en el CDIS, se observó que el tamoxifeno solo redujo el riesgo de recaída invasiva ipsilateral y de recaída de CDIS contralateral, sin modificación de la mortalidad, tanto para cáncer de mama específico como por otras causas.

Actualmente existen dos ensayos en marcha para determinar la superioridad de los inhibidores de la aromatasa frente al tamoxifeno (NSABP B-35, IBIS II).

Marcadores moleculares

El perfil biológico (luminal A y B, triple negativo y basal) que se relaciona con el pronóstico en el cáncer invasivo podría ser válido también para el CDIS. Recientemente se ha establecido la validación del Oncotype Dx en el CDIS a partir de las muestras de las pacientes del ensayo ECOG E-5194, analizando el riesgo de recaída mediante técnica de RT-PCR, analizando un total de 21 genes. En el futuro, el estudio de factores moleculares junto al perfil genético probablemente pueda ser un factor decisivo de cara a diseñar estrategias personalizadas en el tratamiento del CDIS.

ALGORITMO TERAPÉUTICO



Algoritmo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma *in situ*: Ten-years results of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3381-7.
2. Clark SE, Warwick J, Carpenter R, Bowen RL, Duffy SW, Jones JL. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. *Br J Cancer*. 2011; 104: 120-7.
3. Constantine C, Parhar P, Lymberis S, Fenton-Kerimian M, Han SC, Rosenstein BS, et al. Feasibility of accelerated whole-breast radiation in the treatment of patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Clin Breast Cancer*. 2008; 8: 269-74.
4. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma *in situ*: Long term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 21-9.
5. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1615-20.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010; 41: 162-77.
7. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Postoperative radiotherapy for ductal carcinoma *in situ* of the breast (review). *Cochrane Database of systematic reviews* 2009; 1: CD000563.
8. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1247-52.
9. Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal carcinoma *in situ*: Recent advances and future prospects. *Int J Surgical Oncol*. 2012; 347-85.
10. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournier P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma *in situ*: A multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol*. 2006; 7: 652-6.
11. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JL, Wynveen CA, Brogi E, Patil S, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3762-9.
12. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103: 478-88.
13. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma *in situ*: A guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma *in situ*. *J Am Coll Surg*. 2005; 200: 516-26.

CÁNCER DE MAMA PRECOZ



M. Arenas Prat¹, M. D. De las Peñas Cabrera², F. Moreno Sala³

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Barcelona

²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles

³Servicio de Oncología Radioterápica. Instituto Catalán de Oncología. Hospital Duran i Reynals. Barcelona

TRATAMIENTO ESTÁNDAR

El tratamiento estándar en el cáncer de mama tras una cirugía conservadora y estudio axilar (biopsia selectiva del ganglio centinela, linfadenectomía axilar) es la irradiación de la mama restante, asociada o no a la administración de quimioterapia y/o hormonoterapia y/o nuevas dianas terapéuticas en función de los factores pronósticos de la paciente (Tabla 1). La radioterapia adyuvante ha demostrado reducir las tasas de recidiva local, con un beneficio del 19 %, aumentar la supervivencia global y causa específica a los 15 años, con un beneficio del 5,4 %; por ello, se recomienda en todas las pacientes. Se considera contraindicación absoluta el embarazo y contraindicaciones relativas la irradiación previa y las enfermedades autoinmunitarias o del colágeno.

Tabla 1. Indicaciones, dosis y fraccionamiento para la radioterapia tras cirugía conservadora
Radioterapia tras cirugía conservadora
En pacientes con tumores infiltrantes extirpados con márgenes libres, se ofrecerá siempre radioterapia adyuvante. Se discutirá con cada paciente la modalidad de tratamiento (irradiación de toda la mama, irradiación parcial, sobreimpresión del lecho tumoral)
En pacientes con tumores <i>in situ</i> se valorará con cada paciente los riesgos y beneficios de administrar radioterapia, así como la técnica de tratamiento más adecuada
Dosis y fraccionamiento
Los esquemas de 50 Gy en 25 fracciones o de 40,05 Gy en 15 fracciones se consideran estándar para la radioterapia del cáncer de mama tras cirugía conservadora o mastectomía
Esquemas de radioterapia
– Mama y áreas ganglionares: 50 Gy (25 x 2 Gy); 40,05 Gy (15 x 2,67 Gy) – Sobreimpresión lecho tumoral: 16 Gy (8 x 2 Gy); 13,5 Gy (5 x 2,67 Gy); 10 Gy HDR (2 x 5 Gy HDR); sobreimpresión concomitante: 15 x 3,2 Gy
HDR; alta tasa de dosis.

De no administrarse quimioterapia adyuvante, la radioterapia se podrá iniciar a partir de los 15 días de la cirugía, y se recomienda antes de 2 meses. En caso de administración de tratamiento sistémico, dependerá del tipo de esquema. Si son esquemas con antraciclinas o taxanos, se iniciará entre las 2-6 semanas del último ciclo; cuando se administran esquemas con trastuzumab, se podrá realizar de forma concomitante (minimizando el volumen cardiaco a incluir en el tratamiento radioterápico); en caso de bevacizumab y lapatinib, todavía no se han publicado estudios que valoren su eficacia y tolerabilidad en concomitancia. Los estudios retrospectivos publicados no refieren aumento

de la toxicidad (Tabla 2). Cuando se administra hormonoterapia (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa) se podrá hacer simultáneamente.

Tabla 2. Pacientes candidatas para irradiación parcial mamaria según GEC-ESTRO y ASTRO fuera de ensayos clínicos		
	GEC-ESTRO	ASTRO
Factores	Criterios	Criterios
Edad	50 años	≥ 60 años
Histología	Carcinoma ductal infiltrante, mucinoso, coloide, tubular o medular	Carcinoma ductal infiltrante, mucinoso, coloide, tubular o medular
Cáncer lobulillar <i>in situ</i>	Permitido	Permitido
Cáncer ductal <i>in situ</i>	Ausente	Ausente
Grado	1-3	1-3
Tamaño T	pT1-2 ≤ 30 mm	pT1 ≤ 20 mm
N	pN0	pN0
Márgenes	Negativos ≥ 2 mm	Negativos ≥ 2 mm
Multicentricidad	Unicéntrico	Unicéntrico
Multifocalidad	Unifocal	Unifocal
Componente intraductal extenso	Ausente	Ausente
Invasión linfovascular	Ausente	Ausente
Receptores hormonales	±	+
Quimioterapia neoadyuvante	NO	NO
Mutación BRCA 1/2	No especificado	Ausente

Papel del *boost* o sobreimpresión del lecho operatorio

La sobreimpresión del lecho tumoral disminuye el riesgo de recidiva local, con un beneficio en todos los grupos de edad, pero no tiene impacto en la supervivencia. En enfermas mayores (más de 70 años) se recomienda el *boost* cuando existe más de un factor de riesgo. En caso de márgenes afectados, valorar la rescisión y si no se realiza, se aconseja administrar un complemento de 20 Gy.

ESQUEMAS DE HIPOFRACCIONAMIENTO

El esquema convencional de tratamiento se basa en la administración de 1,8-2 Gy por fracción y día, 5 días por semana, hasta una dosis total de 46-50 Gy, durante 5-6 semanas. Se han utilizado otros esquemas de tratamiento más cortos para evitar listas de espera, así como para mejorar la calidad de vida de las pacientes, acortando el tiempo total de tratamiento pensando especialmente en las pacientes mayores y las que viven lejos de la Unidad de Radioterapia.

TÉCNICA Y PLANIFICACIÓN RADIOTERÁPICA (Figura 1)

Definición de los volúmenes: mama, áreas ganglionares (axila, infra-supraclavicular, mamaria interna)

En la tomografía computarizada (TC) de planificación se delimitarán los volúmenes que se van a irradiar, siendo de gran utilidad las referencias y límites anatómicos externos, con marcas radioopacas (línea media esternal, límites superior, externo e inferior de la glándula mamaria).

El volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV) debe incluir, según sean los límites anatómicos y los resultados anatomopatológicos, las áreas tumorales en el caso de que existan, delimitadas clínicamente y por



Figura 1. Técnica y planificación radioterápica.

referencias clínicas y de imagen disponibles previas a la cirugía (mamografía, ecografía, resonancia magnética), las señaladas por el cirujano (clips quirúrgicos metálicos) o las obtenidas mediante la TC de planificación o ecografía. El CTV del área de sobreimpresión debe incluir el tumor residual si hay persistencia, el seroma postquirúrgico y los clips quirúrgicos, en caso de existir, con márgenes de 5-10 mm.

El CTV de áreas ganglionares debe incluir, según sean los límites anatómicos, toda el área correspondiente.

El volumen blanco de planificación (*planning target volumen*, PTV) debe incluir el CTV más las incertidumbres definidas internacionalmente y las propias del centro de radioterapia, con márgenes de 5 a 10 mm.

Órganos de riesgo

Según las circunstancias, se consideran órganos de riesgo los siguientes: mama contralateral, pulmón, corazón, plexo braquial, tiroides, médula, cabeza humeral y costillas.

En función del volumen que recibe una determinada dosis en Gy y el porcentaje del volumen total de tejido irradiado, se establecen unos límites de dosis (38 Gy). Las dosis de tolerancia recomendadas en algunos órganos de riesgo son: corazón V45 < 30 %, V50 < 20 %; pulmones: ambos pulmones V20 < 35 %, pulmón ipsilateral V20 < 25 %; mama contralateral: máximo 5 Gy.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011; 22: 12-24.
2. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 Trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3259-65.
3. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 331-41.
4. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008; 29: 371: 1098-107.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effects of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10.801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378: 1707-16.
6. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: Pathological findings from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol*. 1992; 8: 161-6.
7. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al; GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curie Therapy-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010; 94: 264-73.
8. Ruo Redda MG, Verna R, Guarneri A, Sannazzari GL. Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. *Cancer Treat Rev*. 2002; 28: 5-10.

9. Sanz X, Algara M, Foro P, et al. Radioterapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama Rev Senologia Patol Mam. 2008; 21: 145-50.
10. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial. Ann Oncol. 2001; 12: 997-1003.
11. Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast cancer: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. Cancer. 2000; 88: 2260-6.
12. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2010; 362: 513-20.

CARCINOMA DE MAMA AVANZADO



C. De la Fuente Alonso¹, A. Montero Luis²

Servicio de Oncología Radioterápica

¹*Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid*

²*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

RADIOTERAPIA TRAS MASTECTOMÍA EN CÁNCER DE MAMA

Su objetivo es disminuir la incidencia de recidivas locales y, con ello, conseguir un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global. Tras una recurrencia de la enfermedad, aproximadamente el 40 % de las pacientes desarrollará una enfermedad progresiva, y del 30 % al 60 % de las pacientes morirán por enfermedad metastásica dentro de los 5 años siguientes a la recurrencia. La radioterapia postoperatoria es capaz, en determinados casos, de reducir significativamente este riesgo, mientras que no existen evidencias de que la quimioterapia adyuvante disminuya la recidiva locorregional, especialmente en aquellas pacientes consideradas como de alto riesgo.

La radioterapia postmastectomía ha demostrado una disminución importante de la recidiva en la pared costal en múltiples estudios clínicos e incluso un aumento de la supervivencia en varios metaanálisis. Así, en pacientes de riesgo, la incidencia de recidivas en la fosa supraclavicular desciende del 29 % al 5 %, y en la pared costal, a menos del 10 %. La administración de radioterapia debe establecerse en función de que el riesgo de recidiva local sea mayor del 20 %, de acuerdo con las recomendaciones de sociedades internacionales (*American Society for Radiation Oncology, ASTRO*) y de las guías clínicas existentes (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN*), que recomiendan la irradiación postmastectomía para pacientes con afectación de cuatro o más ganglios linfáticos, en tumores mayores de 5 cm, cualquiera que sea el estado ganglionar, así como en pacientes con tumores en estadio III operables.

Actualmente, existe un amplio debate en la comunidad de oncólogos radioterápicos acerca de la indicación de radioterapia postmastectomía en pacientes pN1 (1-3 ganglios afectados por tumor). Algunos grupos recomiendan la irradiación rutinaria postmastectomía en este subgrupo de pacientes (1-3 ganglios afectados), si bien, y al no existir una evidencia de nivel I, parece más sensato individualizar el tratamiento en función de los factores de riesgo (Figura 1).

Los factores de riesgo para la recidiva local tras una mastectomía son:

- *Presencia de ganglios axilares afectados*: es el factor de riesgo más importante, no solo de recidiva locorregional, sino sistémica. Se estima que en pN0 el porcentaje de recidivas locales se sitúa en torno al 6,5 %. Con 1-3 ganglios positivos (pN1) el promedio se eleva al 12-15 %; entre 4-7 (pN2) el riesgo sube al 30 %, y con más de 7 ganglios involucrados (pN3) alcanza más del 40 % de recidivas locales.
- *Tamaño tumoral*: el tamaño del tumor primario también predice la recidiva locorregional, siendo esta del 7, 16 y 30 % para tumores T1, T2 y T3, respectivamente.
- *Tumores localmente avanzados al diagnóstico*: las pacientes que se presentan con ulceraciones y edema cutáneo, linfadenopatía axilar superior a 2,5 cm, ganglios fijos a la pared, o tumor primario con afectación de la pared torácica, se asocian a un riesgo de recidiva local del 30-40 %. Del mismo modo, si tras la cirugía existe infiltración de la fascia del músculo pectoral, invasión de linfáticos dérmicos o márgenes positivos, el riesgo de recidiva local aumenta considerablemente.

PROPUESTA DE IRRADIACIÓN TRAS MASTECTOMÍA EN EL CÁNCER DE MAMA (Figura 1)

RADIOTERAPIA TRAS QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN ESTADIOS INICIALES DEL CÁNCER DE MAMA

El empleo de quimioterapia preoperatoria es cada vez más frecuente en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. La justificación para su uso se fundamenta en:

- Facilita la cirugía en tumores localmente avanzados (estadio III).
- Aumenta la tasa de cirugía conservadora, disminuyendo la necesidad de mastectomía en estadios I y II.
- Permite la evaluación *in vivo* de la respuesta del tumor a la quimioterapia.
- Elimina posibles focos de micrometástasis a distancia.

Los datos existentes en la actualidad con la utilización creciente de la quimioterapia preoperatoria concluyen que aproximadamente el 30-50 % de las pacientes con tumores localmente avanzados, tratadas con esta intención, evitan la mastectomía, aunque algo menos del 5 % de las pacientes progresan durante el tratamiento.

Un aspecto relevante de la irradiación tras quimioterapia neoadyuvante es la adecuada estadificación *N*. Actualmente, existen dos alternativas a este respecto: por un lado, proceder a una estadificación meramente clínica mediante una cuidadosa exploración física y/o ecográfica, pudiendo ampliar la rentabilidad de la misma realizando punción-aspiración con aguja fina de los ganglios sospechosos. Otra alternativa es la realización de una biopsia selectiva de ganglios centinelas previamente a la quimioterapia, como aconsejan las Guías Clínicas de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (Lyman y cols., 2005). Numerosos estudios han demostrado que la realización de una biopsia selectiva de ganglios centinelas tras quimioterapia se asocia con una menor posibilidad de identificación de ganglios centinelas y con una mayor tasa de falsos negativos.

Aunque aún no existen estudios aleatorizados que analicen el papel de la radioterapia tras la quimioterapia preoperatoria, las recomendaciones de las Guías Clínicas internacionales son realizar la radioterapia de acuerdo con la estadificación prequimioterapia del tumor (Tabla 1).

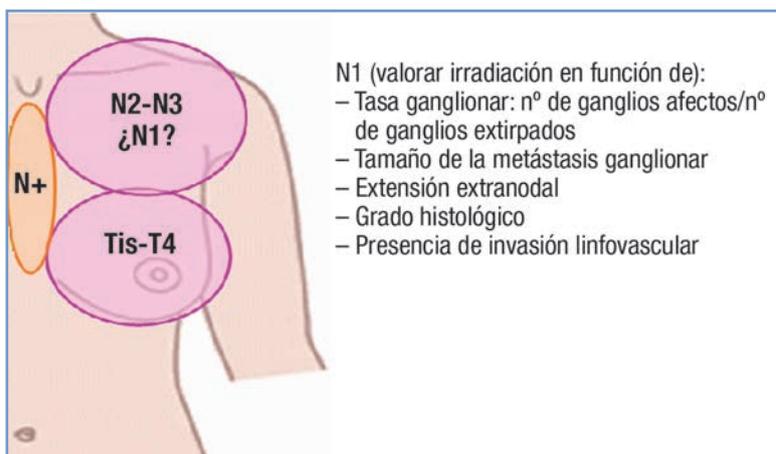


Figura 1. Técnica y planificación radioterápica.

	Afectación axila pre-QT		Afectación axila post-QT	Radioterapia postoperatoria		
	<i>Clínico</i>	<i>Patológico</i>	<i>Linfadenectomía</i>	<i>Pared torácica</i>	<i>Mama</i>	<i>Áreas ganglionares</i>
T1N0	–	NE	–	Individualizar	✓	Individualizar
	–	NE	+	✓	✓	✓
	–	–	–	✗	✓	✗
T1N1	+	NE	+/-	✓	✓	✓
	+	+	+/-	✓	✓	✓
T2N0	–	NE	–	Individualizar	✓	Individualizar
	–	NE	+	✓	✓	✓
	–	–	–	✗	✓	✗
T2N1	+	NE	+/-	✓	✓	✓
	+	+	+/-	✓	✓	✓
T3N0	–	NE/-	+/-	✓	✓	✓

RADIOTERAPIA EXCLUSIVA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA NO OPERABLE

El uso de radioterapia como tratamiento exclusivo del cáncer de mama se planteó durante las décadas de los años 60, 70 e inicios de los 80 del siglo pasado como alternativa a una cirugía considerada mutilante. Las tasas de control local que se obtenían en estadios iniciales eran superiores al 80 %. Del mismo modo, las pacientes con tumores localmente avanzados, considerados clínicamente inoperables, fueron tratadas con radioterapia, determinándose las dosis que permitían el mejor control locorregional. Con el advenimiento de la quimioterapia y la mejora en las técnicas quirúrgicas, la radioterapia entró a formar parte del tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama, abandonándose paulatinamente su empleo como terapéutica local única (Figura 2).

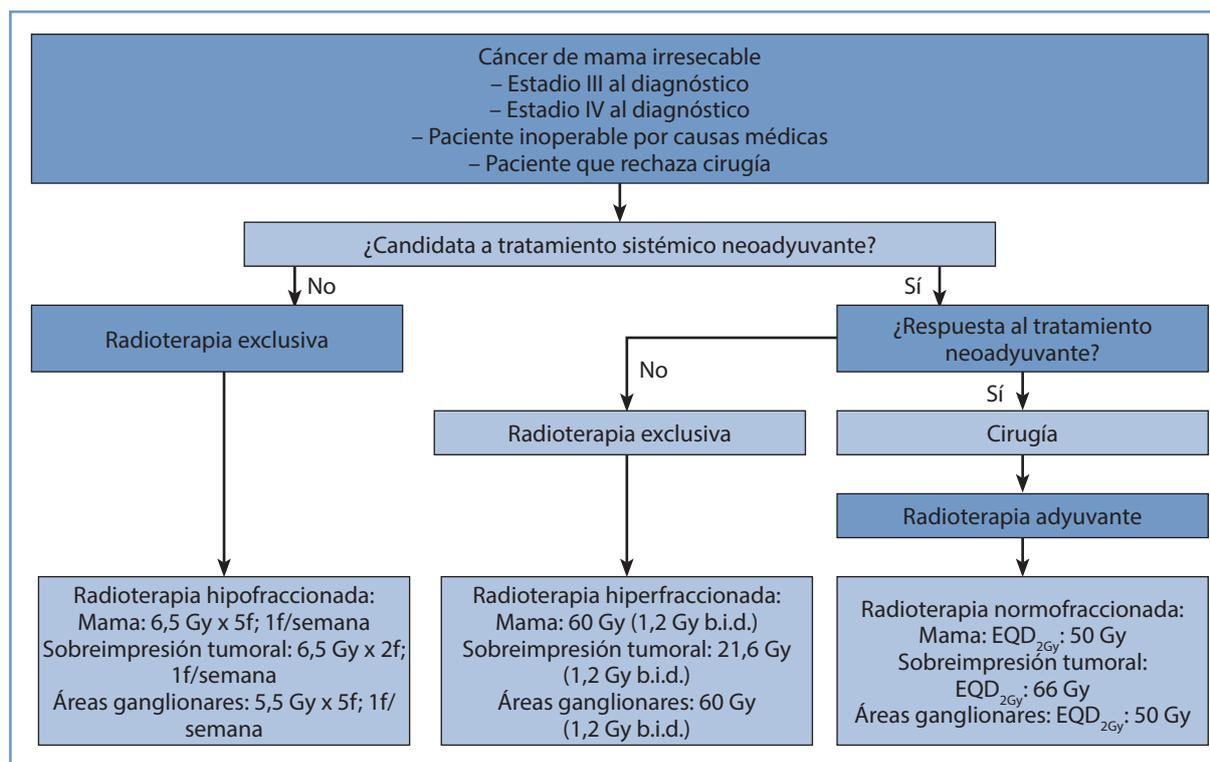


Figura 2. Propuesta de actuación en cáncer de mama no operable.

En los últimos años se asiste a un moderado repunte en el interés de la radioterapia como tratamiento local exclusivo en determinadas circunstancias:

- Pacientes ancianas frágiles, que presentan comorbilidades significativas.
- Contraindicación para la cirugía o rechazo de la paciente a la misma.
- Tumores inoperables refractarios a tratamiento sistémico.
- Tumores en estadio IV al diagnóstico.
- Recidivas locales sintomáticas tras mastectomía no candidatas a cirugía de rescate.

RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA INFLAMATORIO

El carcinoma inflamatorio es una variante sumamente agresiva del cáncer de mama, que comprende menos del 3 % de todos los cánceres mamarios. Clínicamente, el carcinoma inflamatorio se caracteriza, según ha sido definido por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), por la existencia de eritema difuso y edema (piel de naranja) en la mama, en ocasiones sin tumor claramente palpable, que afecta a casi todo el volumen mamario. La mayoría de las pacientes muestran afectación ganglionar al diagnóstico, aunque más del 70 % de las pacientes presentan una enfermedad localizada al diagnóstico, sin metástasis a distancia. Además de las pruebas diagnósticas de cualquier paciente con cáncer de mama, en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio se aconseja realizar una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (TEP-TC) antes del inicio del tratamiento, ya que aporta información adicional sobre las regiones ganglionares afectadas, con especial interés en el estudio de la cade-

na mamaria interna y mediastínica y en el análisis de la enfermedad a distancia. Esta información es importante en el diseño del tratamiento de radioterapia, y por esto siempre que sea posible sería recomendable realizarlo.

El abordaje del tratamiento en el cáncer de mama inflamatorio debe presentar un enfoque multidisciplinar. El tratamiento considerado actualmente estándar comprende la triple asociación de quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos, y si el tumor es Her2+ asociando trastuzumab, seguido de radioterapia y posiblemente cirugía, consiguiendo tasas de control local y de supervivencia en torno al 80 % y al 40 %, respectivamente.

Aunque los esquemas tradicionales de irradiación han sido los empleados más frecuentemente, las particularidades del carcinoma inflamatorio y su tasa acelerada de repoblación han hecho que muchos autores hayan explorado tanto el aumento de la dosis total administrada como la utilización de fraccionamientos alterados, principalmente hiperfraccionamiento, como medio de contrarrestar este fenómeno (Tabla 2).

Tabla 2. Radioterapia en el cáncer de mama inflamatorio	
Fraccionamiento convencional	Hiperfraccionamiento
– 50 Gy; 2 Gy/día, 5 días semana – Sobreimpresión lecho: 10-16 Gy (en función de factores de riesgo: edad, márgenes, respuesta a quimioterapia neoadyuvante...)	– 60-66 Gy; 1,5 Gy/b.i.d., 5 días/semana – Dosis total en función de factores de riesgo: edad, márgenes, respuesta a quimioterapia neoadyuvante...
Volúmenes de irradiación: lecho de mastectomía, niveles ganglionares I-III, considerar inclusión de cadena mamaria interna ipsilateral	
B.i.d.: 2 fracciones al día separadas un mínimo de 6 h.	

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Arriagada R, Mouriessé H, Sarrazin D, Clark RM, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985; 11: 1751-7.
2. Carmona-Vigo R, Henríquez-Hernández LA, Pinar B, et al. Hyperfractionated radical radiotherapy in stage IIIB breast cancer unresponsive to systemic therapy. *Radiother Oncol.* 2012; 103: 51-2.
3. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi JM, Ferrero JM, Largillier R, Balu-Maestro C, et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol.* 2006; 79: 156-61.
4. Dawood S. International expert panel on inflammatory breast cancer: Consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2011; 22: 515-23.
5. Hoffman KE, Mittendorf EA, Buchholz TA. Optimising radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e270-6.
6. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al; American Society of Clinical Oncology. . American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7703-20.
7. Maher EJ. Non-surgical management of early breast cancer in the United Kingdom: Follow-up. *Clinical Audit Sub-committee of the Faculty of Clinical Oncology, Royal College of Radiologists, and the Joint Council for Clinical Oncology. Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1995; 7: 227-31.
8. Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. *Strahlenther Onkol.* 2008; 184: 347-53.
9. Walker GV, Niikura N. Pretreatment staging positron emission tomography/computed tomography in patients with inflammatory breast cancer influences radiation treatment field designs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 1381-6.
10. Woodward WA. Inflammatory breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009; 19: 256-65.



**SISTEMA
MUSCULOESQUELÉTICO**



SARCOMAS DE PARTES BLANDAS Y SARCOMAS ÓSEOS



L. A. Pérez Romasanta¹, J. R. Pastor Peidro², F. Casquero Ocio³

Servicio de Oncología Radioterápica

¹Hospital Universitario. Salamanca

²Hospital General Universitario. Valencia

³Hospital Universitario de Cruces. San Vicente de Barakaldo, Barakaldo

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo amplio y heterogéneo de tumores poco comunes que se caracterizan por requerir un tratamiento multidisciplinario frecuentemente complejo.

DIAGNÓSTICO

Biopsia

Algunos signos clínicos ayudan a diferenciar las lesiones benignas de las malignas: el tamaño de la masa (> 5 cm) y su incremento paulatino, la profundidad de su localización y la presencia de dolor. Los pacientes con estos signos deben ser referidos a centros expertos en sarcomas para la biopsia. Su realización por manos inexpertas se asocia a errores diagnósticos por muestras no representativas, complicaciones de la herida y modificaciones del tratamiento quirúrgico definitivo. Los centros expertos son aquellos que tienen un Comité de sarcomas multidisciplinario y tratan el suficiente número de pacientes como para mantener una calidad asistencial óptima adecuando sus procedimientos a las Guías de Práctica Clínica (1).

En España se practica biopsia escisional en un 50 % de los tumores mayores de 5 cm; esto es, se realiza exéresis quirúrgica no planificada (2). Consecuencia de la biopsia escisional es la contaminación del lecho tumoral y la infiltración de los bordes quirúrgicos. La presentación circunscrita y engañosamente encapsulada de los SPB ofrece un plano de clivaje fácil para la enucleación. El perímetro tumoral lo forma una pseudocápsula siempre infiltrada por células tumorales. Incluso se identifican células tumorales en la zona de edema peritumoral que rodea la pseudocápsula.

En general, en las lesiones superficiales y menores de 3 cm puede ser válida la biopsia escisional. En los tumores de localización profunda y/o mayores de 5 cm se recomienda la biopsia cerrada (*tru-cut* o biopsia con aguja gruesa [BAG]) como procedimiento inicial. La BAG es poco invasiva y no dificulta actuaciones quirúrgicas posteriores. Los objetivos de la BAG son identificar la malignidad, detectar la naturaleza mesenquimal y descartar otras histologías. En los tumores mesenquimales, permite definir el tipo y el grado histológico. La guía radiológica (ecografía, tomografía computarizada [TC]) para la realización de una BAG mejora el rendimiento diagnóstico, evitando áreas quístico-necróticas o hemorrágicas. El número de pases (≥ 4) y la longitud del cilindro son factores relacionados con la rentabilidad diagnóstica. A no ser que aparezca un alto grado obvio en la BAG, el grado definitivo se establece en la pieza quirúrgica.

Ocasionalmente, no es posible establecer con seguridad un diagnóstico histológico. En estas situaciones puede ser necesaria una biopsia abierta incisional. La biopsia debe realizarse en el trayecto de la cirugía definitiva mediante

una incisión longitudinal siguiendo el eje mayor del miembro, atravesando solamente un compartimento. No se debe realizar una disección intermuscular para llegar a la lesión, ya que la contaminación sería importante. Si se precisaran drenajes, estos deben estar en la línea de la incisión definitiva con el objeto de que puedan resecarse posteriormente. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es rentable para el diagnóstico de los sarcomas de células redondas. En el resto de los sarcomas se indica para confirmar la recidiva o las metástasis. La PAAF no se recomienda como método diagnóstico inicial (2).

Pruebas de imagen y estadificación

La estadificación local debe realizarse antes de la biopsia (2). La caracterización inicial puede llevarse a cabo mediante ecografía, determinando el tamaño, la localización, el patrón sólido/quístico, la vascularización (es útil el Doppler) y el potencial maligno. Las radiografías simples permiten evaluar la existencia de calcificaciones, acotar el diagnóstico diferencial y establecer el diagnóstico en algunas entidades benignas.

El método de elección para el diagnóstico y la estadificación local es la resonancia magnética (RM) con administración de contraste intravenoso. En caso de que la RM esté contraindicada, se realizará una TC con contraste intravenoso, preferiblemente con reconstrucciones adicionales en planos sagital y coronal. La TC abdominal está indicada en el estudio de sarcomas retroperitoneales. El informe radiológico debe incluir los siguientes ítems: tamaño, localización (superficial o profunda, compartimental o extracompartimental), límites de la lesión, relación con las estructuras neurovasculares, extensión del edema peritumoral, patrón de captación de contraste y sugerencias de áreas para biopsiar. Para descartar diseminación tumoral metastásica debe realizarse una radiografía de tórax o, si el paciente fuera candidato a metastasectomía, TC de tórax con contraste intravenoso. La TC abdominal está indicada en caso de liposarcoma mixoide, dada la relativa frecuencia de lesiones sincrónicas en este subtipo histológico.

En la estadificación clínica y patológica de los SPB se utiliza el sistema TNM de la *American Joint Committee on Cancer-Union for International Cancer Control* (AJCC-UICC) (Tabla 1) que incluye el tamaño, el grado histológico y la localización del tumor (3).

Tabla 1. Clasificación TNM para sarcomas de partes blandas (American Joint Committee on Cancer-Union for International Cancer Control [AJCC-UICC])					
Tumor primario (T)	Tx No puede evaluarse el tumor primario T0 No hay evidencia de tumor primario T1 Tumor ≤ 5 cm en su diámetro mayor; T1a Tumor superficial; T1b Tumor profundo T2 Tumor > 5 cm en su diámetro mayor; T2a Tumor superficial; T2b Tumor profundo				
Ganglios linfáticos regionales (N)	Nx No pueden ser valorados los ganglios linfáticos regionales N0 No existen metástasis ganglionares regionales N1 Presencia de metástasis ganglionares regionales				
Metástasis a distancia (M)	Mx Las metástasis a distancia no pueden valorarse M0 No existen metástasis a distancia M1 Presencia de metástasis a distancia				
Grado histológico (G)	Gx El grado no puede ser valorado				
		Sistema de 4 grados		Sistema de 3 grados	
	Bajo grado	G1 Bien diferenciado G2 Moderadamente diferenciado		G1 Bien diferenciado	
Alto grado	G3 Pobremente diferenciado G4 Indiferenciado		G2 Moderadamente diferenciado G3 Pobremente diferenciado		
Estadios		T1a	T1b	T2a	T2b
	Bajo grado	IA		IB	
	Alto grado	IIA		IIB	III
	N1	IVA			
	M1	IVB			

Diagnóstico anatomopatológico y molecular

Siempre que sea posible y no interfiera con el diagnóstico, se recomienda congelar fragmentos de tumor y destinarlos al banco de tumores, así como tomar muestras para citogenética. El diagnóstico anatomopatológico de los SPB debe realizarse de acuerdo con la clasificación publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), integrando datos morfológicos, inmunohistoquímicos (IHQ), citogenéticos y moleculares (4). El grado se establece mediante la evaluación de la diferenciación tumoral, el índice mitótico y el porcentaje de necrosis.

Se recomienda utilizar los criterios de la Federación Nacional de Centros de Lucha contra el Cáncer de Francia, que distinguen tres grados de malignidad, por ser más reproducible (5). En algunos sarcomas, el tipo histológico define por sí mismo la agresividad del tumor y el grado no aporta información pronóstica adicional. Los estudios de IHQ permiten determinar el tipo de diferenciación (muscular, neural, etc.) y descartar otros tipos de tumores no mesenquimales, pero en ningún caso etiqueta de benigna o maligna la lesión. Si el estudio morfológico e IHQ no permiten establecer un diagnóstico, puede estar indicado el estudio molecular. Su objetivo, en el caso de los SPB, es detectar translocaciones cromosómicas y fusiones génicas mediante reacción en cadena de la polimerasa en transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación in situ fluorescente (FISH). Algunas indicaciones de estudios moleculares son: aparición de una variante morfológica poco habitual, aparición de un sarcoma de aspecto morfológico habitual pero en una edad y/o localización anómalas, o detección de mutaciones puntuales en genes clave para la señalización celular.

En la pieza de resección se recomienda una sección por cada centímetro de tumor. En tumores muy grandes es suficiente con un total de 10-12 bloques. Las secciones correspondientes a los márgenes deben tomarse perpendicularmente a ellos. Si un margen se encuentra a más de 5 cm no es necesario incluirlo, excepto si se trata de un sarcoma epitelioides o de un angiosarcoma, porque estos tumores tienen una tendencia mayor a ser multicéntricos o contar con nódulos satélites. En los tumores tratados con quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvante se recomienda incluir una valoración de la respuesta al tratamiento (porcentaje de necrosis). Tras el estudio de la pieza de resección, el patólogo debe aportar la siguiente información (2):

- Descripción macroscópica: medidas, procedimiento quirúrgico, identificación de los tejidos/órganos afectados e identificación de la zona de biopsia previa.
- Tamaño y localización, aspecto, color, presencia de necrosis y/o hemorragia (porcentaje aproximado), invasión de estructuras vecinas (vasos, nervios, hueso).
- Márgenes de resección: distancia del tumor a los márgenes (superficial/profundo, proximal/distal y medial/lateral) y especificar los que se encuentran a menos de 2 cm y señalar si un margen está constituido por una fascia, periostio o adventicia de un vaso.
- Nódulos satélite y distancia al tumor principal y a los márgenes.
- Ganglios linfáticos: poco frecuentes en los SPB, salvo en algunos tumores, como sarcoma epitelioides, sarcoma sinovial y angiosarcoma.
- Resultados de los estudios complementarios (IHQ, FISH, RT-PCR).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Cirugía del tumor primario (2)

En SPB de extremidades se propugna actualmente el tratamiento conservador del miembro, implicando generalmente una escisión amplia y radioterapia. Las etapas fundamentales de la cirugía conservadora son la resección oncológica, la reconstrucción y la cobertura de las partes blandas. La resección oncológica no debe verse comprometida por las siguientes fases, intentando conseguir un margen de resección amplio. Se considera margen amplio aquel > 1 cm o que incluye una barrera anatómica indemne (fascia muscular, periostio, perineuro). Habitualmente, no es posible realizar una resección amplia en la zona inguinal, fosa poplítea, tobillo, pie o tronco.

Para llevar a cabo la cirugía, no se debe realizar expresión del miembro para exanguinar, sino que se debe dejar el miembro en elevación durante 10 minutos y, posteriormente, inflar el manguito de isquemia. La herida quirúrgica se realizará longitudinalmente al eje del miembro (no se harán incisiones transversales). Si se ha realizado una incisión previa (biopsia o resección inadecuada), se debe reseca todo el trayecto de la biopsia y el trayecto del drenaje (por ello, es importante que el drenaje se coloque en el mismo trayecto de la incisión y lo más cercano a ella). Tras la resección del tumor se debe realizar una hemostasia cuidadosa. Si se ha colocado un manguito de isquemia, se debe soltar y realizar la hemostasia previa al cierre definitivo de la herida. Tras el cambio de guantes y de instrumental quirúrgico, se procederá a la realización de biopsias intraoperatorias de las zonas más conflictivas y dudosas, dejando

clips vasculares de titanio en las zonas más críticas para guiar la planificación de la radioterapia. Además, el cirujano debe revisar la pieza con el patólogo y asistirle en la orientación de la misma.

Los criterios clásicos de amputación, localización extracompartimental y afectación del paquete vascular o de un nervio principal, pueden ser cuestionados en algunos casos. Los injertos vasculares, las reconstrucciones de defectos masivos por parte de cirujanos plásticos y los tratamientos neoadyuvantes pueden permitir la cirugía conservadora con resultados satisfactorios en casos difíciles. Antes de plantear la amputación, siempre se debe contar con la opinión de un cirujano experto en técnicas reconstructivas.

Cirugía inadecuada en sarcomas. Recurrencia local (2)

Se debe recabar el máximo de información del paciente tratado mediante cirugía inadecuada: preparaciones histológicas, pruebas radiológicas y la hoja operatoria. Será necesario un estudio de RM para excluir restos tumorales. La actitud terapéutica dependerá de la situación concreta:

- En tumores G1 con márgenes negativos pero insuficientes (< 1 cm) o indeterminados (sin precisar la distancia), la radioterapia postoperatoria es opcional. En tumores pequeños (< 5 cm) está especialmente indicada la observación.
- En tumores G1 con márgenes positivos se aconseja la ampliación quirúrgica de los márgenes y la subsiguiente valoración de radioterapia postoperatoria.
- En tumores de alto grado con márgenes insuficientes (resección marginal) o positivos (resección intralesional) se realizará la ampliación quirúrgica de los márgenes y radioterapia postoperatoria.
- En caso de recurrencia local, está indicada la resección amplia seguida de radioterapia postoperatoria o la amputación. No se aconseja radioterapia si el paciente fue irradiado previamente en la misma zona.

Radioterapia (6)

Los objetivos de la radioterapia en el tratamiento de los STB son el control locorregional y la preservación funcional. De acuerdo con la presentación clínica y los estudios iniciales de evaluación, los pacientes pueden asignarse a una de las categorías siguientes:

- Tumores de grado bajo (estadio I).
- Tumores de grado alto (estadios II y III) resecables.
- Tumores irresecables.
- Recidiva local.

En la Tabla 2 se resumen las recomendaciones sobre la realización de radioterapia en función de las categorías mencionadas (2,6).

Técnica de radioterapia (6)

La técnica debe adaptarse a cada caso individual con las siguientes reglas generales:

- La radioterapia debe ser tan conformada como lo permitan las técnicas disponibles en cada centro.
- Es necesario disponer de un estudio dosimétrico tridimensional basado en imágenes de TC y completado con imágenes de RM.
- En la radioterapia postoperatoria es útil contar con estudios de imagen preoperatorios.
- La adquisición de las imágenes de TC deberá realizarse cada 5 mm al menos, para conseguir radiografías digitales reconstruidas de suficiente calidad.
- En tumores del muslo, para realizar fusión con las imágenes diagnósticas de RM, es necesario que ambas exploraciones radiológicas incluyan la pelvis y que la RM se realice con la misma inmovilización que la radioterapia.
- La extremidad debe inmovilizarse de un modo efectivo y reproducible.
- No debe irradiarse la circunferencia completa de un miembro.
- Debe respetarse parte de la sección de los huesos largos siempre que sea posible. Las técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) pueden ayudar a este propósito.
- Deben respetarse las articulaciones, siempre que sea posible.
- Los tumores grandes y de grado alto precisarán volúmenes de tratamiento más extensos que los tumores pequeños y de grado bajo.

Tabla 2. Recomendaciones de radioterapia en sarcomas de partes blandas

Estadio	G-TNM	Condiciones	Radioterapia adyuvante (Recomendación)
Estadio I resecable	T1a-T1b N0 M0 Bajo grado	Márgenes > 1 cm o plano fascial intacto	No-Categoría 2A
		Márgenes negativos ≤ 1 cm	Sí-Categoría 2B
		Márgenes positivos	Sí-Categoría 2A
	T2a-T2b N0 M0 Bajo grado	Márgenes > 1 cm o plano fascial intacto	Sí-Categoría 2B
		Márgenes ≤ 1 cm	Sí-Categoría 1
		Márgenes positivos	Sí-Categoría 2A
Estadio II resecable	T1a-T1b Moderado-alto grado	Márgenes > 1 cm	No-Categoría 2A
		Márgenes ≤ 1 cm	Sí-Categoría 2A
	T2a N0 M0 Moderado-alto grado		Sí-Categoría 1
Estadio III resecable	T2b N0 M0 Moderado-alto grado		Sí-Categoría 1
OTRAS INDICACIONES			
Irresecable	Cualquier T		Radioterapia radical
Estadio IV extensión limitada	N1		Radioterapia adyuvante tras linfadenectomía
	M1 (oligometastásico)		Radioterapia radical o adyuvante
Estadio IV diseminado	M1 (multimetastásico)		Radioterapia paliativa opcional
Categoría 1: Consenso uniforme basado en un alto nivel de evidencia.			
Categoría 2A: Consenso uniforme basado en un nivel de evidencia inferior (estudios piloto, experiencia clínica).			
Categoría 2B: Consenso no uniforme basado en un bajo nivel de evidencia.			

– El tejido subcutáneo y la piel no se encuentran en riesgo de infiltración tumoral, salvo que el tumor asiente en ellos o hayan sido transgredidos por maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Secuencia de tratamiento: preoperatoria o postoperatoria

La evidencia más sólida relativa a la secuencia de tratamiento combinado (cirugía + radioterapia) la constituye el estudio multicéntrico SR2 del Canadian Sarcoma Group, que comparó la radioterapia preoperatoria frente a la postoperatoria (7). La eficacia del tratamiento fue la misma en ambos grupos, con tasas de control local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global similares. Las complicaciones de la herida quirúrgica, generalmente reversibles, fueron más frecuentes en el grupo de radioterapia preoperatoria (35 % frente al 17 %), especialmente en los pacientes con tumores de las extremidades inferiores. En cambio, las complicaciones crónicas no reversibles (edema y fibrosis) fueron más comunes tras radioterapia postoperatoria. Parece ventajoso el empleo de radioterapia preoperatoria en la extremidad superior, donde las complicaciones de la herida quirúrgica son menos frecuentes. En otras regiones anatómicas, como el área de cabeza y cuello y el retroperitoneo, la menor dosis y los volúmenes más reducidos de la radioterapia preoperatoria permiten reducir riesgos en órganos críticos. La cirugía tras radioterapia preoperatoria en las extremidades inferiores debe realizarse en centros con equipos quirúrgicos expertos en técnicas avanzadas de reconstrucción.

Volúmenes de tratamiento (6)

Los SPB tienden a diseminarse a lo largo de los planos musculares y tendinosos, respetando las fascias, las membranas interóseas y el periostio, barreras naturales de contención al avance del tumor. Por tanto, los márgenes longi-

tudinales deben ser más amplios que los radiales. Las recomendaciones aquí formuladas se aplican a los tumores de grado moderado/alto. Es posible que estos márgenes puedan reducirse en tumores de grado bajo. En la radioterapia preoperatoria, el volumen blanco clínico (CTV, del inglés *clinical target volume*) debe incluir el volumen tumoral macroscópico (GTV, *gross tumor volume*, definido sobre imágenes de RM en secuencias T1 con gadolinio), el edema peritumoral (definido sobre imágenes de RM en secuencias T2) y un margen adicional de 1,5-2 cm. Si no pudiera evaluarse el edema peritumoral, los márgenes en torno al GTV definido mediante secuencias T1 debe ser de 2 cm radial y 5 cm longitudinalmente. En caso de que el margen radial sobrepase un plano fascial, debe quedar limitado por este. Si el margen longitudinal sobrepasa los límites de un compartimento anatómico, debe quedar limitado por las inserciones tendinosas, con un margen adicional ≤ 2 cm. Se encuentran en curso estudios para evaluar la seguridad de márgenes de CTV inferiores a los especificados (Estudio fase II RTOG 0630). El volumen blanco de planificación (PTV, del inglés *planning target volume*) debe tener en cuenta las incertidumbres geométricas en la administración del tratamiento. Por ser estas dependientes de las técnicas y de la experiencia del personal técnico en cada centro, no pueden concretarse recomendaciones generales. Al menos, debe añadirse un margen de 0,5 cm al CTV para generar el PTV.

En la radioterapia postoperatoria, no hay propiamente volumen tumoral (GTV). Sin embargo, la identificación de un “área de riesgo alto” puede facilitar la definición de los volúmenes subsiguientes. En el “área de riesgo alto” debe incluirse el lecho quirúrgico, definido con la ayuda de imágenes de RM postoperatoria (las secuencias T2 pueden identificar tejidos con cambios inducidos por la cirugía, y las imágenes de TC pueden identificar clips metálicos) y de RM preoperatoria, la cicatriz cutánea y los trayectos de drenajes quirúrgicos. En caso de hematoma o linfocèle, deben incluirse en el “área de riesgo alto”. En caso de linfadenectomía terapéutica, el lecho quirúrgico de esta se considerará también “área de riesgo alto”. El CTV1 debe incluir el “área de riesgo alto” con márgenes longitudinales de 5 cm y radiales de 2 cm, limitados por barreras anatómicas naturales (planos fasciales y planos óseos). Se encuentra en curso un ensayo fase III que compara márgenes reducidos (1,5 cm longitudinal-2 cm radial). Es práctica habitual administrar una dosis más alta al “área de riesgo alto”, para lo que debe definirse un CTV2 que la incluya con un margen de 2 cm. Al menos, debe añadirse un margen de 0,5 cm al CTV1 y CTV2 para generar el PTV1 y PTV2, respectivamente.

Dosis de radiación (6)

La dosis prescrita en la radioterapia adyuvante se ha determinado empíricamente a partir de estudios retrospectivos. Hay pocos datos acerca de la relación dosis-respuesta para orientar la prescripción en cada situación concreta, por ejemplo, en función del estado de los márgenes quirúrgicos.

La dosis debe especificarse (prescribirse) de acuerdo con las recomendaciones de la Comisión Internacional de Medidas y Unidades Radiológicas (ICRU, por sus siglas en inglés, *International Commission on Radiation Units and Measurements*); es decir, en el punto ICRU, punto incluido en el PTV y que representa la dosis recibida por la mayor parte del volumen PTV, cuando se emplean técnicas convencionales. Generalmente, este punto se sitúa en la intersección de los ejes centrales de los haces de radiación. Es recomendable la aceptación de planes dosimétricos ajustados a las recomendaciones de homogeneidad ICRU: la dosis en todos los puntos del PTV debe oscilar entre -5% y $+7\%$ de la dosis prescrita.

Cuando se emplean técnicas IMRT (radioterapia con “modulación de la intensidad” de la dosis), es recomendable prescribir la dosis como $D_{50\%}$ (la dosis recibida por al menos el 50 % del PTV). La dosis prescrita quedará condicionada por la tolerancia de los tejidos normales anejos al PTV. En radioterapia preoperatoria, la dosis en el PTV empleada más comúnmente es 50 Gy en fraccionamiento convencional (2 Gy) o, en tratamientos combinados con quimioterapia, 45 Gy en fracciones de 1,8 Gy. Tras radioterapia preoperatoria y en caso de márgenes de resección positivos, la dosis de radioterapia postoperatoria en el PTV es habitualmente de 16 Gy. Algunos estudios recientes ponen en duda la necesidad de este segundo tratamiento.

En radioterapia postoperatoria las dosis empleadas más comúnmente en el PTV1 son 45-50 Gy y en el PTV2 de 60-66 Gy. Los valores más bajos se prescriben sobre tumores de grado bajo con márgenes quirúrgicos negativos, y los valores más altos se prescriben sobre tumores de grado alto con márgenes quirúrgicos microscópicos positivos o escasos (< 1 cm). En caso de afectación macroscópica de los márgenes de resección, y ante la imposibilidad clínica o técnica de ampliarlos quirúrgicamente, la dosis total recomendada es ≥ 70 Gy con fraccionamiento convencional.

Braquiterapia (6)

La mayor experiencia en el tratamiento de los SPB se concentra en la radioterapia externa, pero el tratamiento con braquiterapia presenta varias ventajas: mayor precisión en la delimitación del CTV en el acto operatorio, hipofraccionamiento (3-4 Gy), reducción del tiempo total de tratamiento y mayor protección de los tejidos sanos.

Los criterios de selección para realizar un tratamiento con braquiterapia como monoterapia son: resección completa, grado intermedio o alto y bordes negativos (R0). No hay indicación de tratamiento en los sarcomas de grado bajo. El tratamiento con braquiterapia asociado a radioterapia externa es más eficaz en pacientes con factores desfavorables, como en el caso de márgenes positivos. Las indicaciones de tratamiento combinado son SPB de grado intermedio o alto con márgenes negativos o positivos, infiltración inicial de la piel, imposibilidad para cubrir perfectamente el CTV por el implante con total garantía, o sospecha de contaminación del campo quirúrgico por rotura intraoperatoria del tumor. En los tratamientos de monoterapia se recomienda administrar una dosis equivalente a 45-50 Gy de tasa baja, que equivaldría a una dosis de 32 Gy en 8 fracciones de 4 Gy. En el tratamiento combinado se recomienda administrar una dosis de 15-25 Gy (baja tasa), seguida de una dosis de radioterapia externa de 45-50 Gy. En los tratamientos de tasa alta, el *HDR Brachytherapy Working Group* recomienda una dosis de 18 Gy administrada en 6 fracciones en caso de R0 o R1, y de 21 Gy en 7 fracciones si R2. La dosis se prescribe a 0,5 cm de las fuentes, y cada fracción debe separarse de la anterior al menos 8 horas. Aunque no hay estudios aleatorizados que comparen la tasa alta y la tasa baja, en algún estudio comparativo se señala una tasa menor de complicaciones de la herida quirúrgica en los pacientes tratados con alta tasa.

SARCOMAS ÓSEOS

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los sarcomas óseos se basa en una estrategia multidisciplinar que utiliza cirugía, radioterapia y quimioterapia de acuerdo con el tipo tumoral, el grado histológico y el estadio de la enfermedad. Es aconsejable remitir estos pacientes a centros de referencia, donde equipos experimentados pueden proponer el tratamiento más apropiado en cada caso (6).

EPIDEMIOLOGÍA Y LOCALIZACIÓN

Los sarcomas óseos son neoplasias muy poco frecuentes (10-15 casos por millón de habitantes/año) (8). El sarcoma de Ewing (SEW) se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes, con una edad media de presentación de 15 años. El osteosarcoma tiene un patrón de incidencia bifásico, con un pico de incidencia en adolescentes y otro en ancianos, asociado frecuentemente a enfermedad de Paget. El condrosarcoma, al igual que el histiocitoma fibroso maligno óseo, generalmente se presenta en adultos. La mayor parte de los osteosarcomas aparecen en la región metafisaria de huesos largos del esqueleto inmaduro (fémur distal, tibia proximal y húmero proximal). El SEW es típicamente una lesión diafisaria, pero puede afectar a cualquier parte de los huesos largos y aparecer también en huesos planos de la pelvis y en la escápula. Los tumores óseos primarios son raros en el esqueleto axial y en los huesos de la cara y el cráneo.

ETIOLOGÍA

No se identifican agentes etiológicos en la mayoría de los casos. Es improbable una relación causal entre el trauma previo o la existencia de implantes ortopédicos y los tumores óseos. Entre los factores predisponentes se encuentran:

- Síndromes de cáncer hereditario caracterizados por mutaciones de genes supresores tumorales como en el retinoblastoma familiar y el síndrome Li-Fraumeni, en portadores de una mutación germinal de p53.
- Las neoplasias secundarias se relacionan con factores oncogénicos conocidos:
 - Tumores benignos: el osteosarcoma puede desarrollarse sobre la enfermedad de Paget ósea y, más raramente, sobre tumores óseos benignos; el condrosarcoma puede darse en el componente cartilaginoso de los osteocondromas; el histiocitoma fibroso maligno óseo puede desarrollarse sobre infartos óseos.
 - Radiación ionizante: los sarcomas óseos radioinducidos (generalmente osteosarcoma o histiocitoma fibroso maligno) se localizan en el volumen irradiado tras un periodo de latencia de al menos 3 años.
 - Quimioterapia alquilante.

CLÍNICA Y CURSO EVOLUTIVO

El dolor localizado y la tumefacción son los síntomas iniciales más frecuentes. En algunos casos, el paciente consulta tras sufrir una fractura patológica, habitualmente con una historia previa de dolor. Pueden observarse síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, malestar) en pacientes con SEW. Aproximadamente, el 10-20 % de los pacientes con osteosarcoma y el 15-35 % de pacientes con SEW tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. El lugar más frecuente de metástasis es el pulmón. Las metástasis óseas, viscerales o de médula ósea suelen ser manifestaciones de la enfermedad en estadios avanzados.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN RADIOLÓGICA (6)

El diagnóstico se realiza mediante la evaluación clínico-radiológica y se confirma con el estudio histológico. El examen físico debe incluir una valoración de la extensión local de la masa de partes blandas, si la hubiera, y de su relación con las estructuras adyacentes. En el hemograma puede encontrarse anemia y/o leucocitosis en pacientes con SEW, pero generalmente el resultado es normal. La fosfatasa alcalina y la lactato deshidrogenasa (LDH) pueden estar elevadas en pacientes con osteosarcoma o SEW.

Las radiografías simples ortogonales proporcionan información sobre la localización, el patrón de destrucción ósea (lítica, esclerosa o mixta), los cambios periósticos, la presencia de mineralización de la matriz tumoral y la presencia de extensión extraósea. Las imágenes de sol naciente, típica del osteosarcoma por la calcificación radial de tejidos blandos, y el triángulo de Codman resultante de la formación ósea perióstica, son hallazgos radiológicos clásicos pero de baja sensibilidad y especificidad. Las imágenes de la TC pueden proporcionar una mejor definición de la lesión, con una apreciación más precisa de la extensión local del tumor. La RM es el estudio de elección para evaluar la extensión de la masa de partes blandas asociada, la extensión intramedular, la presencia de *skip* metástasis y la relación del tumor con estructuras neurovasculares, órganos adyacentes y articulación más próxima.

La existencia de metástasis pulmonares se valora mediante radiografía simple de tórax o mejor todavía con la TC torácica por su mayor sensibilidad. En algunas circunstancias (lesiones pequeñas y poco numerosas) se hace necesaria la confirmación histológica. La presencia de metástasis esqueléticas a distancia se valora mediante gammagrafía ósea con tecnecio-99m (99mTc), que ayuda también a definir la extensión de la lesión primaria y la existencia de metástasis *skip*. El uso de la TEP es todavía controvertido, y se precisan más estudios para su aceptación, así como las técnicas moleculares para la detección de la infiltración de la médula ósea.

Biopsia y clasificación histológica (6)

El diagnóstico de sarcoma óseo no debe hacerse sobre la base únicamente de la radiología. Se necesita una biopsia, abierta o percutánea con aguja gruesa (BAG), para el diagnóstico del tipo y el grado histológico específico. La biopsia debe ser realizada por personal experto en centros de referencia, idealmente en el hospital donde vaya a llevarse a cabo el tratamiento definitivo. Toda lesión ósea solitaria sin apariencia característica de lesión ósea benigna (por ejemplo, displasia fibrosa u osteocondroma) debe considerarse un posible sarcoma. Antes de biopsiar, deben revisarse todas las imágenes médicas disponibles, valorar las posibilidades de cirugía conservadora, anticipar la orientación de la incisión quirúrgica y decidir en consecuencia el lugar de la punción y la trayectoria de la aguja. La biopsia debe tomarse, si es posible, de los tejidos blandos para no aumentar el riesgo de fractura. Es conveniente obtener material suficiente para los estudios histopatológicos y moleculares, preservando parte del tejido fresco sin fijar. Las biopsias con aguja fina no comportan riesgo de siembra tumoral, pero su precisión diagnóstica es menor que la BAG.

La clasificación histopatológica de las neoplasias óseas tiene en cuenta el posible origen celular de la tumoración. Cualquier tipo celular presente en el hueso puede dar lugar a una tumoración. La Tabla 3 muestra los tipos histológicos principales.

En la evaluación patológica, son importantes la IHQ y los estudios citogenéticos. Ocasionalmente, se requiere el uso de la microscopía electrónica. Los sarcomas óseos pueden presentar desdiferenciación. Los tumores desdiferenciados muestran un patrón histológico bifásico caracterizado por la presencia de un componente bien diferenciado y otro de alto grado histológico. Así, en condromas, condrosarcomas de bajo grado, cordomas y variantes de osteosarcoma de bajo grado (superficial e intramedular) pueden contener áreas desdiferenciadas fusocelulares de alto grado.

El osteosarcoma se caracteriza por la formación de hueso inmaduro u osteoide por parte de las células tumorales. El cariotipo del osteosarcoma es complejo, con abundantes cambios numéricos y estructurales, particularmente en los

Tabla 3. Tipos histológicos principales de sarcomas óseos

Tejido	Neoplasia
Osteogénico	Osteosarcoma
Condrogénico	Condrosarcoma
Hematopoyético	Mieloma múltiple, linfoma
Vascular	Angiosarcoma, hemangioendotelioma, leiomiomasarcoma
Adiposo	Liposarcoma
Neural	Neurofibrosarcoma, cordoma
Neuroectodérmico	Sarcoma de Ewing

tumores de alto grado. Los osteosarcomas se dividen en centrales y superficiales, con varios subtipos en cada grupo. Las recomendaciones formuladas en este capítulo se refieren al osteosarcoma central de alto grado (osteosarcoma clásico), que representa el 90 % de todos los casos de osteosarcoma.

El SEW es el segundo tumor óseo maligno en orden de frecuencia. El aspecto histológico, así como los detalles ultraestructurales e inmunohistoquímicos, tienen una cierta variabilidad. El SEW clásico está compuesto de una población homogénea de células pequeñas y redondas organizadas en haces. Es característica la expresión de la glicoproteína de superficie p30/32MIC2 (CD99). La familia de tumores del SEW está compuesta por un espectro de tumores (tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos [PNET], tumor de Askin y neuroepitelioma) que muestran un grado de diferenciación neuroglial variable (NSE, proteína S-100) y el SEW clásico como extremo más indiferenciado, pero todos se consideran tumores de alto grado. El cariotipo del SEW es relativamente simple. La translocación recíproca entre los cromosomas 11 y 22, t(11;22)(q24;q12) está presente en el 85 % de los tumores, siendo considerada patognomónica. En el resto de los casos, se observan translocaciones variantes. El resultado de la translocación característica es la proteína de fusión EWS-FLI1. La expresión de EWS-FLI1 se correlaciona con la presencia del marcador CD99.

El condrosarcoma puede surgir en el tejido óseo (condrosarcoma central) o en el tejido cartilaginoso de una exostosis hereditaria o esporádica (condrosarcoma periférico). En la exostosis múltiple hereditaria se han identificado varios genes que parecen actuar como genes supresores tumorales. El condrosarcoma desdiferenciado es un sarcoma de alto grado adyacente a tejido cartilaginoso maligno de bajo grado. Se han descrito múltiples alteraciones genéticas, pero ninguna de ellas característica.

FACTORES PRONÓSTICOS Y ESTADIFICACIÓN (6)

La respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante, determinada mediante el examen histológico del tumor resecado, y la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico son los factores pronóstico más importantes para la supervivencia de los pacientes con osteosarcoma y SEW. Los pacientes con metástasis pulmonares o pleurales tienen mejor pronóstico que los pacientes con diseminación extrapulmonar. La localización axial, el grado histológico y la elevación de la LDH o la fosfatasa alcalina señalan un peor pronóstico en pacientes con osteosarcoma. El tamaño tumoral, la localización axial, el sexo (peor en varones), la edad del paciente (> 15 años), la elevación de la LDH, la presencia de anemia, la fiebre y la translocación t(11;22) son también factores pronósticos independientes de supervivencia en el SEW. En tumores de bajo grado, los márgenes de resección quirúrgica son el factor pronóstico principal.

Existen dos sistemas de estadificación en uso:

- El sistema *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) considera la localización anatómica, el grado (alto-bajo), la profundidad, el tamaño (8 cm), la presencia de lesiones skip (T3), y distingue entre metástasis óseas o metástasis en otros órganos (M1a, M1b).
- El sistema de la *Musculoskeletal Tumor Society* (MTS) o Clasificación de Enneking considera la localización (intracompartimental y extracompartimental, considerando extracompartimental la extensión a través del córtex), el grado (alto-bajo) y las metástasis (no distingue entre las lesiones *skip*, las metástasis ganglionares, óseas y pulmonares) (Tabla 4).

Tabla 4. Estadificación quirúrgica de los sarcomas óseos según la *Musculoskeletal Tumor Society (MTS)*

Estadio	Grado	Localización	Metástasis
IA	Bajo	Intracompartimental	No
IB	Bajo	Extracompartimental	No
IIA	Alto	Intracompartimental	No
IIB	Alto	Extracompartimental	No
III	Cualquier	Cualquier	Regional o a distancia

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA (6)

La resección quirúrgica es el tratamiento esencial de los sarcomas óseos de bajo grado. En los tumores de alto grado deben aplicarse estrategias multidisciplinares, que incluyen poliquimioterapia preoperatoria seguida de tratamiento local del tumor primario y poliquimioterapia adyuvante. En la mayor parte de los pacientes con tumores en las extremidades, el tratamiento local de elección será la cirugía. En el SEW, el tratamiento local óptimo puede ser tanto la cirugía como la radioterapia. En el resto de sarcomas óseos en localización desfavorable, la radioterapia puede ofrecer una alternativa terapéutica.

Cirugía

La resección quirúrgica amplia, bien mediante amputación o mediante un procedimiento conservador, es el tratamiento recomendado para los sarcomas de alto grado de las extremidades. La resección amplia incluye la masa tumoral en bloque junto con la zona reactiva con márgenes amplios de tejido normal, e implica la reconstrucción ósea y la cobertura adecuada de tejidos blandos. Este procedimiento es suficiente para alcanzar el control local en $\geq 90\%$ de los casos. Si no se consiguen márgenes adecuados, el riesgo de recidiva local es alto, en torno al 25%. El momento de la cirugía debe coordinarse con la administración de quimioterapia para permitir la recuperación hematológica tras el último ciclo y reiniciar la quimioterapia tan pronto como sea posible. Dado que la mayor parte de los sarcomas de alto grado en los huesos largos son metafisarios, casi todos los procedimientos conservadores son resecciones osteoarticulares. En caso de afectación neurovascular significativa o previsión de una escasa funcionalidad de la porción distal de la extremidad, el procedimiento quirúrgico recomendado es la amputación. Son también indicación de amputación el intento fallido de conservación de la extremidad y la recurrencia local. La contaminación de tejidos blandos debido a fractura patológica o a la realización de una biopsia inadecuada pueden hacer aconsejable la amputación, especialmente si se han provocado hematomas extensos.

Quimioterapia

Osteosarcoma

La quimioterapia preoperatoria tiene dos ventajas principales: brindar tiempo al equipo quirúrgico para planificar la correcta extirpación tumoral y reconstrucción ósea; y valorar la respuesta tumoral a la quimioterapia mediante la evaluación del grado histológico de necrosis. La necrosis tumoral se relaciona con la supervivencia libre de enfermedad. Actualmente, la supervivencia a 5 años en pacientes con osteosarcoma localizado en las extremidades es $> 70\%$. Los pacientes con buena respuesta ($> 90\%$ de necrosis tumoral) tienen una probabilidad $> 80\%$ de supervivencia a 5 años. En los tumores de localización desfavorable e irreseccables, la finalidad principal de la quimioterapia neoadyuvante es la reducción de la masa tumoral antes de la radioterapia. La quimioterapia adyuvante pretende intensificar el tratamiento sobre las micrometástasis. Los regímenes en uso habitual incorporan metotrexato a dosis altas, cisplatino, adriamicina e ifosfamida.

Sarcoma de Ewing

Con el uso de poliquimioterapia en el seno de estrategias de tratamiento combinado, la tasa de curación es aproximadamente del 50 %. El tratamiento del SEW se ha desarrollado en las últimas décadas mediante estudios prospectivos internacionales, determinándose como fármacos más activos la vincristina, la adriamicina, la ciclofosfamida, la ifosfamida y el etopósido.

Radioterapia

La radioterapia puede contribuir al control local de los sarcomas óseos en localizaciones tumorales desfavorables, tanto como tratamiento neoadyuvante, adyuvante o como tratamiento local primario con las siguientes potenciales indicaciones (9):

- Radioterapia neoadyuvante (preoperatoria): sarcomas espinales y pélvicos.
- Radioterapia adyuvante (postoperatoria): márgenes quirúrgicos positivos o inadecuados; presentación con fractura patológica; respuesta histológica pobre a la quimioterapia; hematoma tras la biopsia; escisión intralesional; colocación de clavo intramedular sobre una lesión aparentemente benigna y diagnóstico final de malignidad.
- Radioterapia radical: pacientes inoperables por motivos médicos; pacientes que no otorgan el consentimiento para la operación; localización en la porción superior del sacro y/o pelvis, base del cráneo y senos etmoidales y esfenoidal; SEW o de las extremidades cuando la cirugía comprometa seriamente la función de la extremidad.

Radioterapia en el osteosarcoma

Los osteosarcomas de cabeza y cuello, columna vertebral y pelvis presentan un riesgo de recurrencia elevado tras la cirugía y la quimioterapia. La tasa de recurrencia local de tumores pélvicos es del 70 %, siendo del 60 % en pacientes operados y > 90 % en pacientes tratados exclusivamente con quimioterapia. En localización espinal, la tasa de recurrencia es de aproximadamente el 70 %, y en el área de cabeza y cuello de alrededor del 50 %. En pacientes con tumores irresecables, con enfermedad residual tras cirugía o márgenes quirúrgicos inadecuados, la radioterapia a dosis altas (≥ 70 Gy) se ha empleado combinada secuencialmente con quimioterapia, alcanzándose una tasa de control local a los 5 años del 60-70 %. En los pacientes en los que puede realizarse una resección total o subtotal, el control local es significativamente superior que en aquellos únicamente biopsiados (78 % frente al 40 %). La buena respuesta a la quimioterapia es un factor predictivo de control local.

Para tumores espinales y pélvicos en los que se anticipe una resección subtotal o con márgenes inadecuados, se ha empleado radioterapia preoperatoria a dosis baja (20 Gy), resección quirúrgica y radioterapia postoperatoria a dosis moderadas (50 Gy tras resección total y 57 Gy tras resección subtotal) sobre un volumen reducido. En este esquema, la irradiación preoperatoria tiene como objetivo prevenir la diseminación tumoral iatrogénica en el campo operatorio. De esta manera, el volumen irradiado postoperatoriamente no tiene que incluir todos los tejidos manipulados por el cirujano, sino exclusivamente aquellos en contacto directo con el tumor. Con esta estrategia, se han observado tasas de control local a 5 años en pacientes con condrosarcoma del 67 % y con osteosarcoma del 75 %.

Radioterapia en el sarcoma de Ewing

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para comparar diferentes modalidades de tratamiento local. Por tanto, la elección del tratamiento local sigue siendo tema de discusión. Del análisis retrospectivo realizado en las series publicadas se desprende una ventaja para el tratamiento quirúrgico, pero estas series adolecen de un importante sesgo en la selección de pacientes. Son generalmente los tumores de mayor tamaño, de localización central y de pobre respuesta a la quimioterapia de inducción los que reciben radioterapia con intención radical o adyuvante (10). En un análisis de 1.058 pacientes incluidos en ensayos clínicos europeos, 266 pacientes recibieron radioterapia como tratamiento local único. El 26 % de estos pacientes presentaron fallo local, aislado o asociado a diseminación metastásica, comparado con el 4 % tras cirugía, el 5 % tras radioterapia preoperatoria y el 10 % en tratamientos combinados de cirugía y radioterapia postoperatoria (11). Sin embargo, el análisis por subgrupos permite realizar algunas consideraciones:

- La tasa de fallo local tras radioterapia radical (22,5 %) es similar a la conseguida tras resección intralesional y radioterapia postoperatoria (20,5 %), por lo que no es aconsejable intentar la resección quirúrgica si se anticipa una resección subtotal. Sin embargo, el fallo local tras radioterapia preoperatoria y resección subtotal es del 7,1 %. Estos datos parecen indicar una posible ventaja de la resección del residuo tumoral tras radioterapia, aunque esta resección sea marginal.
- En pacientes con tumores de localización central y volumen < 100 ml, la radioterapia radical obtiene tasas de recidiva local similares a la cirugía con o sin radioterapia (12,3 % frente al 14,5 %).
- Los tumores con pobre respuesta a quimioterapia neoadyuvante se benefician de la radioterapia postoperatoria, mostrando un riesgo de fallo local del 5 % frente al 12 % sin radioterapia.

El estudio *Intergroup Ewing's Sarcoma Study* (IESS-1) demostró el valor de la radioterapia pulmonar preventiva. En el grupo tratado con poliquimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 24 % en comparación con el 44 % ($p = 0,001$) tras poliquimioterapia y radioterapia pulmonar. En los estudios europeos ha sido práctica habitual realizar la irradiación pulmonar preventiva ipsilateral en pacientes con tumores de la pared torácica con afectación pleural. La supervivencia libre de enfermedad a los 7 años fue del 63 % en el grupo de radioterapia hemitorácica y del 46 % en el grupo no irradiado. Las tasas de fallo local no fueron diferentes entre los grupos, pero el fallo metastásico fue más frecuente en el grupo sin radioterapia torácica (12). Las diferencias no fueron significativas, pero el hecho de que en el grupo con radioterapia torácica los factores pronósticos fueran peores (mayor frecuencia de derrame pleural, infiltración pleural o contaminación quirúrgica del espacio pleural), hace pensar que la radioterapia torácica es efectiva.

Radioterapia en el condrosarcoma y el cordoma

El 50 % de los cordomas se originan en el sacro. Los avances en las técnicas de imagen y cirugía han mejorado notablemente los resultados del tratamiento, especialmente sobre lesiones en el nivel S3 o inferior. Sin embargo, la importancia crítica de los niveles vertebrales S1-S2 para la movilidad y de las raíces S2-S3 para la función rectal y vesical, hacen que la cirugía en estos niveles sea frecuentemente subtotal. En cordomas primarios de sacro, la radioterapia postoperatoria tras residuo tumoral microscópico y la radioterapia radical en pacientes inoperables brindan tasas de control local satisfactorias. El tratamiento apropiado de los cordomas de la base del cráneo es la resección máxima seguida de radioterapia. La resección completa es imposible en la mayor parte de los casos. Las series en las que se han empleado técnicas convencionales de fotones se han alcanzado dosis < 65 Gy y muestran tasas de control local a los 5 años < 40 %. En los últimos años se han publicado series de tratamiento con partículas cargadas, principalmente protones, administrándose dosis > 70 Gy y mostrando tasas de control local a los 5 años > 50 %. Las técnicas avanzadas con fotones, sobre todo las técnicas estereotáxicas, han posibilitado el tratamiento de las lesiones de base del cráneo con dosis altas, alcanzando tasas de control local a 5 años > 76 %.

Aproximadamente el 10 % de los condrosarcomas afectan al área de cabeza y cuello, siendo las sincondrosis esfeno-petrosa y esfeno-occipital, así como la cavidad nasal y los senos paranasales las localizaciones más frecuentes. En casos inoperables y tras resecciones incompletas está indicada la radioterapia. Los tratamientos con partículas cargadas han proporcionado unos resultados excelentes con dosis altas (72 Gy).

Técnica de radioterapia (6)

La calidad técnica de la radioterapia es determinante para alcanzar resultados clínicos satisfactorios en el tratamiento de los tumores óseos. En pacientes con SEW sometidos a radioterapia, el estudio *Pediatric Oncology Group 8346* (POG 8346) separó aleatoriamente a los pacientes destinados a recibir radioterapia sobre el tumor primario en dos grupos: un grupo de radioterapia adaptada al volumen tumoral recibió 55,8 Gy sobre el volumen tumoral macroscópico (definido mediante RM) con un margen de 2 cm; un segundo grupo de radioterapia estándar recibió 39,6 Gy en la totalidad del hueso afectado seguido de 16,2 Gy sobre el volumen tumoral macroscópico más 2 cm. La tasa de control local y la supervivencia libre de enfermedad fueron equiparables en ambos grupos. Las diferencias en el control local entre los pacientes tratados con una técnica radioterápica adecuada o inadecuada fueron notables: control local a 5 años del 80 % en tratamientos apropiados, 48 % en tratamientos con desviaciones menores y 16 % en pacientes con desviaciones mayores ($p = 0,005$) (13).

Dosis y volumen

En el tratamiento del SEW irreseccable, la dosis de radiación recomendada es de 56 Gy si se ha obtenido respuesta a la quimioterapia de inducción, y posiblemente dosis más altas (≥ 60 Gy) en casos desfavorables (grandes volúmenes y/o ausencia de respuesta a la quimioterapia). El volumen de irradiación apropiado es el volumen tumoral pre-quimioterapia con un margen de 2 cm hasta una dosis de 45 Gy, seguido de un refuerzo sobre el volumen tumoral postinducción. En un contexto postoperatorio, la afectación tumoral macroscópica precisa una dosis de 56 Gy y el residuo tumoral microscópico requiere 46-50 Gy. La totalidad del lecho quirúrgico debe incluirse en la irradiación postoperatoria (14). Los fraccionamientos alterados no han mejorado los resultados del tratamiento.

El condrosarcoma y el osteosarcoma requieren dosis de aproximadamente 66 Gy para el control de la enfermedad microscópica residual, y dosis ≥ 70 Gy para el control de la enfermedad macroscópica. En el caso del osteosarcoma, se suele emplear la radioterapia tras la quimioterapia de inducción y de modo concomitante con fármacos como la ifosfamida y el etopósido. El tratamiento de los cordomas requiere dosis de 70 Gy sobre la enfermedad microscópica y ≥ 75 Gy para el control de la enfermedad macroscópica.

Técnicas avanzadas

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con haces de fotones se viene empleando en los últimos años para el tratamiento de sarcomas óseos en localizaciones desfavorables (pelvis, columna vertebral y cabeza y cuello) debido a la mejor adaptación de la distribución de dosis al volumen tumoral y a su mayor capacidad para la preservación de tejidos sanos.

En casos en los que los tejidos sanos sean órganos vitales y se encuentren muy próximos (a pocos milímetros) del volumen tumoral, se necesitan técnicas de tratamiento con alto gradiente de dosis, mayor que la IMRT, en los límites de los campos de radiación. En localizaciones críticas como la base del cráneo y la columna vertebral, los haces de protones o de otras partículas cargadas, como iones de carbono, han demostrado una alta eficacia.

En la actualidad, se están aplicando nuevos sistemas de radioterapia externa utilizando aceleradores lineales convencionales de alta precisión y localización estereotáxica al tratamiento de sarcomas en localizaciones desfavorables, y sus resultados son alentadores. Las tecnologías actuales pueden utilizarse sobre volúmenes extracraneales. En general, los resultados en los condrosarcomas son comparables con los obtenidos en el tratamiento con protones, pero los resultados en los cordomas son inferiores.

Otras modalidades de radioterapia

- Braquiterapia: se ha desarrollado una estrategia de tratamiento mediante placas de itrio-90 para la sobreimpresión de la superficie de la duramadre en contacto con tumores espinales y paraespinales.
- Radioterapia intraoperatoria: se emplea sobre sarcomas óseos pélvicos como método de sobreimpresión sobre márgenes quirúrgicos positivos.
- Radioisótopos no encapsulados: las metástasis osteoblásticas y los osteosarcomas captan con avidéz algunos radiofármacos, como el 153-samario-EDTMP, empleándose con carácter paliativo en osteosarcomas recurrentes o metastásicos.

SECUELAS (6)

Las secuelas son el resultado del tratamiento multidisciplinar agresivo. Las secuelas derivadas de la quimioterapia son:

- Pérdida de audición, hipomagnesemia y deterioro de la función renal asociadas con la administración de cisplatino. Es necesario un audiograma basal previamente al tratamiento y monitorización de los niveles de electrolitos.
- Cardiomiopatía e hipertensión secundarias a dosis acumuladas elevadas de antraciclinas. Es necesario realizar un ecocardiograma pretratamiento y repetirlo a lo largo del tratamiento. Como estrategias preventivas cabe mencionar la administración en infusión continua, el uso de dexrazoxano y la adriamicina pegilada liposomal. Debe recomendarse al paciente evitar otros factores de riesgo cardiovascular.
- Cistitis hemorrágica.

- Esterilidad, disfunción sexual, alteraciones menstruales y alteraciones endocrinas, especialmente por ciclofosfamida e ifosfamida. Debe ofrecerse, a los varones postpuberales, la posibilidad de preservación de esperma.
- Inducción de segundos tumores, especialmente leucemia mieloide aguda.

Las secuelas quirúrgicas son:

- Infección crónica de la herida quirúrgica.
- Seromas y hematomas.
- Asimetría ósea o muscular; desfiguración.
- Deterioro funcional y de la calidad de vida; cambios en la deambulación.
- Dolor crónico.

Las secuelas de la radioterapia son las siguientes:

- Retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica.
- Retraso del crecimiento.
- Fractura patológica.
- Fibrosis y edema de la extremidad.
- Fibrosis de vísceras huecas. Malabsorción.
- Deterioro funcional de órganos críticos incluidos en el volumen de tratamiento.
- Esterilidad, disfunción sexual y alteraciones menstruales tras la irradiación pélvica.
- Neuropatía, plexopatía y mielopatía. Dolor crónico.
- Inducción de segundos tumores, especialmente sarcomas.

Los supervivientes de un sarcoma sufren también múltiples secuelas psicológicas, entre las que cabe citar:

- Temor a la recurrencia.
- Estrés postraumático.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Dificultades para las relaciones interpersonales.

Las secuelas físicas y psicológicas hacen que los supervivientes de un sarcoma tengan importantes dificultades de adaptación al entorno familiar, social y laboral. Los profesionales de la salud deben proporcionar la información precisa y facilitar el acceso a los servicios de soporte de toda índole que el paciente pudiera necesitar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Romasanta LA, Montero Luis A, Verges Capdevila R, Mariño Cotelo A, Rico Pérez JM; SEOR Sarcoma Group. Centralised treatment of soft tissue sarcomas in adults. *Clin Transl Oncol*. 2008; 10: 102-10.
2. García Del Muro X, Martín J, Maurel J, Cubedo R, Bagué S, de Álava E, et al; Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Conferencia de Consenso: Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas. *Med Clin*. 2011; 136: 408.e1-8.
3. Greene FL, Page DL, Balch CM, et al. (editores). *AJCC Cancer Staging Manual*. 6ª ed. New York: Springer; 2002.
4. Fletcher CDM, Unni K, Mertens K (editores). *World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC; 2002.
5. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 350-62.
6. Pérez Romasanta LA, Pastor Peidro J, Casquero Ocio F. Sarcomas óseos y de tejidos blandos del adulto. En: Calvo FA, Biete A, Pedraza V, et al. (editores). *Oncología radioterápica. Principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Madrid: Arán Ediciones; 2010; p.1169.
7. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomized trial. *Lancet*. 2002; 359: 2235-41.
8. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, et al. Situación del cáncer en España. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27: 165-73.
9. Patel S, DeLaney TF. Advanced-technology radiation therapy for bone sarcomas. *Cancer Control*. 2008; 15: 21-37.
10. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: Current management. *Oncologist*. 2006; 11: 503-19.
11. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: Results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55: 168-77.
12. Schuck A, Ahrens S, Konarzewska A, Paulussen M, Fröhlich B, Könemann S, et al. Hemithorax irradiation for Ewing tumors of the chest wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54: 830-8.
13. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, Glicksman A, Gilula L, Laurie F, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: End results of POG #8346. *Pediatric Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42: 125-35.
14. Donaldson SS. Ewing sarcoma: Radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 471-6.



OLIGOMETÁSTASIS



OLIGOMETÁSTASIS



M.^a C. Rubio Rodríguez, O. Hernando Requejo
Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Sanchinarro. Madrid

INTRODUCCIÓN

La radioterapia es uno de los tratamientos que más contribuyen a la curación de pacientes oncológicos diagnosticados en fases iniciales, cuando el tumor está confinado locorregionalmente. En fases más avanzadas de la enfermedad, en pacientes metastásicos, la quimioterapia u otros tratamientos sistémicos son el tratamiento de elección y la radioterapia ha tenido una indicación exclusivamente paliativa. Sin embargo, existe un tipo de pacientes que, a pesar de ser diagnosticados en fases más avanzadas de la enfermedad, también pueden ser potencialmente curables. Se trata de pacientes oligometastásicos, término acuñado por Samuel Hellman en 1998 (1) y definido como un estado de la enfermedad metastásica (número limitado de metástasis, en número limitado de órganos), con periodos de supervivencia libre de enfermedad prolongados, en los que el tratamiento local de las metástasis contribuye a prolongar la supervivencia. Clásicamente, la resección quirúrgica ha sido el tratamiento de elección de estas metástasis, pero en los últimos años la incorporación de nuevas técnicas de irradiación de alta precisión, como la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT), han conseguido excelentes resultados, con altas tasas de control local y mínima toxicidad, y sitúan a la radioterapia como una alternativa de tratamiento eficaz para estos pacientes.

METÁSTASIS PULMONARES

Introducción

Los pulmones son el segundo lugar más frecuente de aparición de metástasis y los tumores con más afinidad para provocar metástasis pulmonares son los sarcomas de partes blandas, el cáncer de mama, el carcinoma colorrectal, los tumores de células germinales y el melanoma.

Diagnóstico

En general, las metástasis pulmonares se diagnostican al realizar el estudio de extensión de un paciente recién diagnosticado o bien en las revisiones de control tras un tratamiento oncológico. La radiografía de tórax convencional tiene una sensibilidad del 48 % en la detección de metástasis pulmonares. La prueba de imagen más usada es la tomografía computarizada (TC) helicoidal, con una sensibilidad del 81 %, si bien la sensibilidad es más reducida para las lesiones menores de 6 mm (48 %). La tomografía por emisión de positrones (TEP) fusionada con TC (TEP-TC) es la prueba más sensible y específica para la detección de metástasis pulmonares, ya que alcanza una sensibilidad del 86,7 % y una especificidad del 83 % en lesiones mayores de 10 mm.

Clasificación

El paciente con metástasis pulmonares se encuentra en el estadio más avanzado de la enfermedad (estadio IV). De cara al tratamiento con SBRT, las lesiones van a ser fundamentalmente divididas en lesiones centrales (aquellas englobadas en el árbol bronquial proximal, definido como el volumen de 2 cm en todas direcciones alrededor de la carina, bronquios principales derecho e izquierdo, bronquio lobar superior derecho e izquierdo, bronquios intermedios, bronquio del lóbulo medio derecho, bronquio de la llingula y bronquio inferior derecho e izquierdo), y periféricas (las no centrales).

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento de elección de las metástasis pulmonares (2), con una supervivencia media de 35 meses y 15 meses en pacientes con resección completa y parcial, respectivamente.

En la última década ha surgido la posibilidad de tratamiento de estos pacientes también con radioterapia. El desarrollo de nuevas técnicas de irradiación, como la SBRT, permiten la administración de dosis altas de irradiación en pocas fracciones, circunscribiendo la misma de manera exquisita a un volumen altamente delimitado, con objeto de conseguir la máxima respuesta tumoral con los mínimos efectos secundarios sobre los tejidos sanos circundantes.

Técnica de irradiación

La irradiación de metástasis pulmonares con SBRT requiere:

- Inmovilización: un aspecto importante de las técnicas de SBRT es la inmovilización del paciente para hacer reproducible y fiable el tratamiento. El uso de colchones de vacío, planos inclinados o inmovilizadores termoplásticos corporales es lo más extendido.
- Delimitación adecuada del tumor (volumen tumoral macroscópico, *gross tumor volume*, GTV): siguiendo principios de la radiocirugía craneal clásica, no se suele aplicar un margen de enfermedad microscópica al GTV. Por tanto, en la SBRT de metástasis pulmonares, el volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) será igual al GTV (tumor macroscópico visible en las pruebas de imagen TC o TEP-TC). Se recomiendan cortes cada 2-3 mm, en ventana pulmonar y de tejido blando para la delimitación del CTV y administración de contraste intravenoso.
- Definición del volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV): con el fin de disminuir la irradiación innecesaria de tejido pulmonar sano, en este tipo de tratamientos es de vital importancia cuantificar y controlar el movimiento tumoral durante la respiración y para ello existen varias posibilidades. El empleo de TC 4D permite cuantificar ese desplazamiento y genera un *internal target volumen* (ITV) acorde con el movimiento de cada lesión durante la respiración. El PTV que se añade al ITV en la SBRT suele ser de 5-10 mm, dependiendo del equipo de irradiación. Los sistemas restrictivos, como el *dampening*, ejercen una compresión a nivel del diafragma y disminuyen el recorrido del tumor durante la respiración, de modo que el ITV resultante es menor y también, por tanto, el volumen de PTV (PTV: ITV + CTV + 5-10 mm). Sistemas de compensación como el *gating* o el *tracking*, mediante el empleo de marcadores internos, permiten irradiar con control intrafracción del movimiento del tumor, y no necesitan tener en cuenta el ITV, de modo que disminuyen el PTV (PTV: CTV + 5-10 mm) y con ello el volumen de pulmón sano irradiado.
- Se requiere una dosimetría altamente conformada y de alto gradiente de dosis. Generalmente, radioterapia conformada tridimensional, con múltiples haces conformados.
- Es imprescindible la verificación mediante sistemas de imagen guiada de la correcta administración del tratamiento (TC *cone beam*, ExacTrac®, etc.).
- Dosis y fraccionamiento: en general, la dosis más usada para metástasis pulmonares periféricas son 3 fracciones de 18-20 Gy, aunque los esquemas de 5 fracciones de 12 Gy también son frecuentes. En lesiones centrales se utilizan 5 fracciones de 10-12 Gy o esquemas de 7 fracciones de 8 Gy. La dosis limitante de los órganos de riesgo (pulmones, corazón, esófago, médula espinal, esófago, piel y grandes vasos) varían según el esquema de tratamiento elegido, y también se debe tener en cuenta la dosis recibida por las costillas debido a la posibilidad de fracturas costales (Figura 1).

Los criterios de selección de pacientes para el tratamiento con SBRT con metástasis pulmonares son: pacientes inoperables por criterios médicos, o que rechacen la cirugía, con oligometástasis pulmonares (1-5), lesiones de tamaño < 5-6 cm y con pruebas de función pulmonar adecuada (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV1] > 40 %). El paciente debe tener buen estado general (índice de Karnofsky ≥ 70). Está permitida la enfermedad extrapulmonar potencialmente tratable.

La Tabla 1 muestra los estudios más importantes en el tratamiento de metástasis pulmonares con SBRT (3-5); cabe destacar el estudio fase I/II en 38 pacientes con 63 lesiones pulmonares metastásicas, en el que en una primera fase se escala la dosis en 3 fracciones de 12, 15 y 20 Gy, con control local a 2 años del 96 % (6).

METÁSTASIS HEPÁTICAS

Introducción

El hígado es un órgano frecuente de oligometástasis, fundamentalmente en tumores primarios colorrectales, de pulmón y de mama. En tumores colorrectales, el hígado es el primer sitio de progresión metastásica

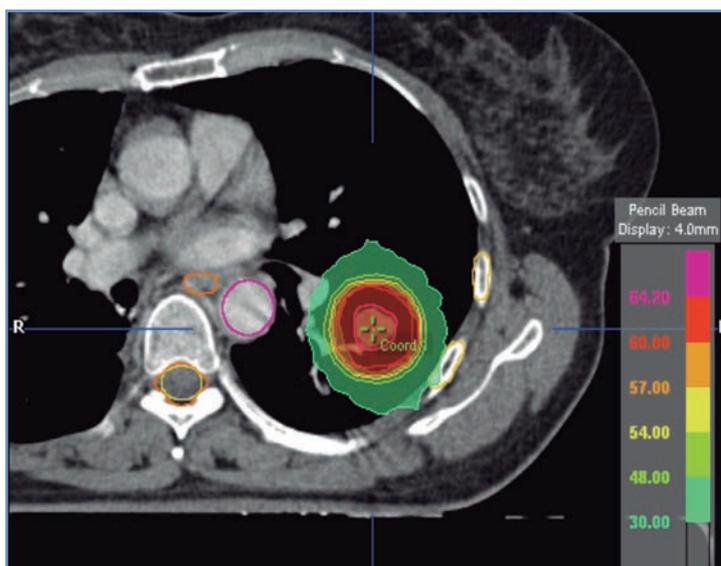


Figura 1. Dosimetría de alto gradiente en el tratamiento de una metástasis pulmonar con radioterapia estereotáxica extracraneal (60 Gy en 3 fracciones de 20 Gy).

Tabla 1. Series retrospectivas y estudios clínicos fase I-II de metástasis pulmonares tratadas con radioterapia estereotáxica extracraneal

Autor	N.º	Dosis (n.º fracciones × Gy)	Control local	Toxicidad
Wulf, 2004 (3)	48	3 × 10-12,5 Gy	18 meses 88 %	2 % grado ≥ 3
Norihisa, 2008 (4)	35	3 × 12 Gy 3 × 20 Gy	2 años 90 % 2 años 100 %	1,5 % grado ≥ 3
Brown, 2008 (5)	69	1-4 × 5-60 Gy	18 meses 71 %	1 % grado ≥ 3
Rusthoven, 2006 (6)	63	3 × 20 Gy	2 años 96 %	8 % grado ≥ 3

(el 15-25 % presentan metástasis al diagnóstico y el 50-70 % las desarrollan a lo largo de la enfermedad) (7). Aproximadamente, el 40 % de estos pacientes tienen enfermedad confinada al hígado; el control local de estas lesiones aumenta su supervivencia y, en algunos casos, los convierte en potencialmente curables.

Diagnóstico

El diagnóstico de las metástasis hepáticas debe incluir una exploración física completa, una analítica con hemograma y bioquímica, marcadores tumorales y pruebas de imagen, entre las que se incluyen la ecografía hepática y una TC toracoabdominal con contraste intravenoso. En ocasiones, el empleo de la TC abdominal con contraste intravenoso no es suficiente para confirmar la presencia de lesiones metastásicas hepáticas y el estudio debe completarse con una RM hepática o una TEP-TC, especialmente en el seguimiento y en la evolución de pacientes previamente tratados con quimioterapia, cirugía, radiofrecuencia o SBRT. La correcta estadificación previene resecciones innecesarias en pacientes con enfermedad diseminada. El diagnóstico de confirmación histológico de las metástasis no es imprescindible y se asume en el contexto de un tumor primario conocido.

Tratamiento

Actualmente, la resección quirúrgica es el tratamiento local de elección de las metástasis hepáticas; obtiene un control local del 85-90 % y una supervivencia a 5 años del 25-40 % (en series de determinados pacientes este con-

trol local aumenta hasta el 60 %). Los nuevos tratamientos sistémicos, la combinación de diferentes esquemas de quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX, etc.) y de los nuevos tratamientos moleculares (bevacizumab, cetuximab, etc.), han conseguido tasas de respuesta de hasta el 50 %, permitiendo la reseccabilidad de las metástasis hepáticas previamente irresecables hasta en un 23 % de los casos, alcanzando supervivencias a 5 años del 33 %. Sin embargo, solo el 10-20 % de los pacientes con metástasis hepáticas son candidatos a cirugía, bien porque siguen siendo reseccables o porque no son operables por criterios médicos. Aunque en el contexto de estudios clínicos, la SBRT hepática surge como una alternativa de tratamiento eficaz en estos pacientes, con alto control local y poca toxicidad (nivel de recomendación 2B).

Clásicamente, la radioterapia en el hígado ha estado limitada por la toxicidad hepática (enfermedad hepática radioinducida). Sin embargo, el hígado obedece al modelo radiobiológico de arquitectura en paralelo, y aunque no tolera dosis medias altas (la dosis máxima que tolera todo el hígado es de 30 Gy), volúmenes pequeños de hígado pueden recibir con seguridad dosis muy altas, si es posible limitar la dosis media que recibe el hígado sano.

Por ello, para la irradiación de lesiones hepáticas es imprescindible la utilización de técnicas de irradiación de alta precisión y exactitud como la SBRT, que permitan administrar con seguridad dosis muy altas al tumor y mínimas sobre el hígado sano y otros órganos críticos circundantes, lo que permite un mayor control local del tumor y una menor toxicidad.

Técnica de irradiación

La irradiación de metástasis hepáticas con SBRT requiere:

- Inmovilización: una parte importante en las técnicas de SBRT es la inmovilización del paciente para hacer reproducible y fiable el tratamiento. El uso de colchones de vacío, planos inclinados o inmovilizadores termoplásticos corporales es lo más extendido.
- Delimitación adecuada del tumor (GTV): siguiendo los principios de la radiocirugía craneal clásica, no se suele aplicar un margen de enfermedad microscópica al GTV. Por tanto, en la SBRT de metástasis hepáticas, el CTV será igual al GTV (tumor macroscópico visible en pruebas de imagen TC, RM o TEP-TC). Se recomiendan cortes cada 2-3 mm y administración de contraste intravenoso. La RM permite una mayor definición de las metástasis hepáticas y la TEP-TC aporta información adicional sobre la actividad metabólica de las lesiones hepáticas y contribuye a definir con más precisión el GTV. Definición del PTV: con el fin de disminuir la irradiación innecesaria de tejido hepático sano, en este tipo de tratamientos es muy importante cuantificar y controlar el movimiento hepático durante la respiración, para lo cual existen varias posibilidades. Al igual que en el tratamiento de metástasis pulmonares, el empleo de TC 4D permite cuantificar el desplazamiento de las metástasis hepáticas y genera un ITV acorde con el movimiento de cada lesión durante la respiración. El PTV que se añade al ITV en la SBRT suele ser de 5-10 mm, dependiendo del equipo de irradiación. Sistemas restrictivos, como el *dampening*, ejercen una compresión a nivel del diafragma y disminuyen el recorrido del tumor durante la respiración, así el ITV resultante es menor y también, por tanto, el volumen de PTV (PTV: ITV + CTV + 5-10 mm). Sistemas de compensación como el *gating* o el *tracking*, mediante el empleo de marcadores internos, permiten irradiar con control intrafracción del movimiento del tumor, no necesitan tener en cuenta el ITV y, por tanto, disminuyen el PTV (PTV: CTV + 5-10 mm) y con ello el volumen de hígado sano irradiado. Se requiere una dosimetría altamente conformada y de alto gradiente de dosis. Generalmente, se utiliza la radioterapia conformada tridimensional, con múltiples haces conformados. En ocasiones, en la proximidad de órganos críticos como el estómago o el intestino, es necesario el empleo de IMRT. Es imprescindible la verificación mediante sistemas de imagen guiada de la correcta administración del tratamiento (TC *cone beam*, ExacTrac®, etc.).
- Dosis y fraccionamiento: en general, la dosis más usada para metástasis hepáticas son 3 fracciones de 15-20 Gy. En lesiones de mayor tamaño (≥ 5 cm) o próximas al intestino o al estómago, se recomiendan otros fraccionamientos en función de las dosis limitantes (son frecuentes 5 fracciones de 10 Gy y 10 fracciones de 5 Gy) (Figura 2).

Las recomendaciones de limitación de dosis para el hígado en tratamientos con SBRT con 3 fracciones son: al menos 700 ml de hígado sano deben recibir < 15 Gy, dosis máxima al estómago o el intestino $< 8-10$ Gy por fracción, riñón V15 < 35 %, costillas < 30 Gy en 10 ml, dosis máxima en la piel < 21 Gy, dosis máxima en la médula < 18 Gy (6).

Los criterios de selección para el tratamiento de metástasis hepáticas con SBRT deben contemplar: pacientes con buen estado general (índice de Karnofsky ≥ 70), pacientes con cinco o menos metástasis hepáticas, de menos de 6 cm, metástasis irresecables o pacientes no operables, con buena función hepática (bilirrubina total < 3 mg/dl, albúmina $> 2,5$ g/dl, estudio de coagulación normal, transaminasas < 3 veces el valor normal). Está permitida la enfermedad extrahepática potencialmente tratable.

Aunque no hay estudios fase III que comparen la cirugía y la SBRT en metástasis hepáticas, ya hay estudios fases I y II que han demostrado su seguridad y eficacia, con tasas de control local > 80-90 % y muy baja toxicidad y que permiten plantear la SBRT como una alternativa de tratamiento (Tabla 2).

METÁSTASIS VERTEBRALES

Introducción

Clásicamente, el tratamiento de las lesiones vertebrales ha implicado a la radioterapia, si bien era más utilizada como tratamiento paliativo del dolor o de los sín-

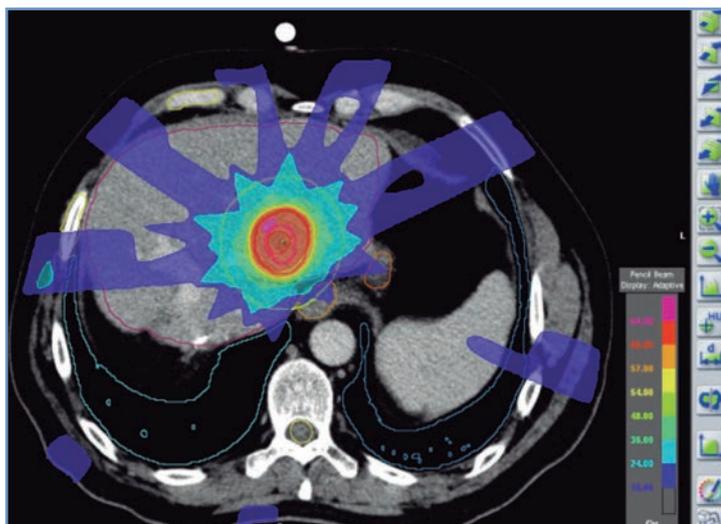


Figura 2. Dosimetría de alto gradiente en el tratamiento de una metástasis hepática con radioterapia estereotáxica extracraneal (60 Gy en 3 fracciones de 20 Gy).

Tabla 2. Estudios clínicos fases I-II de metástasis hepáticas tratadas con radioterapia estereotáxica extracraneal

Autor	N.º	Dosis (n.º fracciones × Gy)	Control local	Toxicidad
Herfarth , 2001 (8)	44	1 × 14-26 Gy	12 meses 71 % 18 meses 67 %	No grado ≥ 3
Kavanagh, 2006 (9)	24	3 × 12-20 Gy	8 meses 93 %	No grado ≥ 3
Kartz, 2007 (10)	69	5 × 6-10 Gy	10 meses 76 % 20 meses 57 %	No grado ≥ 3
Mendez Romero, 2006 (11)	17	3 × 10-12,5 Gy	2 años 86 %	2 grado ≥ 3
Rusthoven, 2009 (12)	47	3 × 12-20 Gy	12 meses 95 % 2 años 92 % Lesiones < 3 cm LC 100 %	2 % grado ≥ 3
Goodman, 2010 (13)	26	18-30 Gy	12 meses 77 %	No grado ≥ 3

tomas de compresión medular que como tratamiento con intención radical, reservándose la cirugía para esta última. El empleo de cirugía radical y radioterapia adyuvante, en pacientes con buen estado general, se generalizó a partir de un estudio aleatorizado de 2005, que demostraba un mayor tiempo de independencia en la deambulación y una mejora en la supervivencia. La SBRT vertebral comienza a desarrollarse a finales de los años noventa, utilizando sistemas invasivos fijados a las apófisis espinosas de las vértebras, en un intento de imitar a la radiocirugía craneal y con el fin de administrar una dosis mayor al tejido tumoral tras un tratamiento fraccionado. Con el desarrollo tecnológico posterior, la evolución de la técnica ha sido hacia tratamientos no invasivos, guiados por imagen y en fracción única o en un número muy limitado de fracciones.

Diagnóstico

El diagnóstico de las metástasis vertebrales se basa en la clínica (dolor, alteraciones sensitivas) y pruebas de imagen: RM (sensibilidad del 92 % y especificidad del 84 %), TC (sensibilidad del 68 % y especificidad del 56 %) y la gammagrafía ósea y la TEP-TC, que indican la distribución global de la afectación ósea.

Clasificación

Por definición, el paciente con metástasis vertebrales se encuentra en el estadio más avanzado de su enfermedad (estadio IV); la forma de clasificación de las lesiones sería en lesión vertebral única o múltiple y describiendo los niveles vertebrales afectados y la presencia o no de compresión medular radiológica. Además, hay que conocer las manifestaciones clínicas y la presencia o no de síntomas neurológicos.

Tratamiento

La cirugía es uno de los tratamientos básicos de la compresión medular, y la realización de laminectomías descompresivas ha sido la técnica predominante; la cirugía más radical incluye la resección del tumor y los elementos anteriores y posteriores de la vértebra, con una fijación posterior. La radioterapia paliativa ha sido el tratamiento fundamental para las metástasis óseas; esquemas cortos de tratamiento entre 1 y 10 fracciones (dosis totales de 8 y 30 Gy) son los más usados. La SBRT vertebral tiene la ventaja de proporcionar una paliación del dolor más rápida y efectiva (15,16) y una mayor radicalidad en el tratamiento de la lesión tumoral, lo que se traduce en un mayor control local (17).

Los criterios de selección para el tratamiento de metástasis vertebrales con SBRT incluyen pacientes con buen estado general y la presencia de hasta tres niveles vertebrales afectados, pero sin más de dos niveles consecutivos.

Técnica de irradiación

La irradiación de metástasis vertebrales con SBRT requiere:

- Inmovilización: el paciente será colocado en decúbito supino, en una posición cómoda y estable. Los sistemas de inmovilización utilizados con más frecuencia son colchones de vacío, cunas alfa, inmovilizadores termoplásticos corporales; para lesiones cervicales y torácicas altas, las máscaras termoplásticas aseguran una inmovilización muy estable.
- Delimitación adecuada del GTV: se debe hacer una TC de simulación con contraste intravenoso, con cortes cada 2-3 mm. Se realizará fusión de imagen con RM en secuencias T1 con contraste y T2, que aseguran la correcta delimitación del tumor y de la médula espinal, principal órgano de riesgo limitante que se debe tener en cuenta. En la SBRT de metástasis vertebrales, el CTV se establecerá según la localización de la lesión; se recomienda incluir la totalidad de los pedículos afectados para evitar recidivas marginales.
- Delimitación del PTV: aunque existe controversia en la literatura médica, se recomienda un margen al PTV de 2-3 mm para asegurar la correcta cobertura, a pesar de estar hablando de técnicas de radiocirugía, el margen depende del sistema de imagen guiada del que se disponga. Se requiere una dosimetría altamente conformada y de alto gradiente de dosis, con IMRT con múltiples haces conformados (Figura 3). En ocasiones, en la proxi-

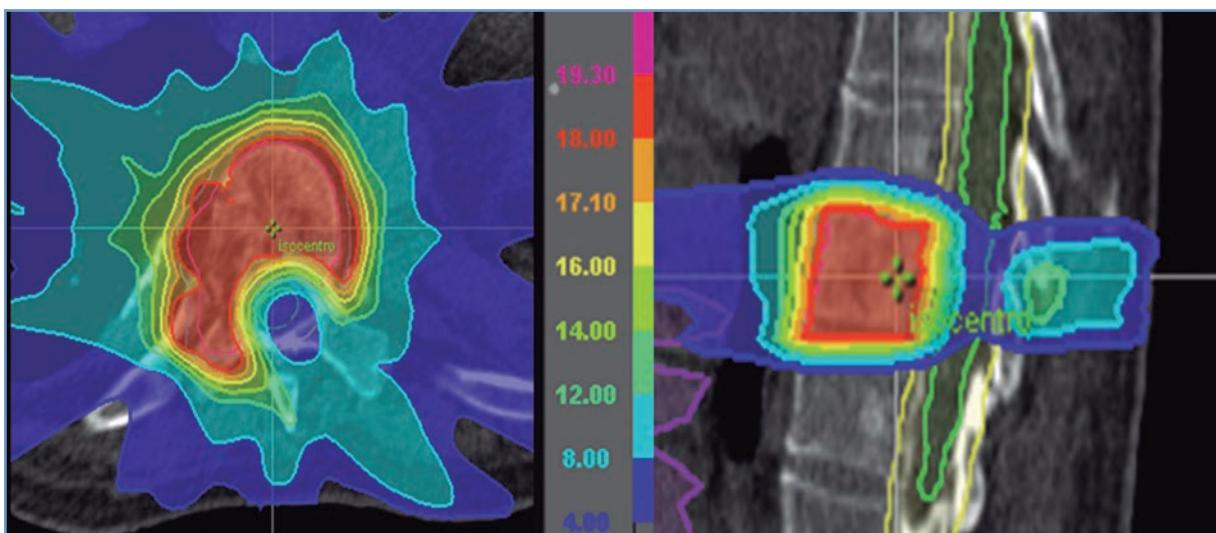


Figura 3. Dosimetría de alto gradiente en el tratamiento de una metástasis vertebral con radioterapia estereotáxica extracraneal (18 Gy en dosis única).

midad de órganos críticos, como el estómago o el intestino, es necesario el empleo IMRT. Es imprescindible la verificación mediante sistemas de imagen guiada de la correcta administración del tratamiento (TC *cone beam*, ExacTrac®, etc.).

- Dosis y fraccionamientos: los primeros tratamientos descritos en series retrospectivas administraban dosis variables entre 2 y 5 fracciones, aunque ya había estudios en fracción única (15,16,18). A día de hoy, se recomienda el tratamiento en fracción única. Las dosis administradas siguen siendo variables, entre 14 y 24 Gy, con tasas de control local a 3 años del 85-90 % (18-22). Actualmente está abierto el protocolo fase II-III del *Radiation Therapy Oncology Group 0631* (RTOG 0631), en el que se comparan 8 Gy con 16-18 Gy en fracción única.

Los principales órganos de riesgo son la médula espinal y las raíces nerviosas, y se deberán contornear hasta 6 mm por encima y por debajo del tumor (17). Otros órganos de riesgo dependerán de los tejidos que rodean a la vértebra afectada según su nivel. La dosis de tolerancia es variable; para fracción única el protocolo 0631 indica que 0,35 cc de médula espinal pueden recibir ≤ 10 Gy, un 10 % de la médula o menos puede recibir 10 Gy y 0,03 cc de la médula puede recibir ≤ 14 Gy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Helmann S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 8-10.
2. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 113: 37-49.
3. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: A noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60: 186-96.
4. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 398-403.
5. Brown WT, Wu X, Fowler JF, García S, Fayad F, Amendola BE, et al. Lung metastases treated by CyberKnife image-guided robotic stereotactic radiosurgery at 41 months. *South Med J*. 2008; 101: 376-82.
6. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I-II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1579-84.
7. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006; 20: 1161-76.
8. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: Results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 164-70.
9. Kavanagh BD, Scheffter TE, Cardenes HR, Stieber VW, Raben D, Timmerman RD, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol*. 2006; 45: 848-55.
10. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67: 793-8.
11. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase I-II study. *Acta Oncol*. 2006; 45: 831-7.
12. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1572-8.
13. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. Dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78: 486-93.
14. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet*. 2005; 366: 643-8.
15. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine*. 2007; 7: 151-60.
16. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: Clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007; 32: 193-9.
17. Ryu S, Jin JY, Jin R, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, et al. Partial volume tolerance of spinal cord and complication of single dose radiosurgery. *Cancer*. 2007; 109: 628-36.
18. Yamada Y, Lovelock M, Bilsky MH. A review of image-guided intensity-modulated radiotherapy for spinal tumors. *Neurosurgery*. 2007; 61: 226-35.
19. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, McRae DA, Lunsden M, Dieterich S, et al. Cyberknife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine*. 2005; 2: 540-9.
20. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, et al. Stereotactic radiosurgery for spine metastases for renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine*. 2005; 3: 288-95.
21. Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE, Agarwala SS, Kirkwood JM. Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases. *Stereotact Func Neurosurg*. 2005; 83: 213-21.
22. Ryu S, Jin R, Jin JY, Chen Q, Rock J, Anderson J, et al. Pain control by image-guided radiosurgery for solitary spinal metastasis. *J Pain Symp Manage*. 2008; 35: 292-8.



**PIEL Y TUMORES
BENIGNOS**



CARCINOMA EPIDERMOIDE Y CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES



R. Hernanz de Lucas, A. Montero Luis, E. Fernández Lizarbe, P. Caballero Guerra
*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide y el carcinoma basocelular, o basalioma, cutáneo son dos de los tumores más frecuentemente diagnosticados en la población. Su pronóstico con el tratamiento adecuado es excelente.

Los carcinomas basocelulares representan cerca del 75 % de los tumores cutáneos no melanomas y los carcinomas epidermoides cerca del 25 %, siendo mayor su incidencia en la población de edad más avanzada y en el sexo masculino, así como en la raza caucásica, aunque esta se va igualando a medida que nos acercamos geográficamente al Ecuador. La incidencia real es muy difícil de determinar, ya que, al tratarse de patologías con altas tasas de curación y poca repercusión hospitalaria, muchos de los casos no son registrados.

Existe una serie de factores de riesgo para el desarrollo de estas neoplasias:

- La exposición a radiación ultravioleta (UV), ligada íntimamente con el tipo de piel, de modo que son más propensos al desarrollo de tumores cutáneos aquellos con piel más clara.
- El número de horas solares de exposición, mayor en latitudes más cercanas al Ecuador.
- La existencia de alteraciones genéticas predisponentes y que confieren una mayor sensibilidad a la radiación UV.

Aunque las tasas de curación de este tipo de tumores son muy altas, en el 96-99 % se observan altos índices de recurrencia, siendo variable según el tipo de tratamiento realizado, aunque se estima alrededor del 20 % en el primer año siguiente al tratamiento. La tasa de recurrencia a los 5 años de los basaliomas es del 8,7 % cuando se realiza la cirugía de Mohs, del 10,1 % después de escisión quirúrgica, del 7,7 % tras curetaje y electrocoagulación, del 8,7 % tras radioterapia o del 7,7 % tras criocirugía.

En cuanto el riesgo de desarrollar metástasis en el curso de la enfermedad, los carcinomas epidermoides presentan una mayor predisposición, variando entre 0,1-13,7 %, dependiendo del tiempo de seguimiento, de la lesión primaria o de su localización primitiva. La incidencia de metástasis en los basocelulares es menor, con un riesgo entre 0,0028-0,55 %, existiendo una relación con el tamaño del tumor primitivo.

DIAGNÓSTICO

Para el correcto diagnóstico y estadificación de estos tumores es imprescindible una buena anamnesis y una exploración completa, tanto de la piel como de las áreas ganglionares, con biopsia de las lesiones sospechosas y/o punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de las adenopatías que pudiesen ser patológicas.

Los tumores cutáneos se estratifican de acuerdo con la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7ª edición (2010) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación TNM de los tumores cutáneos (American Joint Committee on Cancer, 7.ª edición)

Tumor primario (T)	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	El tumor mide ≤ 2 cm en su mayor dimensión, con características de riesgo alto < 2 cm
T2	El tumor mide >2 cm en su mayor dimensión
	o
	El tumor es de cualquier tamaño con características de riesgo alto ≥ 2 cm
T3	Tumor con invasión del maxilar superior, la mandíbula, la órbita o el hueso temporal
T4	Tumor con invasión del esqueleto (axial o apendicular) o invasión perineural de la base del cráneo
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión; o en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ≤ 6 cm en su mayor dimensión; o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ≤ 6 cm en su mayor dimensión
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión
N2b	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ≤ 6 cm en su mayor dimensión
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ≤ 6 cm en su mayor dimensión
N3	Metástasis en un ganglio linfático, > 6 cm en su mayor dimensión
Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

TRATAMIENTO

De acuerdo con las guías del NCCN (versión 2.2012), en el tratamiento se pueden distinguir tres alternativas: cirugía, radioterapia y tratamientos tópicos.

Cirugía

Desde el punto de vista quirúrgico, la cirugía de Mohs es la modalidad de tratamiento más recomendada para las lesiones de alto grado, donde la obtención de márgenes libres es esencial. La amplitud de los márgenes deseables estaría entre 4 y 6 mm. La cirugía también está indicada en aquellas lesiones en las que una primera intervención no ha obtenido márgenes libres, así como en lesiones grandes del tronco o las extremidades donde se puedan obtener márgenes mayores de 10 mm.

Radioterapia

Las tasas de control locorregional a 5 años con el empleo de radioterapia varían del 80 % al 92 % para carcinomas epidermoides y basalioma respectivamente, y del 93 % al 80 % dependiendo de si son primarios o recidivas.

En función de la indicación del tratamiento, la radioterapia puede emplearse como tratamiento exclusivo con intención curativa o como adyuvante de la cirugía.

- *Radioterapia exclusiva:* generalmente indicada en pacientes en los que la cirugía está contraindicada, ya sea por la propia naturaleza de la intervención y el riesgo de deformidades postoperatorias importantes como por la presencia de comorbilidades, especialmente en pacientes ancianos.

– *Radioterapia adyuvante postoperatoria*: cuando la cirugía no consigue unos márgenes adecuados, la radioterapia tiene un papel fundamental en la reducción de la tasa de recidivas locales.

Dependiendo de la modalidad de radioterapia empleada, se puede clasificar el tratamiento en:

– *Radioterapia externa*: utiliza fotones o electrones generados por un acelerador lineal, en función de la localización y las características de la lesión que se va a tratar.

– *Braquiterapia intersticial*: mediante la realización de un implante que englobe la lesión tumoral con un margen adecuado. Se han empleado técnicas de baja tasa de dosis (LDR) y, más recientemente, de alta tasa de dosis (HDR).

La braquiterapia aporta varias ventajas para el tratamiento de los tumores cutáneos: la cantidad de radiación que llega a los tejidos sanos es menor con braquiterapia que con radioterapia externa, lo que favorece la radioprotección de estructuras especialmente sensibles; asimismo, la braquiterapia permite realizar tratamientos más conformados en algunas localizaciones complejas como el ala de la nariz o el canto interno del ojo.

– *Plesioterapia o braquiterapia superficial*: en este caso, la fuente radiactiva no se coloca dentro del tumor, sino en íntimo contacto con este. Las ventajas de la plesioterapia son similares a las de otras técnicas de braquiterapia intersticial, con la salvedad de evitar la manipulación quirúrgica del paciente. Se puede realizar empleando moldes y dispositivos personalizados diseñados a medida y de manera exclusiva para cada paciente, o bien mediante los aplicadores estándar comercializados (por ejemplo, Valencia, Leipzig, etc.).

– En los últimos años, existe un interés creciente en el empleo de dispositivos que contienen microtubos o nanotubos de rayos X, generalmente con una energía de 50 kV, para el tratamiento de estas lesiones cutáneas, en lo que se ha dado en llamar *braquiterapia electrónica*.

Los efectos secundarios de la radioterapia son similares en la radioterapia externa y en la braquiterapia, siendo los más frecuentes eritema, descamación y ulceración de la zona tratada.

Es importante reseñar que en pacientes con predisposición genética al desarrollo de tumores cutáneos, la radioterapia está contraindicada.

Tratamientos tópicos

El empleo de sustancias como el 5-fluorouracilo tópico, el imiquimod o la terapia fotodinámica pueden ser eficaces en carcinomas epidermoides *in situ* y basaliomas de bajo riesgo, así como en aquellos en los que la cirugía o la radioterapia estén contraindicadas.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN (Tabla 2)

– *Sistemas de inmovilización y recomendaciones para hacer la tomografía computarizada (TC)*:

- La inmovilización y los límites de la TC dependerán del área que se va a tratar. Siempre se deben marcar con señales radioopacas las cicatrices quirúrgicas, los drenajes y las tumoraciones palpables o visibles.

Tabla 2. Dosis y fraccionamiento	
Diámetro del tumor	Dosis y fraccionamiento
< 2 cm	<ul style="list-style-type: none"> – 32 fracciones de 200 cGy, dosis total 64 Gy – 20 fracciones de 275 cGy, dosis total 55 Gy – 15 fracciones de 330 cGy, dosis total 50 Gy – 10 fracciones de 450 cGy (2 fracciones/semana), dosis total 45 Gy – 3-5 fracciones de 700 cGy (1 fracción/semana), dosis total 35 Gy
≥ 2 cm	<ul style="list-style-type: none"> – 33 fracciones de 200 cGy, dosis total 66 Gy – 20 fracciones de 275 cGy, dosis total 55 Gy
Radioterapia postoperatoria	<ul style="list-style-type: none"> – 30 fracciones de 200 cGy, dosis total 60 Gy (bordes positivos) – 25 fracciones de 200 cGy, dosis total 50 Gy (bordes negativos)
<p>En el caso de existir afectación ganglionar, se emplearán los mismos esquemas de tratamiento, incluyendo en el volumen de irradiación las áreas afectadas. La existencia de extensión extracapsular en la linfadenectomía requerirá aumentar la dosis en el volumen ganglionar hasta 60-66 Gy en el postoperatorio. Ante la existencia de afectación ganglionar no intervenida, la dosis deberá aumentarse hasta 66-70 Gy en la cadena afectada.</p>	

- Es recomendable el empleo de bolos para homogeneizar la dosis en la superficie cutánea:
 - Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV): tumor macroscópico visible o palpable, áreas ganglionares afectadas.
 - Volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV): GTV con margen de 1-1,5 cm en tumores < 2 cm y de 1,5-2 cm en tumores > 2 cm.
En pacientes operados, se deberá incluir el lecho, las áreas ganglionares de riesgo y todas las cicatrices.
 - Volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV): CTV más 1 cm.
 - Dosis en PTV: no hay evidencias de la superioridad de un fraccionamiento sobre otro. La dosis total dependerá del tipo de tumor, de su tamaño y extensión y de la intención del tratamiento (radical o adyuvante).
- Órganos de riesgo y dosis limitante: dependen de la localización.

SEGUIMIENTO

El seguimiento se realizará un mes tras la finalización de la radioterapia, cada 3-6 meses durante 2 años, y cada 6 meses-1 año después. Se realizará una exploración completa.

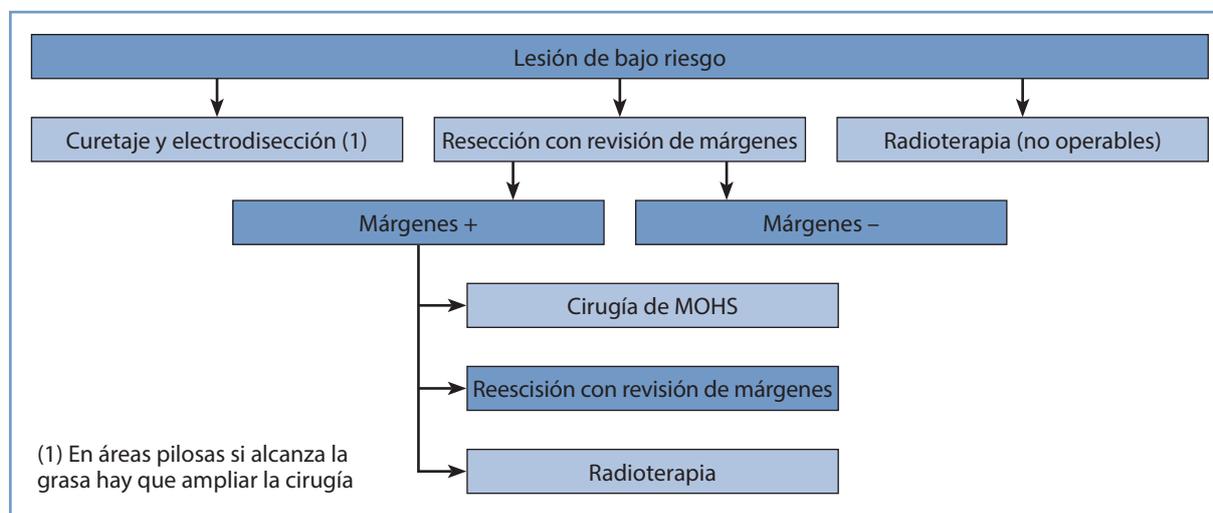
Otras pruebas: analítica con función hepática, renal y lactato deshidrogenasa, radiografía de tórax y otras pruebas de imagen según las manifestaciones clínicas.

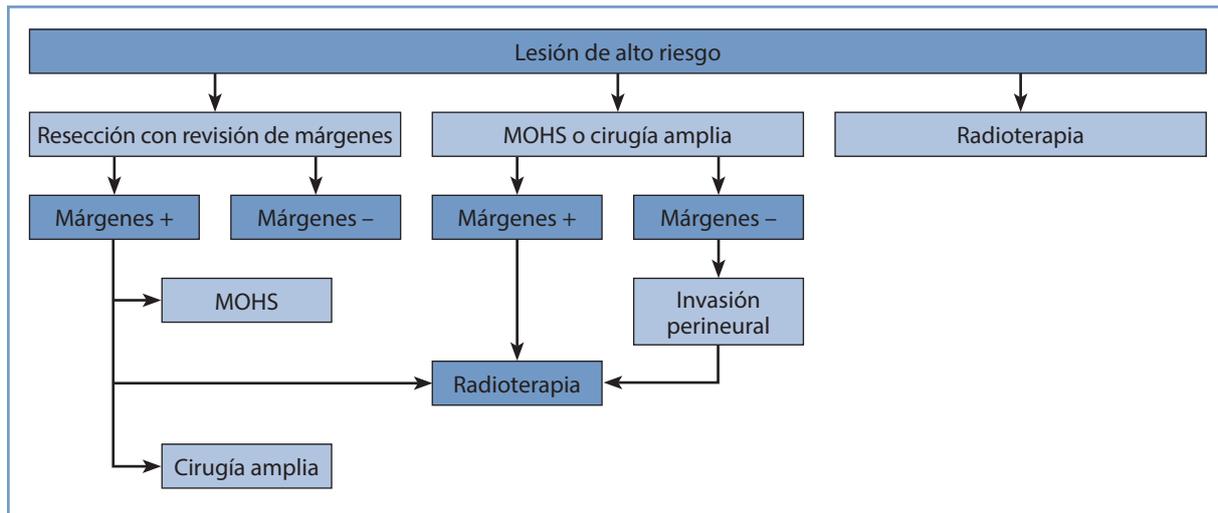
FACTORES DE RIESGO

En la Tabla 3 se enumeran los factores de riesgo para recidiva.

		Bajo riesgo	Alto riesgo
Localización	Tronco	< 20 mm	≥ 20 mm
	Área central cara	< 6 mm	≥ 6 mm
	Resto de la cabeza	< 10 mm	≥ 10 mm
Bordes		Bien definidos	Mal definidos
Inmunosupresión		-	+
Subtipo		Nodular	Infiltrante
Invasión perineural		-	+

RESUMEN. ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO





BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Alam M, Nanda S, Mittal BB, Kim NA, Yoo S. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 377-88.
2. Kim RH, Armstrong AW. Nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Clin.* 2012; 30: 125-39.
3. Montero A, Hernanz R, Capuz AB, Fernández E, Hervás A, Colmenares R, et al. High-dose-rate (HDR) plesiotherapy with custom-made moulds for the treatment of non-melanoma skin cancer. *Clin Transl Oncol.* 2009; 11: 760-4.

MELANOMA CUTÁNEO



E. Fernández Lizarbe, P. Caballero Guerra, A. Montero Luis, R. Hernanz de Lucas

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo maligno es una entidad de incidencia creciente; y en este sentido, se estima que en España en el año 2015 serán diagnosticados 3.684 nuevos casos. En el año 2007 se registraron un total de 849 fallecimientos a causa de esta enfermedad. Tiene un pico de incidencia entre la cuarta y la quinta décadas de la vida.

Entre los factores de riesgo se encuentran la exposición solar, la raza blanca, el fototipo I, el pelo pelirrojo, lesiones preexistentes como los nevus displásicos, congénitos o de Spitz, síndromes familiares como el xeroderma pigmentoso o la exposición a agentes químicos.

El patrón de crecimiento suele ser en primer lugar radial durante unos años, momento en el que la lesión es más fácilmente tratable, pero posteriormente pasa a una fase de crecimiento en profundidad, en la que es más difícil hacer resecciones con márgenes adecuados y el índice de diseminación es alto.

Los subtipos histológicos incluyen cinco variedades:

- El *melanoma superficial* constituye un 70 % de los casos y suele ocurrir sobre lesiones preexistentes por exposición solar.
- El *lentigo maligno* es una variedad asociada a edades avanzadas, suele aparecer en los miembros inferiores *de novo* y tiene un patrón de comportamiento más benigno.
- El *melanoma nodular* es el más agresivo, constituye el 20 % de los casos, y carece de fase de crecimiento radial.
- El melanoma lentiginoso acral afecta a las razas negra e hispana, aparece en las palmas, las plantas y las zonas subungueales, y metastatiza con mucha frecuencia.
- El *melanoma desmoplásico* afecta a personas de edad avanzada en la región de la cabeza y el cuello, con lesiones atípicas y poco pigmentadas que acarrearán diagnósticos tardíos, y suelen tener invasión perineural.

DIAGNÓSTICO

- *Inspección*: el diagnóstico de melanoma depende de los programas de concienciación poblacionales para el estudio precoz de lesiones aparecidas de novo o de cambios en lesiones preexistentes. Una lesión debe parecer sospechosa cuando sigue el acrónimo ABCDE (Asimetría, Bordes irregulares, cambios de Color, Diámetro > 5 mm, Elevación o crecimiento). Se realizará un examen físico y dermatoscópico de estas.
- *Biopsia escisional*: siempre se realizará teniendo en cuenta la disposición de los márgenes para poder ampliarlos posteriormente en forma de huso en la cirugía definitiva. También pueden realizarse biopsias en profundidad para una posterior escisión.
- *Tomografía por emisión de positrones (TEP)*: el valor de esta prueba diagnóstica en el melanoma se reserva para aquellos casos en los que existe sospecha clínica, por elevación del marcador S-100, o por confirmación

histológica, de una recaída tras un primer tratamiento radical, que puede ser susceptible de un nuevo tratamiento local quirúrgico radical y la TEP descarta afectación a distancia (salvo en el sistema nervioso central, donde es superior a la resonancia magnética [RM]).

CLASIFICACIÓN

La *extensión local* puede definirse por los índices de Clark y Breslow o por la clasificación TNM (Tabla 1).

La *extensión ganglionar* y a distancia se resumen en la Tabla 2.

Niveles de Clark	Índice de Breslow	Tamaño tumoral (T)
I Epidermis	≤ 0,75 mm	T1a ≤ 1 mm sin ulceración y ≤ 1 mitosis por campo
II Dermis papilar	≥ 0,76 a ≤ 1,5 mm	T1b ≤ 1 mm con ulceración o ≥ 1 mitosis por campo
III Empuja la dermis reticular	≥ 1,6 a ≤ 4 mm	T2a 1,01-2 mm sin ulceración
IV Invade la dermis reticular	≥ 4 mm	T2b 1,01-2 mm con ulceración
V Tejido subcutáneo		T3a 2,01-4 mm sin ulceración
		T3b 2,01-4 mm con ulceración
		T4a > 4 mm sin ulceración
		T4b > 4 mm con ulceración

Afectación ganglionar (N)	Metástasis a distancia (M)
N0: sin afectación ganglionar	M0 sin evidencia de diseminación
N1a: 1 ganglio afectación microscópica	M1a metástasis en piel, tejido subcutáneo o en ganglios distantes
N1b: 1 ganglio afectación macroscópica	M1b metástasis en el pulmón
N2a: 2-3 ganglios afectación microscópica	M1c metástasis en otros órganos o de cualquier localización asociado a elevación de la lactato deshidrogenasa sérica
N2b: 2-3 ganglios afectación macroscópica	
N2c: satelitosis (a < 5 cm del tumor primario) o metástasis en tránsito (a > 5 cm del primario) sin afectación ganglionar	
N3: < 4 ganglios, satelitosis o metástasis en tránsito con afectación ganglionar	

TRATAMIENTO

Cirugía

Tras la biopsia se reinterviene para alcanzar los márgenes adecuados en función de la profundidad: *in situ* hasta 0,5 cm; Breslow < 2 mm o Clark II-III hasta 1 cm; Breslow > 2 mm o Clark IV-V hasta 2 cm.

En los pacientes con melanoma de riesgo intermedio (Breslow 1-4 mm), y los de riesgo alto (Breslow > 4 mm con estudio de extensión negativo) se realizará una biopsia selectiva del ganglio centinela simultáneamente con la ampliación de márgenes. También se considerará en melanomas con Breslow entre 0,75 y 1 mm con factores de riesgo. Cuando el estudio histopatológico del ganglio centinela sea positivo, se procederá a realizar una linfadenectomía. También se llevará a cabo en aquellos pacientes con adenopatías palpables confirmadas por punción.

Tratamiento sistémico

La administración de interferón alfa (INF α) se realiza adyuvante en pacientes de alto riesgo (> T4, afectación ganglionar macroscópica, pacientes jóvenes, lesiones ulceradas) durante 8 semanas tras la cirugía en dosis de inducción, y posteriormente a dosis de mantenimiento semanal durante 5 años. El ensayo aleatorizado de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18991* (EORTC 18991) encuentra diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de recaída a 4 años con este tratamiento, aunque no en la supervivencia global. Ese mismo ensayo realizó un subanálisis de calidad de vida, en el que se constató un empeoramiento de esta en el grupo tratado, en términos de fatiga, pérdida de peso, disnea, con alteraciones en las capacidades sociales y laborales. Un metaanálisis sí encontró diferencias en cuanto a la supervivencia libre de recidiva y la supervivencia global en pacientes de alto riesgo.

Otros fármacos como carmustina, temozolomida, interleucina-2 en combinación con INF α , se utilizan en fase de diseminación metastásica.

Radioterapia

Aunque la mortalidad del melanoma viene determinada por la aparición de metástasis a distancia, el control locoregional es crucial para vigilar complicaciones locales y el posible aumento del desarrollo de metástasis y, por tanto, para conseguir una mejor supervivencia global. No es despreciable el papel que tiene la radioterapia en el control de la enfermedad diseminada o las metástasis en tránsito a través del efecto abscopal, que ha quedado documentado en algunos estudios y abre la puerta a tratamientos combinados inmunológicos, quimioterápicos y radioterápicos (1). Además, no hay que olvidar el papel de la radioterapia en el control sintomático en la enfermedad metastásica, aliviando el dolor o el sangrado y mejorando la calidad de vida del paciente.

En un reciente ensayo aleatorizado australiano de 2012, se comparó el tratamiento tras resección quirúrgica con radioterapia local con la observación en pacientes con factores de alto riesgo de recaída (> 1 ganglio afectado parotídeo, > 2 cervicales o axilares, > 3 inguinales; extensión extranodal; diámetro máximo > 3 cm en el cervical y > 4 cm en el axilar o inguinal). Se administró radioterapia al lecho quirúrgico y las cicatrices, alcanzando una dosis de 48 Gy, con un fraccionamiento de 2,4 Gy/día. A los 3 años se encontraron diferencias significativas en la incidencia acumulada de recaída local, a favor de la administración del tratamiento, aunque no se observaron mejorías en la supervivencia (2).

Con este ensayo y las recomendaciones de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la radioterapia estaría indicada en las siguientes situaciones.

- *Irradiación del lecho*: en márgenes próximos o afectados, recaída local o satelitosis.
- *Irradiación de áreas ganglionares*: afectación extranodal, recaídas, > 1 ganglio afectado parotídeo, > 2 cervico-axilar, > 3 inguinal; metástasis mayores de 3 cm cervical y de 4 cm axilares o inguinales.
- *Irradiación paliativa*: recidivas irresecables, metástasis a distancia.

Tratamiento por estadios

- T1-T4N0 con márgenes libres: extirpación y observación.
- T1-T4N0 con márgenes escasos: extirpación y radioterapia local.
- T1-T4N1 con márgenes libres: extirpación con linfadenectomía e INF α adyuvante (radioterapia ganglionar si es parotídeo).
- T1-T4N1 con márgenes escasos: extirpación con linfadenectomía, radioterapia local e INF α adyuvante.
- T1-T4N2: extirpación con linfadenectomía e INF α adyuvante (radioterapia ganglionar si 2 ganglios cervicales o axilares o 3 inguinales; radioterapia local si están afectados los márgenes).
- T1-T4N3: extirpación con linfadenectomía, INF α adyuvante y radioterapia locoregional.
- M1: tratamiento sistémico y radioterapia paliativa.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

- *Sistemas de inmovilización y recomendaciones para hacer TC*: la inmovilización y los límites de la TC dependerán del área que se vaya a tratar. Siempre se deben señalar con marcas radioopacas las cicatrices quirúrgicas, los drenajes y las tumoraciones palpables o visibles.

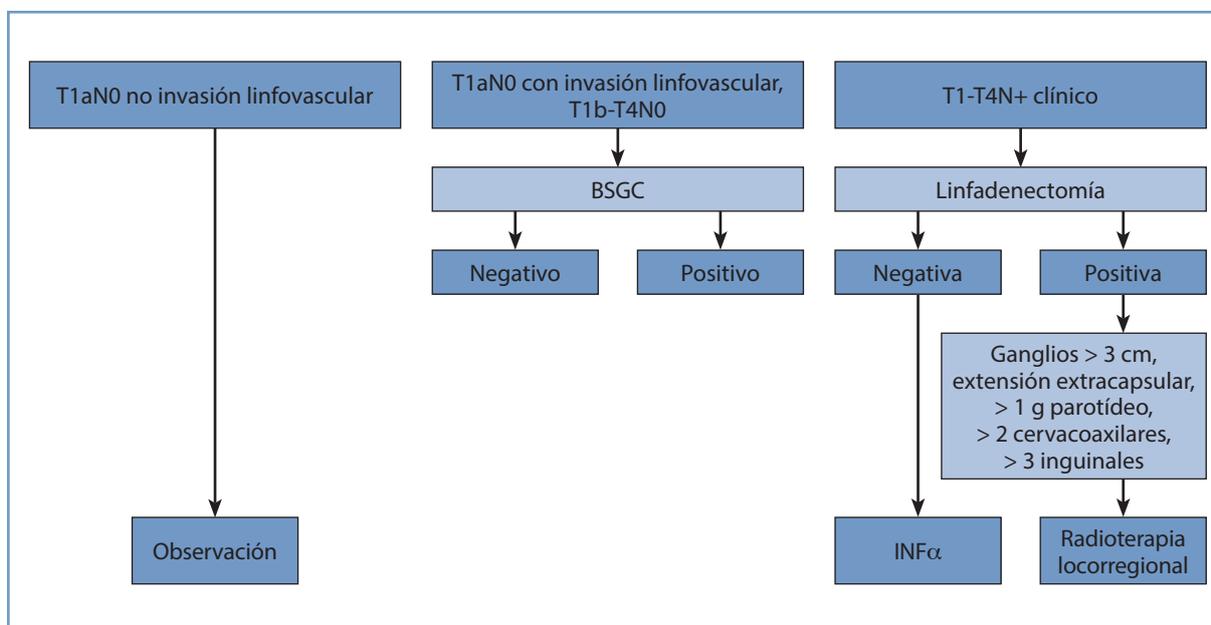
- Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV): tumor macroscópico visible o palpable, áreas ganglionares afectadas.
 - Volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV): GTV con margen de 1 cm que incluya en pacientes operados el lecho, las áreas ganglionares de riesgo y todas las cicatrices.
 - Volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV): CTV más 1 cm.
 - Dosis en PTV. No hay evidencia de la superioridad de un fraccionamiento sobre otro. Existen estudios que determinan la heterogeneidad de la radiosensibilidad de las diferentes líneas celulares del melanoma, y parece que pueden acumular daños subletales radioinducidos cuando se utilizan fracciones mayores de 4 Gy. De todos modos, se han comparado diversos esquemas de radiación para melanoma, utilizando esquemas de 5 × 600 cGy (2 fracciones por semana) y 60 Gy en fracciones de 2 Gy/día, y no se ha demostrado la superioridad de ninguno de los esquemas, ni diferencias en la toxicidad (3). Entre los posibles esquemas de tratamiento cabe destacar los mostrados en la Tabla 3.
- *Órganos de riesgo y dosis limitante*: dependen de la localización.

Tabla 3. Dosis y fraccionamiento
5 fracciones de 600 cGy, dosis total 30 Gy
20 fracciones de 240 cGy, dosis total 48 Gy
30 fracciones de 200 cGy, dosis total 60 Gy
10 fracciones de 300 cGy, dosis total 30 Gy (esquema paliativo)

SEGUIMIENTO

El seguimiento se realiza un mes tras la finalización de la radioterapia, cada 3-6 meses durante 2 años, y cada 6 meses-1 año después. Se realizarán una exploración completa, con toma de fotografía, analítica con función hepática, renal y lactato deshidrogenasa, radiografía de tórax y otras pruebas de imagen según las manifestaciones clínicas.

RESUMEN: ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO



Algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico tras resección de melanoma cutáneo con márgenes adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: A randomised trial. *Lancet*. 2012; 13: 589-97.
2. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: Comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66: 1051-5.
3. Stameff EF, Wolchok JD, Gnjatic S, Lee NY, Brownell I. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85: 293-5.

OTROS TUMORES CUTÁNEOS: SARCOMA DE KAPOSI, CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL Y METÁSTASIS CUTÁNEAS



P. Caballero Guerra, E. Fernández Lizarbe, R. Hernanz de Lucas, A. Montero Luis

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

SARCOMA DE KAPOSI

Introducción

El sarcoma de Kaposi es una enfermedad angioproliferativa que se origina en las células del endotelio vascular y requiere la infección por el virus del herpes humano-8 asociado al sarcoma de Kaposi. Se clasifica en cuatro subgrupos clínicos:

- *Clásico*: el originariamente descrito por Kaposi, que aparece en individuos de edad intermedia-avanzada como enfermedad cutánea indolente.
- *Endémico*: descrito en pacientes del África subsahariana, previo a la epidemia de sida y no asociado a inmunodeficiencias.
- *Iatrogénico*: asociado a terapias inmunosupresoras (frecuente en pacientes trasplantados renales).
- *Asociado a sida o epidémico*: muy frecuente en la era previa a la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), con una incidencia de hasta 20.000 veces más que en la población general entonces, y que, actualmente ha disminuido de forma significativa.

Puesto que son las dos entidades a las que el profesional se enfrenta con más frecuencia, a lo largo del capítulo se hará referencia únicamente al sarcoma de Kaposi clásico y al asociado a sida.

Mientras que la forma clásica se caracteriza por lesiones cutáneas predominantemente en los miembros inferiores con características variables (nódulos, placas, lesiones exofíticas, infiltrantes, etc.), asociadas o no a linfedema del miembro afectado y muy raramente con diseminación a distancia en el curso de la enfermedad, el sarcoma de Kaposi relacionado con el sida tiene una elevada incidencia de manifestaciones extracutáneas, siendo las más frecuentes la afectación de la cavidad oral y las mucosas gastrointestinal y respiratoria.

Diagnóstico

El diagnóstico del sarcoma de Kaposi se realizará mediante biopsia de la lesión sospechosa. En los casos del tipo clásico, dada su evolución indolente y localizada, no serán necesarios estudios de extensión, mientras que en el caso del asociado a sida, sobre todo en individuos con niveles bajos de CD4, en los que es más frecuente la diseminación de la enfermedad, los estudios que se deben realizar dependerán de la sintomatología del paciente: prueba de sangre oculta en heces o endoscopia si existen síntomas digestivos, radiografía de tórax para descartar afectación pulmonar y, si existiera, realización de una broncoscopia. No está recomendada de rutina la realización de una tomografía computarizada (TC).

Clasificación TNM

El sarcoma de Kaposi está específicamente excluido de la clasificación TNM de los sarcomas, por lo que no hay un claro consenso en su estadificación. En las Tablas 1 y 2 se describen las clasificaciones para el sarcoma de Kaposi clásico y el asociado a sida, respectivamente.

Tabla 1. Clasificación del sarcoma de Kaposi clásico

Estadio I (maculonodular): pequeñas máculas y nódulos confinados en las extremidades inferiores (no agresivo)
Estadio II (infiltrante): placas que afectan principalmente a las extremidades inferiores, en ocasiones asociadas a nódulos (localmente agresivo)
Estadio III (florado): múltiples placas angiomasas y nódulos que afectan a las extremidades inferiores y que con frecuencia están ulceradas (localmente agresivo)
Estadio IV (diseminado): múltiples nódulos angiomasos y placas que se extienden más allá de las extremidades inferiores (agresivo diseminado)

Tabla 2. Clasificación del sarcoma de Kaposi asociado a sida

	Riesgo bajo (0)	Riesgo alto (1)
	Cualquiera de los siguientes	Cualquiera de los siguientes
Tumor (T)	Limitado a piel y/o a linfáticos y/o enfermedad oral mínima (enfermedad oral mínima es sarcoma de Kaposi no nodular limitado al paladar)	Edema o ulceración asociado el tumor Sarcoma de Kaposi oral extenso Sarcoma de Kaposi gastrointestinal Sarcoma de Kaposi en otras vísceras (no ganglionar)
Sistema inmunitario (I)	CD4 \geq 200/ μ l	CD4 < 200/mm ³
Enfermedad sistémica (S)	No historia de infecciones oportunistas o candidiasis	Historia de infecciones oportunistas y/o candidiasis
	No síntomas B (fiebre sin foco, sudoración nocturna, pérdida involuntaria de > 10 % de peso o diarrea persistente durante > 2 semanas)	Presencia de síntomas B
	<i>Performance status</i> \geq 70 (índice de Karnofsky)	<i>Performance status</i> < 70 Otras enfermedades asociadas a virus de la inmunodeficiencia humana (por ejemplo, enfermedad neurológica o linfoma)

Tratamiento

Dadas las características de la enfermedad, en cualquiera de sus variantes, el tratamiento se considera siempre un tratamiento paliativo y, por tanto, habrá que valorar el riesgo/beneficio.

- *Tratamiento local:* en los casos de enfermedad localizada sintomática se pueden utilizar la radioterapia, la cirugía, la ablación con láser, la crioterapia y el imiquimod en pomada. El sarcoma de Kaposi es un tumor muy radiosensible, de modo que se consiguen tasas de respuesta superiores al 90 %.
- *Tratamiento sistémico:* se instaura en pacientes con enfermedad extensa y/o diseminada. En los casos asociados a sida, se recomienda de inicio el tratamiento con TARGA, y solo en casos de mala evolución se valorará el tratamiento con otros agentes, también empleados en la enfermedad sistémica en la variante clásica. El fármaco más eficaz es la doxorubicina liposomal pegilada, aunque también se han descrito respuestas con paclitaxel semanal.

Técnicas de irradiación

- Sistemas de inmovilización y recomendaciones para hacer la TC: la inmovilización y los límites de la TC dependerán del área que se vaya a tratar. Siempre se deben señalar con marcas radioopacas las cicatrices quirúrgicas, los drenajes y las tumoraciones palpables o visibles.
- Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV): tumor macroscópico visible o palpable, áreas ganglionares afectadas:
 - Volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV): GTV con margen de 1 cm.
 - Volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV): CTV más 1-2 cm.
 - Dosis en PTV (Tabla 3).

Estadio	Dosis y fraccionamiento
Enfermedad avanzada, intención paliativa	1 fracción de 800 cGy, dosis total 8 Gy
Enfermedad localizada, intención radical	10 fracciones de 300 cGy, dosis total 30 Gy
Las lesiones en las mucosas responden a dosis más bajas: 15 Gy en lesiones en la cavidad oral y 20 Gy en los párpados, la conjuntiva y los genitales suelen ser suficiente para conseguir la paliación.	

Complicaciones y tratamiento de soporte

En general, la radioterapia en el sarcoma de Kaposi es bien tolerada en las lesiones cutáneas, y el área tratada puede presentar una pigmentación violácea residual. En caso de irradiación de mucosas, vigilar la mucositis.

Seguimiento

Se realizará dependiendo de la localización y el estadio de la enfermedad, con exploración física periódica y las pruebas que se consideren necesarias, individualizando cada caso.

Resumen: algoritmo diagnóstico y terapéutico (Figura 1)

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

Introducción

El carcinoma de células de Merkel es un tumor neuroendocrino cutáneo, poco frecuente pero de gran agresividad, descrito por primera vez en 1972 por Toker, que tiene su origen en las células mecanorreceptoras de Merkel, situadas en la capa basal de la epidermis. Las localizaciones más habituales de aparición son las áreas expuestas al sol: piel de la cabeza y el cuello y extremidades (entre ambos constituyen el 70-90 % del total) y menos frecuentemente el tronco. En general, se presentan como lesiones sólidas únicas nodulares de crecimiento rápido y coloración rojiza o azulada. Es más frecuente en varones, en edades avanzadas (solo un 5 % se diagnostican en pacientes con edad inferior a 50 años) y más habitual en la raza caucásica. A pesar de que su incidencia se ha visto incrementada en los últimos años debido al envejecimiento de la población, la exposición elevada a los rayos ultravioleta y el aumento de personas inmunodeprimidas (13 veces más en pacientes positivos al virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y 10 en pacientes trasplantados), sigue siendo un tumor raro y, por tanto, la ausencia de estudios prospectivos con gran número de pacientes hace que muchos aspectos de la biología tumoral y el manejo terapéutico de este tumor sean controvertidos.

Las cifras de recurrencia local se estiman en el 25-35 % (aunque en los tumores localizados en la cabeza y el cuello esta cifra supera el 40 %), regional del 52-59 % y a distancia del 34-36 %. Tiene una mortalidad superior a la del melanoma, con una supervivencia global a 5 años de entre el 30 % y el 64 % en función del estadio en el momento del diagnóstico.

En el año 2008 Feng caracterizó un nuevo poliomavirus cuyo ADN estaba presente en el 80 % de los carcinoma de células de Merkel y estableció una posible asociación entre este y la patogénesis del tumor. Desde entonces, se

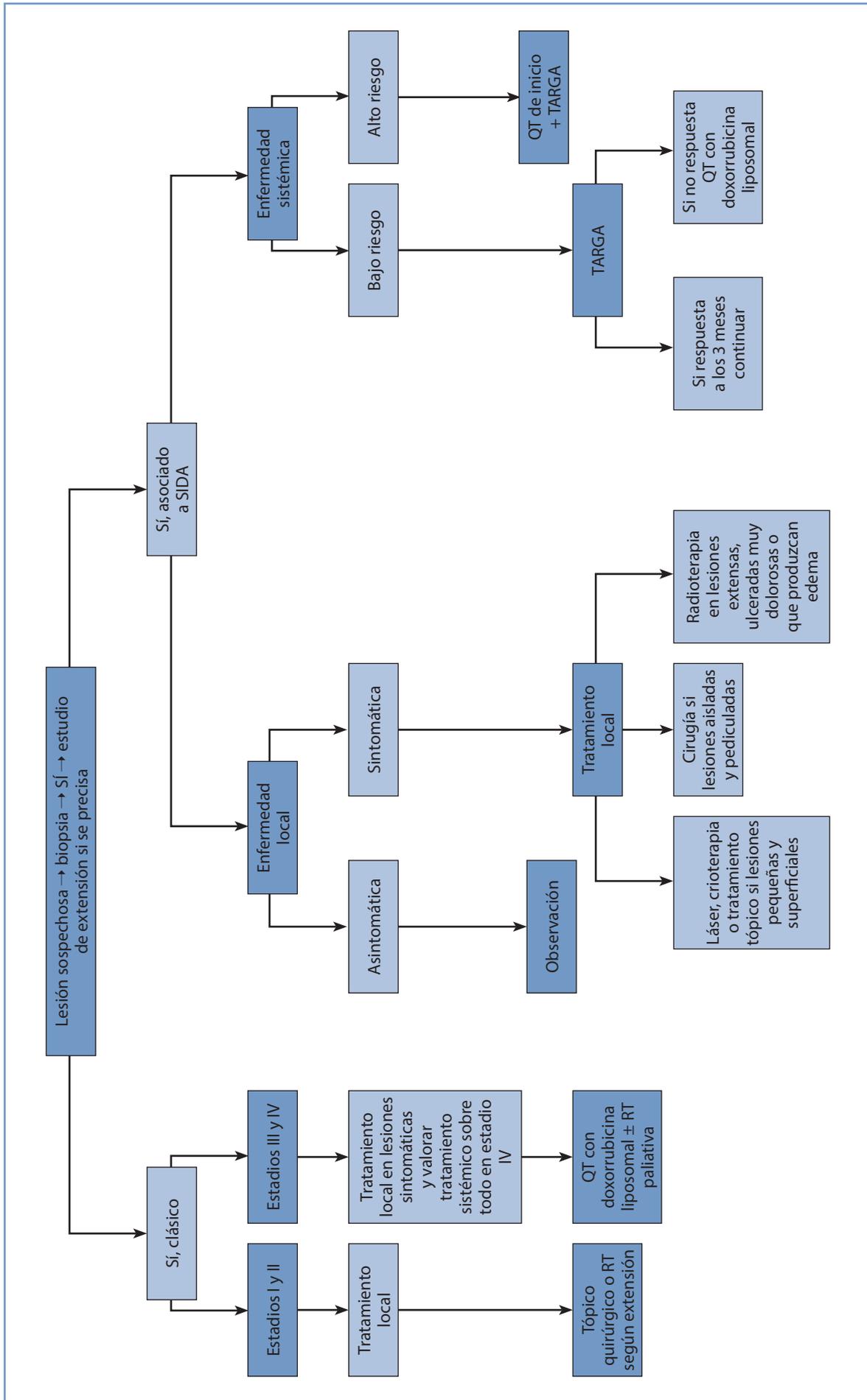


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del sarcoma de Kaposi.

continúa en esa línea de investigación para determinar su implicación en la patogénesis tumoral, así como las posibles aplicaciones clínicas y terapéuticas de esta asociación.

Diagnóstico

En general, el diagnóstico viene dado por el estudio anatomopatológico tras la biopsia de un nódulo sospechoso. El diagnóstico diferencial se debe hacer entre un tumor neuroendocrino primario y una posible metástasis de un tumor neuroendocrino de otra localización (generalmente carcinoma de célula pequeña de pulmón), y para ello es útil la determinación en el estudio inmunohistoquímico de la citoqueratina 20 (CK-20) y el factor de transcripción tiroideo (TTF-1), ya que el CK-20 es positivo en el 89-100 % de los carcinomas de células de Merkel, y el TTF-1 está presente en el 83-100 % de los carcinomas de célula pequeña del pulmón, y es negativo en el carcinoma de células de Merkel.

Dado el elevado potencial metastásico (tanto regional como a distancia) de estos tumores y, sobre todo en los casos de CK-20 negativo, para descartar metástasis cutánea de un tumor neuroendocrino de otra localización en algunas guías clínicas se recomienda realizar el estudio de extensión mediante TC, resonancia magnética (RM) e incluso con una tomografía por emisión de positrones-TC (TEP-TC).

Clasificación TNM

En la Tabla 4 se muestra la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7.ª edición (2010).

Tabla 4. Clasificación TNM	
Tumor primario (T)	
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de un tumor primario (por ejemplo, presencia de afectación ganglionar o metastásica sin evidencia de tumor primario)
Tis	Tumor primario <i>in situ</i>
T1	Tamaño tumoral ≤ 2 cm
T2	Tamaño tumoral > 2 cm pero ≤ 5 cm
T3	Tamaño tumoral > 5 cm
T4	Invasión de hueso, fascia, músculo o cartílago
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	Los ganglios no se pueden evaluar
N0	Ausencia de metástasis ganglionares
cN0	Ganglios linfáticos negativos en el examen clínico (exploración física o prueba de imagen)
pN0	Ganglios linfáticos negativos en el examen patológico
N1	Metástasis en los ganglios regionales
N1a	Micrometástasis (biopsia selectiva del ganglio centinela o linfadenectomía)
N1b	Macrometástasis (detectada clínicamente, confirmada mediante cirugía o punción-aspiración con aguja fina)
N2	Metástasis en tránsito
Metástasis a distancia (M)	
M0	Ausencia de metástasis
M1	Metástasis más allá de los ganglios regionales
M1a	Metástasis en piel, tejido subcutáneo o ganglios linfáticos a distancia
M1b	Metástasis pulmonares
M1c	Metástasis viscerales a otro nivel

Tratamiento

Cirugía

- *Tumor primario:* el manejo inicial del carcinoma de células de Merkel incluye la escisión completa con márgenes de seguridad de al menos 1-2 cm del tumor primario (en general, se considera suficiente 1 cm en tumores < 2 cm, y serán necesarios al menos 2 cm en tumores > 2 cm). Debido al crecimiento vertical en profundidad de estos tumores, con extensión en ocasiones incluso al músculo, se considera que la cirugía de Mohs mejora el control local.
- *Linfáticos:* en pacientes clínicamente N0 se considera indicada la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) (algunos autores la consideran no rentable en tumores < 1 cm), y en caso de que esta tenga resultado positivo se completaría la linfadenectomía. En N+ clínico se necesita confirmación mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia ganglionar y después se procederá a linfadenectomía.

Radioterapia

- *Adyuvante:* la radioterapia adyuvante disminuye la recidiva local y aumenta la supervivencia. Estaría indicada tras cirugía en prácticamente todos los casos, quedando excluidos solo los tumores de bajo riesgo (< 1 cm con cirugía amplia con márgenes libres, sin factores de mal pronóstico como invasión linfovascular y BSGC negativa).
- *Exclusiva:* la radioterapia radical quedará reservada para pacientes inoperables, con tumores irresecables o que rechazan la cirugía, ya sean el tumor de inicio o una recaída local.
- *Paliativa:* en casos de enfermedad avanzada sintomática.

Quimioterapia

El papel de la quimioterapia es controvertido, ya que no ha demostrado aumento de la supervivencia. En pacientes con enfermedad localizada no está indicada. Se debe valorar de forma individualizada en aquellos pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada. Su utilización más frecuente es con intención paliativa en la enfermedad metastásica. Los regímenes recomendados son cisplatino o carboplatino ± etopósido, aunque en pacientes de edad avanzada el topotecán sería una buena alternativa.

Técnicas de irradiación

- *Sistemas de inmovilización y recomendaciones para hacer la TC:* la inmovilización y los límites de la TC dependerán del área que se vaya a tratar. Siempre se deben señalar con marcas radioopacas las cicatrices quirúrgicas, los drenajes y las tumoraciones palpables o visibles.
- *GTV:* tumor macroscópico visible o palpable, áreas ganglionares afectadas.
- *CTV:* GTC con margen de 1 cm que incluya, en pacientes operados, el lecho, las áreas ganglionares de riesgo y todas las cicatrices.
- *PTV:* lecho tumoral con márgenes de 5 cm y cadenas ganglionares. Si la BSGC es negativa, en las extremidades y el tronco con resección amplia, irradiar solo el lecho con márgenes y en la cabeza y el cuello valorar la irradiación electiva de las cadenas ganglionares por el riesgo de falsos negativos. Si la BSGC tiene afectación microscópica, incluir siempre las cadenas ganglionares. Si la linfadenectomía es positiva, incluir siempre las cadenas.
 - Dosis en el PTV (Tabla 5).

Complicaciones y tratamiento de soporte

Los efectos secundarios del tratamiento radioterápico dependerán de la zona tratada y la dosis administrada; el tratamiento de soporte será el mismo que para otro tipo de tumores en las mismas localizaciones.

Tabla 5. Dosis en el volumen blanco de planificación	
Lecho tumoral	Dosis y fraccionamiento
<ul style="list-style-type: none"> – Márgenes negativos – Márgenes positivos microscópicamente – Márgenes positivos macroscópicamente 	<ul style="list-style-type: none"> – 25 fracciones de 200 cGy, dosis total 50 Gy – 30 fracciones de 200 cGy, dosis total 60 Gy – 33 fracciones de 200 cGy, dosis total 66 Gy
Cadenas ganglionares locorreregionales	Dosis y fraccionamiento
<ul style="list-style-type: none"> – Clínicamente negativa, no cirugía – Clínicamente positiva, no cirugía 	<ul style="list-style-type: none"> – 23-25 fracciones de 200 cGy, dosis total 46-50 Gy – 30-33 fracciones de 200 cGy, dosis total 66 Gy
Linfadenectomía positiva	25-30 fracciones de 200 cGy, dosis total 50-60 Gy

Seguimiento

Durante los dos primeros años es necesaria una exploración física completa de toda la superficie cutánea y de las cadenas ganglionares cada 3 meses, ya que el 90 % de las recurrencias aparecen en estos dos primeros años, y posteriormente cada 6-12 meses. No está clara la indicación de realizar pruebas de imagen en el seguimiento de los pacientes, que se individualizará en cada caso según la localización del tumor primario y el estadio al diagnóstico.

Resumen: algoritmo diagnóstico y terapéutico (Figura 2)

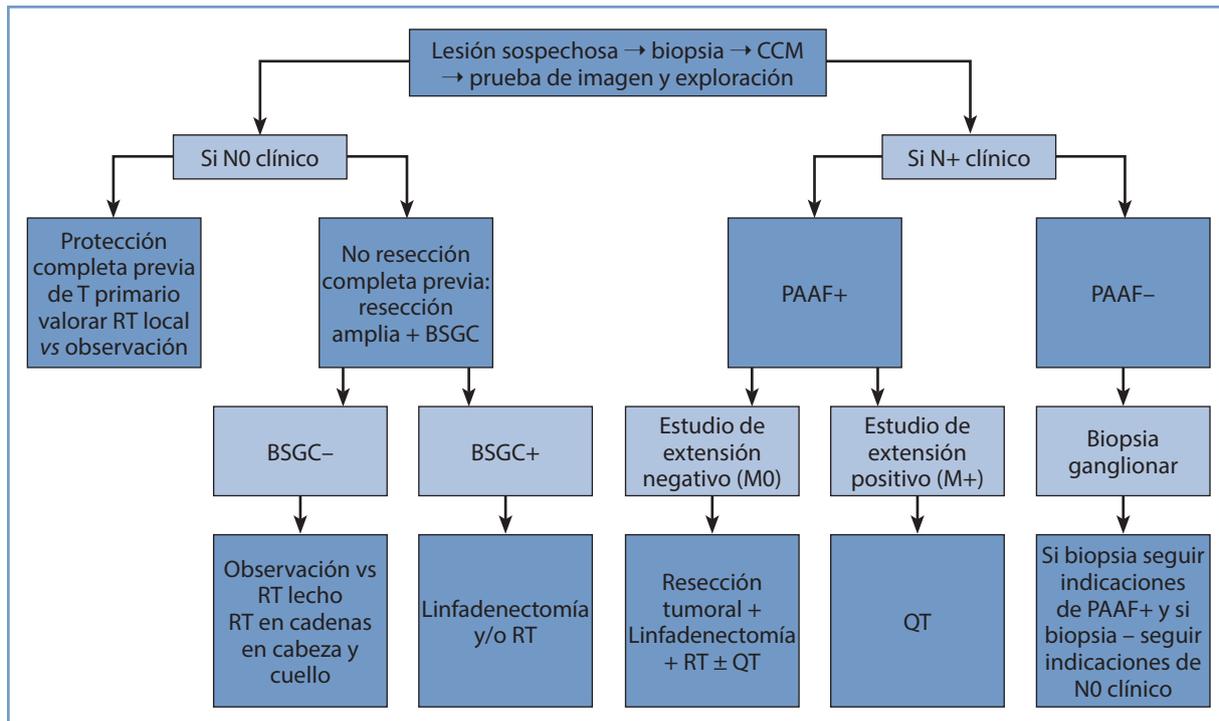


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del carcinoma de células de Merkel.

METÁSTASIS CUTÁNEAS

Introducción

Su prevalencia dentro de los tumores cutáneos es de solo el 2 %, pero se ha descrito una incidencia de más del 10 %, según las series. El tumor primario que más frecuentemente produce metástasis cutáneas es el cáncer de mama, seguido del de pulmón y el colorrectal, ovario, cabeza y cuello, renal y gastrointestinal (no colorrectal). El melanoma, descrito en otro apartado, también produce con frecuencia metástasis cutáneas.

Sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, pudiendo aparecer como nódulos solitarios o múltiples, generalmente de consistencia dura, redondeados, con o sin ulceración, o como máculas o placas eritematosas, otras

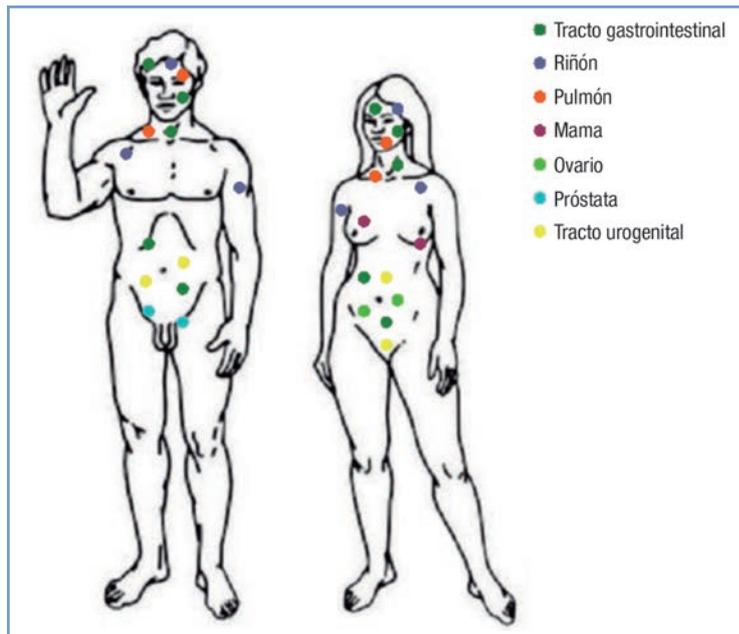


Figura 3. Localizaciones anatómicas más frecuentes de las metástasis cutáneas en relación con el tumor primario.

veces se manifiestan como lesiones erisipela-*like*, o como un proceso de linfangitis carcinomatosa extenso con signos inflamatorios (por ejemplo, tórax en coraza en el cáncer de mama) o lesiones esclerodérmicas violáceas. En general, son asintomáticas, aunque en ocasiones pueden producir dolor local o prurito.

En cuanto a las localizaciones más frecuentes, dependiendo del tumor primario, son muy variables (Figura 3). Los tumores de mama suelen metastatizar en la piel del tronco, los tumores gastrointestinales y urológicos en el abdomen, y los tumores renales en el tronco y el cuero cabelludo. Cabe destacar una metástasis cutánea con nombre propio: el nódulo de la hermana María José, que es un nódulo en la región umbilical, asociado sobre todo con cáncer de ovario, pero también con otras neoplasias intraabdominales.

Diagnóstico

Se basa casi exclusivamente en el estudio histológico, que muchas veces requiere además de un estudio inmunohistoquímico. El diagnóstico diferencial incluye los tumores cutáneos primarios y los linfomas cutáneos.

Dado que la presencia de metástasis cutáneas supone un estadio avanzado de la enfermedad, su aparición establece la necesidad de reestadificación mediante las técnicas de diagnóstico necesarias en cada caso. Aunque en otras ocasiones la metástasis cutánea es la primera manifestación de una neoplasia no conocida previamente, y en este caso también, requerirá un estudio de extensión completo.

Clasificación TNM

Las metástasis cutáneas se pueden clasificar como:

- *Locorreionales*: próximas al tumor primario, en contigüidad.
- *En tránsito*: entre el tumor primitivo y su área de drenaje linfático correspondiente debido a células tumorales que “escapan” de los vasos linfáticos y metastatizan en la piel, y el tejido celular subcutáneo, y que son típicas del melanoma.
- *A distancia*: por diseminación por vía hematógica.

Tratamiento

Es siempre un tratamiento paliativo. Como tratamiento local se emplean la cirugía y la radioterapia, y el tratamiento sistémico dependerá del tumor primario.

Técnica de irradiación

Dado que la intención del tratamiento es paliativa, los PTV, las dosis y el fraccionamiento dependerán del número, el tamaño y la localización de las lesiones. Los más empleados son fracciones únicas de 8 Gy, 20 Gy en 5 fracciones y 30 Gy en 10 fracciones.

Complicaciones y tratamiento de soporte

Las derivadas de la irradiación cutánea descritas en otros apartados.

Seguimiento

Se recomienda la exploración de la piel en los pacientes con enfermedad diseminada de tumores con potencial metastásico cutáneo, aunque lo más eficaz es que sea el propio paciente el que se examine la piel. No está claro que la detección precoz de las metástasis cutáneas mejore el pronóstico de la enfermedad, pero una detección precoz puede aumentar la probabilidad de control local con los tratamientos adecuados.

Resumen: algoritmo diagnóstico y terapéutico (Figura 4)

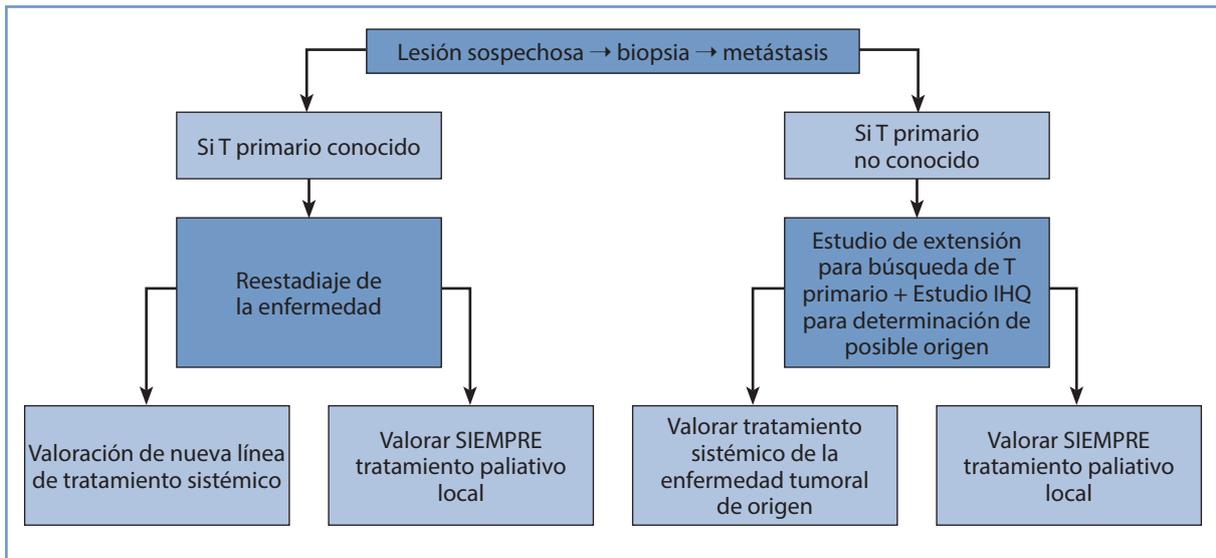


Figura 4. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de las metástasis cutáneas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Onkologie*. 2006; 29: 329-33.
2. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 693-700.
3. Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1043-7.
4. Nashan D, Meiss F, Braun-Falco M, Reichenberger S. Cutaneous metastases from internal malignancies. *Dermatol Ther*. 2010; 23: 567-80.
5. Prieto Muñoz I, Pardo Masferrer J, Olivera Vegas J, Fortes Alen JR, Pérez Casas AM. Merkel cell carcinoma: What do we know about it and what should we do? *Clin Transl Oncol*. 2012; 14: 401-12.
6. Wang TS, Byrne PJ, Jacobs LK, Taube JM. Merkel cell carcinoma: Update and review. *Semin Cutan Med Surg*. 2011; 30: 48-56.

RADIOTERAPIA EN ENFERMEDADES BENIGNAS



A. Montero Luis, R. Hernanz de Lucas, P. Caballero Guerra, E. Fernández Lizarbe

Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

El concepto de radioterapia de las enfermedades benignas hace referencia al empleo de radiaciones ionizantes de moderada-alta energía como parte del tratamiento de entidades no tumorales, pero no necesariamente inocuas en su comportamiento.

Actualmente, se consideran potenciales indicaciones de tratamiento con radiaciones ionizantes un amplio abanico de procesos benignos no neoplásicos:

- *Trastornos osteoarticulares*: tendinitis y bursitis de diferentes articulaciones, espolones del calcáneo, prevención de la osificación heterotópica de cadera o de otras articulaciones tras reemplazo protésico.
- *Trastornos proliferativos o inflamatorios de los tejidos blandos*: enfermedad de Peyronie, enfermedades de Dupuytren y Ledderhose, ginecomastia, prevención y tratamiento de los queloides, oftalmopatía de Graves, prevención de la recidiva postquirúrgica del pterigión, pseudotumor orbitario, hidrosadenitis supurativa.
- *Trastornos del sistema vascular*: prevención de la reestenosis vascular tras dilatación y colocación de endoprótesis, hemangiomas, malformaciones arteriovenosas, degeneración macular senil, fístulas linfáticas persistentes.

MECANISMOS RADIOBIOLÓGICOS

Los mecanismos radiobiológicos subyacentes al efecto que la radioterapia tiene en las enfermedades benignas no se conocen con exactitud, pero se han propuesto diferentes mecanismos de acción (Tabla 1).

Efecto	Mecanismo	Dosis (d/fracción)	Indicación tratamiento
Antiinflamatorio	Adhesión de leucocitos al endotelio Concentración de NO sintetasa	~ 2-6 Gy (0,5-1 Gy)	Periartritis, osteoartritis, tendinitis
Antiproliferativo	Repoblación celular Diferenciación y maduración celular	~ 8-10 Gy	Osificación heterotópica, reestenosis vascular, queloides, pterigión
Inmunomodulador	Actividad de leucocitos circulantes Fenómenos autoinmunitarios locales	>10 Gy (2 Gy)	Oftalmopatía de Graves

Tabla 2. Recomendaciones de volúmenes y dosis para la radioterapia de las enfermedades benignas

	Dosis total	Dosis por fracción	Fraccionamiento	Duración del tratamiento	Volumen blanco clínico
Artritis degenerativa (osteoartritis)	5-12 Gy	0,5-1 Gy	2-3 fracciones/semana	2-3 semanas; opcionalmente segundo tratamiento 4-6 semanas después	Articulación afectada
Bursitis/sinovitis/tendinitis	5-12 Gy	0,5-1 Gy	2-3 fracciones/semana	2-3 semanas; opcionalmente segundo tratamiento 4-6 semanas después	Bolsa sinovial/inserción tendinosa afectada
Espolón del calcáneo	5 Gy	0,5 Gy	2 fracciones/semana	5 semanas; opcionalmente segundo tratamiento 4-6 semanas después	Calcáneo e inserción del tendón de Aquiles
Osificación heterotópica	7 Gy	7 Gy	Fracción única precirugía/postcirugía	1 día	Articulación afectada y tejidos blandos periarticulares
Enfermedad de Peyronie	20-40 Gy	2-4 Gy	5 fracciones/semana	2-8 semanas	Afectación regional con margen
Enfermedad de Dupuytren	20-40 Gy	2-4 Gy	5 fracciones/semana/2 semanas	2-8 semanas; opcionalmente segundo tratamiento 6-8 semanas después	Afectación regional con margen
Enfermedad de Ledderhose					
Ginecomastia	20-30 Gy	2-5 Gy	5 fracciones/semana	1-2 semanas	Mama(s)
Queloides (postcirugía)	12-21 Gy	2-5 Gy	1-2 fracciones/semana	2-4 semanas	Lecho quirúrgico + 0,5 cm
Oftalmopatía de Graves	10-20 Gy	1,5-2 Gy	5 fracciones/semana	1-2 semanas	Volumen orbitario retrobulbar
Pterigion	30-60 Gy	10 Gy	1 fracciones/semana	3-6 semanas	Lesión conjuntiva
Pseudotumor orbitario	20 Gy	2 Gy	5 fracciones/semana	2 semanas	Volumen orbitario retrobulbar
Hidrosadenitis supurativa	0,6-5 Gy	0,2-1 Gy	5 fracciones/semana	Diario hasta respuesta	Glándula afectada
Hemangioma vertebral	30-40 Gy	2 Gy	5 fracciones/semana	3-4 semanas	Cuerpo vertebral afectado
Prevención de la reestenosis postangioplastia	12-18 Gy	12-18 Gy	1	1	Punto prescripción de dosis: Coronaria: a 2 mm Periférica: radio + 2 mm
Malformación Arteriovenosa	16-25 Gy	16-25 Gy	1	1	Nido vascular con margen
Degeneración Macular Senil	14,4 Gy	1,8 Gy	4 fracciones/semana	2 semanas	Cámara posterior
Linforragia	3-10 Gy	0,5-1 Gy	4-5 fracciones/semana	1-2 semanas	Trayecto fistuloso

DECÁLOGO PARA EL EMPLEO SEGURO DE LA RADIOTERAPIA EN ENFERMEDADES BENIGNAS

- Evaluar previamente las consecuencias derivadas de la abstención de tratamiento y la evolución natural de la enfermedad.
- Determinar el equilibrio riesgo/beneficio en cada paciente individualmente, tanto de la radioterapia como de las posibles alternativas.
- Considerar la radioterapia si los tratamientos convencionales no han sido eficaces, si los riesgos de otros tratamientos superan al riesgo inherente a la radioterapia o si las potenciales consecuencias de la abstención terapéutica son inaceptables.
- Evaluar el riesgo a largo plazo del empleo de radiaciones ionizantes en función de la dosis total, el fraccionamiento, los órganos de riesgo, la presencia de comorbilidades y la edad del paciente.
- Obtener siempre el consentimiento informado del paciente, asegurándose de que este ha comprendido por completo la necesidad, la finalidad y los posibles riesgos del tratamiento.
- Seleccionar siempre, en la medida de lo posible, el campo de tratamiento más pequeño y la dosis efectiva más baja.
- Emplear múltiples campos de tratamiento e incidencias del haz utilizando los blindajes y las protecciones adecuadas.
- Planificar el tratamiento con los mismos criterios de calidad y definición de volúmenes empleados en la radioterapia externa del cáncer (ICRU-50, ICRU-62).
- Establecer un adecuado seguimiento que permita evaluar tanto la respuesta y eficacia del tratamiento como la aparición de complicaciones tardías.
- Recomendar al paciente siempre la búsqueda de una segunda opinión y/o alternativas terapéuticas ante cualquier mínima duda acerca del tratamiento.

RECOMENDACIONES

En la Tabla 2 se muestran las recomendaciones de volúmenes y dosis para la radioterapia de las enfermedades benignas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Leer JW, Van Houtte P, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of non-malignant disorders: Where do we stand? *Radiother Oncol.* 2007; 83: 175-7.
2. Micke O, Seegenschmiedt MH, German Working Group on Radiotherapy in Germany. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: A multicenter approach in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 496-513.
3. Montero Luis A, Hernanz de Lucas R, Hervás Morón A, Fernández Lizarbe E, Sancho García S, Vallejo Ocaña C, et al. Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases. *Clin Transl Oncol.* 2008; 10: 334-46.
4. Trott KR, Kamprad F. Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1999; 51: 197-203.



SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



GLIOMAS DE ALTO GRADO



E. Martínez López, M. Rico Osés, M. Errasti Viader

*Servicio de Oncología Radioterápica
Complejo Hospitalario de Navarra A. Pamplona*

INTRODUCCIÓN

Los gliomas de alto grado constituyen un pequeño porcentaje (2 %) de todos los cánceres del adulto. Entre el 60-70 % son glioblastomas multiformes (GBM), otro 10-15 % astrocitomas anaplásicos y el resto oligodendrogliomas anaplásicos y oligoastrocitomas anaplásicos. La mediana de supervivencia es de 12 meses para los pacientes con GBM y de 2-3 años para aquellos con astrocitomas anaplásicos. La presencia de codeleción 1p19q determina la evolución de los tumores oligodendrogliales, con una mediana de supervivencia de 6-7 años para los pacientes que la presentan, frente a 2-3 años para los que no.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos característicos se relacionan con el desarrollo de hipertensión intracraneal, convulsiones y alteraciones neurológicas focales, que dependerán de la localización, el tamaño del tumor y el edema asociado. También son frecuentes la astenia, la depresión y los eventos tromboembólicos (1).

Además del subtipo histológico, los factores pronósticos de mayor importancia, definidos en los estudios del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), fueron la edad, el estado funcional (escala de Karnofsky), el estado mental, la duración de los síntomas y el tipo de resección quirúrgica. Poseen también valor pronóstico la metilación del promotor del gen MGMT, la codeleción 1p19q en tumores oligodendrogliales y la mutación de IDH1 y IDH2 (2).

La resonancia magnética (RM) con y sin contraste es la prueba diagnóstica de imagen de elección, ya que proporciona la mejor definición de estos tumores, que aparecen habitualmente realzados con el contraste y circundados por edema. En caso de no poder utilizar la RM, la tomografía computarizada (TC) con y sin contraste es la prueba de elección, aunque su resolución, sobre todo en la fosa posterior, es inferior.

La RM con espectroscopia detecta la diferencia de metabolitos dentro del tumor y de los tejidos normales; fundamentalmente, existirá un aumento de la colina, una disminución del glutamato y se observará la presencia de lípidos por daño neuronal y necrosis. La RM con perfusión mide el aumento del flujo cerebral en los tumores cerebrales de alto grado. La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (TEP-FDG) diferencia el metabolismo intratumoral del cerebral normal. Estas tres últimas pruebas son útiles para establecer el grado tumoral, distinguir la presencia de tumor activo del daño cerebral inducido por radioterapia y para dirigir la biopsia al lugar óptimo.

TRATAMIENTO

La valoración multidisciplinar es aconsejable desde el diagnóstico de sospecha con RM cerebral, pero es obligada cuando el diagnóstico patológico ya está disponible, en el seno de un comité de tumores cerebrales.

El primer paso es determinar qué tipo de tratamiento quirúrgico es el más conveniente.

Cirugía

Las opciones quirúrgicas incluyen: biopsia, cirugía para reducción de masa tumoral, resección subtotal y máxima resección segura (preservando la función neurológica). Los objetivos de la cirugía pueden ser varios: proporcionar el diagnóstico histológico y molecular, mejorar los síntomas relacionados con la hipertensión intracraneal o compresión focal, reducir las necesidades de corticosteroides y prolongar la supervivencia. La resección completa es el procedimiento recomendable siempre que sea posible, y puede resultar más efectiva en los pacientes con mejor estado funcional (3). Se aconseja realizar una RM postoperatoria con y sin contraste entre 24 y 72 horas después de la intervención, ya que resulta muy útil para determinar la extensión real de la resección, planificar la radioterapia y realizar un correcto seguimiento del paciente.

Radioterapia

Hace cuatro décadas que la radioterapia demostró su capacidad de aumentar la supervivencia en estos pacientes. La modalidad convencional de tratamiento para los gliomas de alto grado es la radioterapia externa conformada, utilizando un fraccionamiento de 1,8-2 Gy/día. La radioterapia conformada tridimensional y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) proporcionan una cobertura similar del volumen de tratamiento, pero la IMRT puede ser superior, ya que reduce las dosis máximas a los órganos de riesgo y es mejor para conformar la dosis y proteger el cerebro sano. Los esquemas que han usado hiperfraccionamiento convencional o acelerado no han demostrado claras ventajas. Sin embargo, varios estudios, que emplearon cursos más breves con dosis totales de 40-50 Gy en 3-4 semanas, han mostrado similar eficacia que la radioterapia convencional en pacientes ancianos o debilitados (4).

No se ha encontrado beneficio en el control local ni en la supervivencia con incrementos de dosis (*boost*), con radiocirugía (5) o braquiterapia (6).

Quimioterapia

Los resultados del estudio EORTC-NCIC, publicados por Stupp (7), determinaron que el agente alquilante temozolomida, a dosis de 75 mg/m²/día concurrente con radioterapia postoperatoria, seguido de 6 ciclos a dosis de 150-200 mg/m²/día, 5 días consecutivos cada 28 días, se convirtiera en el esquema de quimioterapia estándar en pacientes con GBM de menos de 70 años y buena capacidad funcional (escala de Karnofsky \geq 70). Datos paralelos del mismo estudio mostraron que el estado de metilación del promotor del gen MGMT puede discriminar qué pacientes se pueden beneficiar más de recibir temozolomida asociada a radioterapia (8). El beneficio del tratamiento combinado se mantuvo después de un seguimiento de 5 años.

El estudio RTOG 0525 no ha demostrado diferencias al comparar dosis adyuvantes convencionales de temozolomida frente a dosis densas.

Los resultados de algunos trabajos realizados en pacientes de más de 70 años o debilitados sugieren que la temozolomida puede producir resultados similares a la radioterapia (9) y podría considerarse una opción en ese grupo de enfermos, sobre todo si la posibilidad de neurotoxicidad radioinducida es elevada. El estudio EORTC 26062-NCIC compara la radioterapia, a dosis de 40 Gy en 15 fracciones, con ese mismo esquema con temozolomida concurrente y adyuvante en pacientes mayores de 65 años con GBM.

Otros esquemas de quimioterapia como procarbazona, lomustina y vincristina (PCV) o nitrosoureas no han mostrado mayor eficacia que la temozolomida, aunque sí mayor toxicidad, y se utilizan habitualmente en la recaída.

El agente antiangiogénico bevacizumab ha demostrado actividad en los GBM y gliomas anaplásicos, solo y asociado a quimioterapia (10). Sin embargo, el estudio RTOG 0825, recientemente publicado, no ha sido capaz de demostrar un aumento en la supervivencia al añadir bevacizumab en primera línea al esquema convencional de radioterapia y temozolomida.

En gliomas anaplásicos, la radioterapia sigue siendo el tratamiento adyuvante de elección. En la actualidad, todavía no existe evidencia que justifique el empleo concurrente de temozolomida con radioterapia en estos tumores. Sin

embargo, los resultados del estudio EORTC 26951, que aleatorizó a pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos puros o mixtos a radioterapia o radioterapia seguida de PCV, tras un seguimiento de 140 meses encontró una mayor supervivencia en los que recibieron PCV si presentaban codelección 1p19q apoyando el uso de tratamiento combinado en ese grupo concreto.

En pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos, que presentan codelección 1p19q, el estudio NCCTG N0577-EORTC 26081 compara radioterapia, temozolomida y radioterapia más temozolomida concurrente y adyuvante. En aquellos con 1p19q no deleciónado, el estudio EORTC 26053-22054 (CATNON) debe aclarar el valor de añadir temozolomida concurrente y/o adyuvante a la radioterapia.

La administración de quimioterapia local en forma de polímeros biodegradables de carmustina de forma intraoperatoria en la cavidad quirúrgica, ha demostrado un discreto aumento de la supervivencia en pacientes con gliomas de alto grado, tanto al inicio del tratamiento como en la recaída (11). Sin embargo, este tratamiento solo debería considerarse en pacientes con resección completa y en tumores no localizados en zonas periventriculares, no elocuentes, y puede incrementar la toxicidad si se combina con radioterapia y temozolomida adyuvante.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

La fusión de RM preoperatoria y/o postoperatoria con TC de planificación permite la mejor delimitación del tumor en secuencias T1 y del edema en T2 o FLAIR y debería utilizarse rutinariamente para la delineación correcta del volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV). La TEP puede ser también útil. La recomendación clásica del RTOG ha sido realizar el tratamiento con un amplio volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV) inicial que incluyera el tumor y el edema circundante, presentes en la RM (secuencias T2 o FLAIR), con un margen añadido de al menos 2 cm hasta alcanzar 46 Gy, seguido de un volumen reducido formado por el tumor (T1) más 2,5 cm para completar 60 Gy. Sin embargo, varios estudios recientes no han encontrado diferencias en el patrón de recaída en relación con diferentes delineaciones del volumen diana, de modo que con una cuidadosa planificación y administración del tratamiento, los márgenes pueden reducirse (12). Así, la radioterapia postoperatoria dirigida a la zona de captación de contraste de la RM en T1, con un margen de 2-3 cm para formar el PTV, es una forma considerada convencional de tratar estos tumores y utilizada en estudios recientes (EORTC 26082).

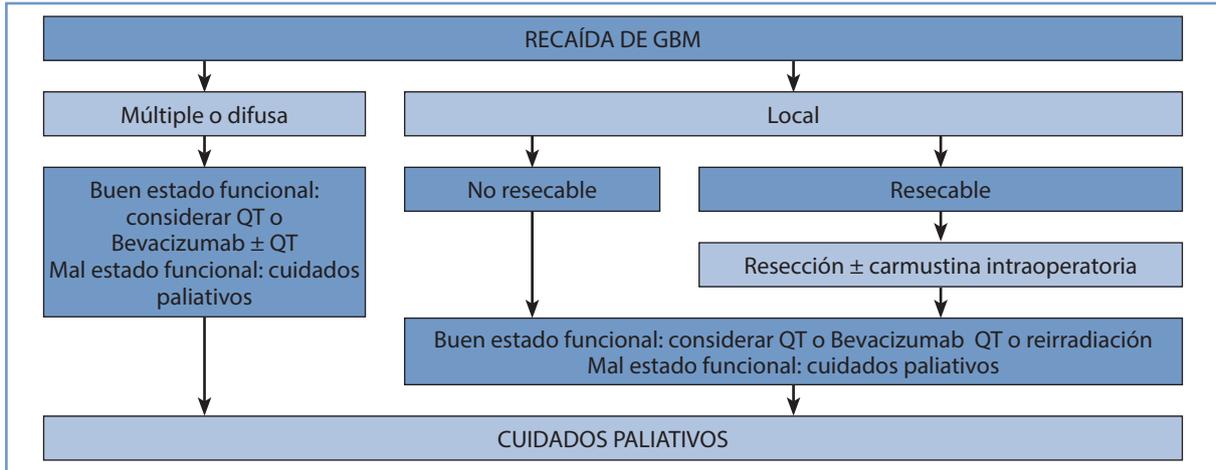
SEGUIMIENTO

Deben realizarse una evaluación neurológica y una RM con y sin contraste a las 4 semanas (2-6) de finalizar la radioterapia y después cada 3 meses durante 2-3 años, y posteriormente cada más tiempo si la evolución es favorable. La detección temprana de la recaída o la progresión es apropiada, dado que existe la posibilidad de tratamientos tanto locales como sistémicos. La radioterapia con o sin quimioterapia concurrente puede provocar una mayor disrupción de la barrera hematoencefálica, dando lugar a una aparente progresión durante los 3 meses siguientes al tratamiento, que puede conllevar un aumento de las necesidades de corticosteroides, pero que debería valorarse correctamente (RM con espectroscopia, RM con perfusión, TEP), antes de modificar una terapia que esté resultando eficaz.

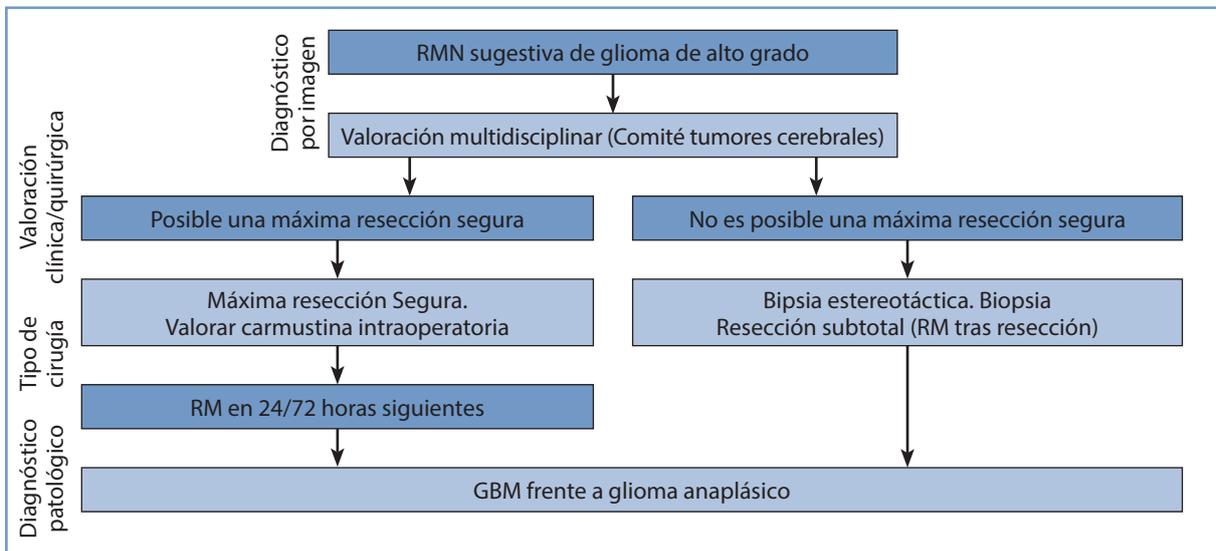
TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

El abordaje terapéutico depende del estado del enfermo y de la extensión del tumor. Las posibilidades incluyen: reintervención con o sin quimioterapia local (polímeros de carmustina), seguida de quimioterapia sistémica (particularmente en oligodendrogliomas anaplásicos) o de cuidados paliativos. La reintervención puede considerarse en caso de recaída localizada y pacientes con buen estado funcional. La reirradiación puede valorarse si la radioterapia previa consiguió una respuesta duradera y la recaída es localizada, con lesiones geoméricamente favorables o fuera del volumen previamente irradiado. En recaídas extensas o difusas, están indicados los cuidados paliativos o la quimioterapia sistémica en caso de buen estado funcional.

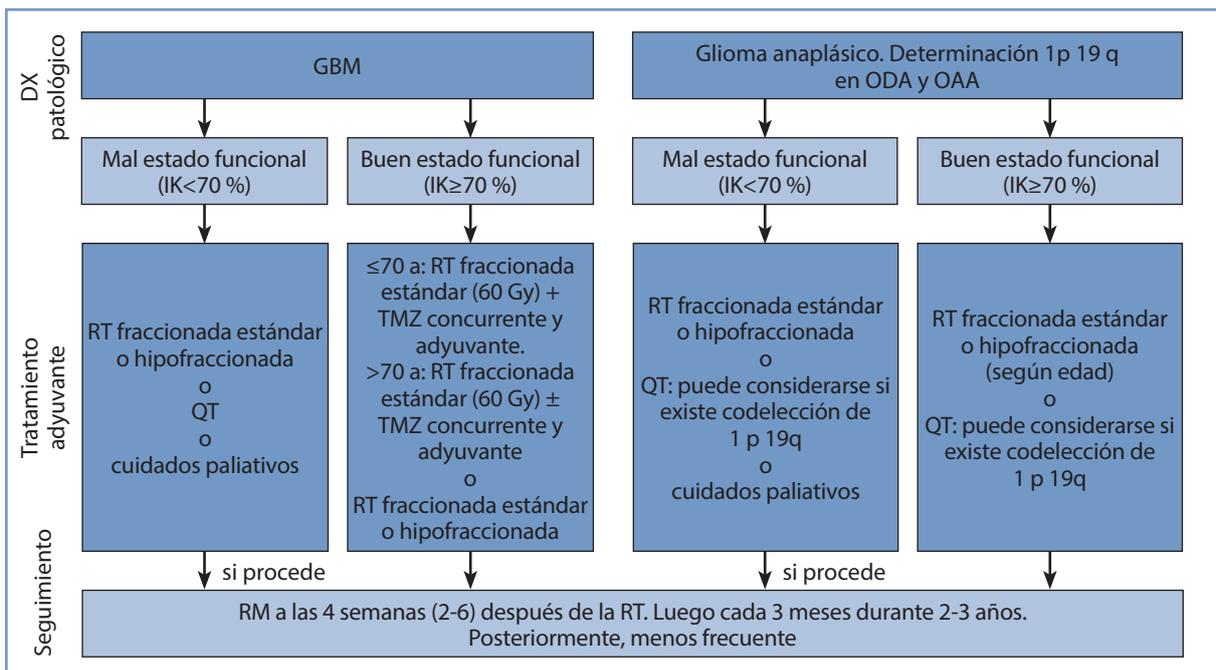
RESUMEN: ALGORITMOS DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO



Algoritmo del tipo de recaída.



Algoritmo diagnóstico del glioma de alto grado.



Algoritmo diagnóstico y terapéutico del glioma de alto grado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez E, Sola A, Rico M. Gliomas de alto grado. En: Grupo Neuroncor (editores). Tumores del sistema nervioso central. Madrid: Medical Practice Group; 2009; p. 205-22.
2. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009; 360: 765-73.
3. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al; Glioma Outcomes Investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: Data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 2003; 99: 467-73.
4. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al; Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for the glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1527-35.
5. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotatic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: 853-60.
6. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41: 1005-11.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987-96.
8. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 997-1003.
9. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, Recht LD. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer.* 2003; 97: 2262-6.
10. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4733-40.
11. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E; Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: Long term follow-up multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien).* 2006; 148: 269-75.
12. McDonald MW, Shu HK, Curran WJ Jr, Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79: 130-6.

GLIOMAS DE BAJO GRADO EN ADULTOS



V. M. Muñoz Garzón, V. Ochagavía Galilea, I. Nieto Regueira

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Meixoeiro (Complejo Hospitalario Universitario). Vigo (Pontevedra)*

INTRODUCCIÓN

- *Epidemiología*: el 5 % de los tumores cerebrales del adulto son astrocitomas fibrilares y protoplasmáticos, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas o tumores mixtos, que son grados II de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los astrocitomas de bajo grado representan el 15 % de los gliomas hemisféricos cerebrales en el adulto. Los oligodendrogliomas tienen una incidencia del 4 % (1-3).
- *Etiología*: asociaciones con exposición a caucho, polivinilcloruro, componentes nitrosos e hidrocarburos policíclicos; exposición a radiaciones ionizantes (2).
- *Factores de riesgo*: neurofibromatosis de tipos 1 y 2, esclerosis tuberosa y síndrome de Turcot.
- *Patología*. Grado 1: astrocitoma pilocítico (antiguo juvenil); grado 1 gangliogliomas. Grado 2: astrocitoma fibrilar (menos frecuente protoplásmico y gemistocítico) y oligodendroglioma codeleción 1p/19q. Algunas características patológicas, como cuerpos de Rosenthal, se dan en el astrocitoma pilocítico; células en huevo frito en el oligodendroglioma y el oligoastrocitoma (mixtos). Debe realizarse la codeleción 1p/19q en la diferenciación oligodendroglioma por su implicación posible en la respuesta a tratamientos adyuvantes a cirugía. La última clasificación de la OMS de 2007 incluye otros como de bajo grado, no considerados por su comportamiento y aparición en este apartado (4).

DIAGNÓSTICO

No se utilizan métodos de cribado salvo en pacientes con síndromes conocidos relacionados, en los que debe utilizarse la resonancia magnética (RM). En pacientes con síntomas de efecto de lesión ocupante de espacio, como cefalea (más frecuente matinal), vómitos, crisis epilépticas o focalidad (raro, trastornos de la visión y endocrinos). En todos está indicada la RM con secuencias habituales y gadolinio para la localización, extensión y efecto de masa; para el diagnóstico diferencial son útiles la RM de perfusión/difusión. El valor de la tomografía computarizada (TC) es discutible, aunque los pacientes que son sintomáticos y acuden a Urgencias suelen ser evaluados primero con una TC. Esta prueba diagnóstica puede ser útil en tumores que captan espontáneamente y más frecuentemente para meningiomas. La tomografía por emisión de positrones (TEP) con metionina es útil en el diagnóstico diferencial (por ejemplo, radionecrosis, abscesos); sin embargo, no es fácilmente accesible. Así pues, la RM y el estudio patológico (biopsia/resección) son de obligada realización (5).

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

En el espécimen es útil al menos investigar la codeleción 1p/19q; se debe realizar en gliomas difusos con diferenciación oligodendroglial (6). Las mutaciones IDH 1 y 2 son también útiles en el pronóstico y el tratamiento de los astrocitomas. Otros genes implicados en la neurofibromatosis de tipos 1 y 2 son los cromosomas 17p y 22q, así como la pérdida 22q. La mutación p53 sobre el cromosoma 17p se detecta en el 33 % de los astrocitomas infiltrantes de bajo grado (grado 2 de Saint Anne/Mayo) (7). *Pronóstico*: los astrocitomas difusos son los más comunes. La mayoría tiene un periodo de relativa estabilidad y posteriormente el crecimiento del tumor se acelera y el curso clínico es entonces indistinguible de un glioma de alto grado. La supervivencia media es de unos 7 años. Dependiendo del reconocimiento de una serie de factores, los gliomas de bajo grado se clasifican como:

- *Alto riesgo*. Considerados tres o más factores de: astrocitoma, > 40 años de edad, puntuación en la escala de Karnofsky < 70, IDH1/2 no mutados. Una o ninguna de la codeleción 1p/19q. Déficit neurológico moderado o grave. Tumor > 6 cm. El tumor cruza la línea media (NCCN v2.2012) (8).
- *Bajo riesgo*. Definido por los hechos contrarios que el apartado anterior, así como también el pilocítico, el oligodendroglioma de bajo grado y el mixto.

TRATAMIENTO

La observación, la cirugía seguida o no de radioterapia o la radioterapia es el dilema clásico. Esto ha sido discutido en especial en tumores pequeños, que se manifiestan por crisis epilépticas y localizados en zonas de difícil acceso quirúrgico (zonas elocuentes). En este sentido, cabe advertir que observación, después de una biopsia estereotáxica, es una opción discutible. Los gliomas tienden a infiltrar más allá de los márgenes definidos por el diagnóstico de imagen. Por este motivo, la cirugía es un tratamiento adecuado, y la radioterapia para disminuir el volumen que se va a tratar o postquirúrgica por resección incompleta es habitual. La cirugía sin radioterapia en astrocitomas proporciona una supervivencia a 5 años del 13-38 % y a 10 años del 11 %.

Para algunos autores, la cirugía más radical mejora el pronóstico, aunque esta afirmación no es compartida por otros. En oligodendrogliomas, la media de supervivencia solo con cirugía es de 2-7 años, con supervivencia a 5 años del 30-80 % y a 10 años del 25-50 % (9). Sin embargo, el análisis de algunas series retrospectivas permite observar que en astrocitomas la supervivencia a 5 años con radioterapia postoperatoria es del 50-60 % y a 10 años del 35-40 %, claramente superior a la evolución natural. La dosis óptima para tratar estos tumores estaría entre 50-60 Gy, fraccionada en 6 a 7 semanas e irradiando hasta 2 cm del borde reconocible del tumor. De esta forma, se intentaría evitar la radionecrosis. Dosis menores de 50 Gy no serían útiles y mayores de 60 Gy tendrían riesgo de radionecrosis. Los oligodendrogliomas operados e irradiados también muestran una mejoría en la supervivencia, el 80 % sobreviven 5 años y el 45-55 % 10 años.

La observación frente a la radioterapia sigue siendo una actitud muy discutida; así, en el año 2003 Shaw publicó una revisión de los ensayos y observó una mejora en la supervivencia libre de progresión en el grupo de radioterapia (10). La radioterapia no debería efectuarse mucho tiempo después de la cirugía. El aumento del número de células hace menos eficaz la radioterapia, ya que aumentan los focos de hipoxia. Debido al carácter infiltrante de los gliomas, la radioterapia se ha orientado a cambios en las formas de irradiar el tumor, haciéndolo de manera más precisa con el objeto de evitar la radionecrosis y otros efectos secundarios. Por tratarse de tumores de larga supervivencia, la aparición de efectos secundarios puede ser más frecuente, pues requieren mayor tiempo para hacerse presentes. Se ha ensayado la irradiación intersticial o braquiterapia, que consiste en introducir, generalmente por vía estereotáxica, material radiactivo dentro de la masa tumoral, que irradia el tumor hasta sus bordes.

La otra técnica es la radiocirugía, que estaría especialmente indicada en tumores de un volumen no mayor de 3 cm y en áreas profundas o elocuentes, donde la cirugía convencional no está indicada. Se lograría una irradiación sobre el tumor evitando el daño a zonas vecinas de importancia funcional. El momento óptimo para iniciar la radioterapia y las dosis más adecuadas para el tratamiento de los AD aún son objeto de discusión.

En el estudio de la EORTC 22845 se analizaron 314 pacientes con glioma de bajo grado (astrocitoma, oligodendroglioma, oligoastrocitoma y astrocitoma pilocítico con resección incompleta) y *performance status* 0-2. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir radioterapia precoz (54 Gy) u observación. La supervivencia libre de progresión fue de 5,3 años frente a 3,4 años, respectivamente ($p < 0,0001$); sin embargo, no hubo diferencia significativa en la supervivencia global (7,4 y 7,2 años, respectivamente). La conclusión de los autores es que la radioterapia puede diferirse en los pacientes con glioma de bajo grado en buena situación clínica, siempre que se haga un seguimiento cuidadoso (11). En la práctica, los pacientes mayores de 40 años, los pacientes con tumores grandes irresecables y los que presentan déficit neurológico, son habitualmente tratados con radioterapia precoz. Aunque en el estudio mencionado no se efectuó un análisis de la calidad

de vida, es asumible que el retraso en la radioterapia retrasa también la toxicidad neurocognitiva producida por la misma. Además, el 35 % de los pacientes de la rama control no precisaron radioterapia, con un seguimiento de 7,8 años (12).

En cuanto a la dosis recomendada, no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia en dos ensayos multicéntricos aleatorizados, en los que se comparaban dosis altas frente a dosis bajas de radioterapia (13,14): dosis entre 45 y 54 Gy, con fracciones de 1,8-2 Gy/sesión, con 5 sesiones/semana. Existen pocos ensayos sobre el papel de la quimioterapia en los gliomas de bajo grado, el más importante es el RTOG 9802; los últimos resultados del 2012 (15) revelan que hay diferencia significativa en la supervivencia libre de recaída, pero no en la supervivencia global; en este sentido, cabe advertir que la quimioterapia/radioterapia es superior a partir del segundo año en supervivientes, comparando radioterapia sola frente a quimioterapia más radioterapia. La temozolomida se ha evaluado como otra posible opción terapéutica adyuvante a la cirugía en pacientes con resección incompleta.

Tratamiento de la progresión/recidiva

La temozolomida ha demostrado ser eficaz en el momento de la progresión, tanto en monoterapia a dosis convencionales (16), o a dosis extendidas en pacientes previamente irradiados o tratados con otros esquemas de quimioterapia (procarbazina, lomustina y vincristina, PCV), como en pacientes sin radioterapia previa (17). La reirradiación es un campo emergente debido a los avances y la precisión de la radioterapia, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radiocirugía.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

La radioterapia conformada tridimensional es la técnica habitual desde la década de 1990. La radioterapia estereotáxica fraccionada, la IMRT o la radioterapia guiada por la imagen consiguen administrar dosis radicales a nivel del volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV), respetando el tejido nervioso circundante. Sistemas de inmovilización: máscara termoplástica. Simulación con TC preferiblemente. Cortes cada 3-5 mm de todo el cráneo. Fusión de imágenes TC-RM si es posible. El PTV engloba el volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV) más 2 cm de margen. El GTV se define más nítidamente con imágenes de T2 en la RM.

TOXICIDAD

La radioterapia suele ser bien tolerada. Los efectos adversos pueden ser:

- *Agudos*: por alteraciones a nivel de la barrera hematoencefálica, como náuseas y cefalea. Son autolimitados.
- *Subagudos* (1-12 semanas tras el fin de la radioterapia hasta los 4 meses): cefalea, somnolencia, exacerbación de los síntomas neurológicos. Se deben a desmielinización y alteraciones de la barrera hematoencefálica transitorias.
- *Crónicos* (a partir de los 6 meses): desmielinización, alteraciones en la microvasculatura, necrosis.

La gravedad de los efectos adversos oscila desde leve inatención o pérdida de memoria, exacerbación de síntomas neurológicos, hasta demencia. Dosis superiores a 55 Gy incrementan la incidencia de radionecrosis por encima del 2,5 % (NCCTG/RTOG/ECOG Study) (18). El tratamiento suele ser sintomático con analgésicos y antiinflamatorios. En casos graves se requiere administrar corticosteroides a altas dosis: dexametasona 4-16 mg cada 6 h intravenosa.

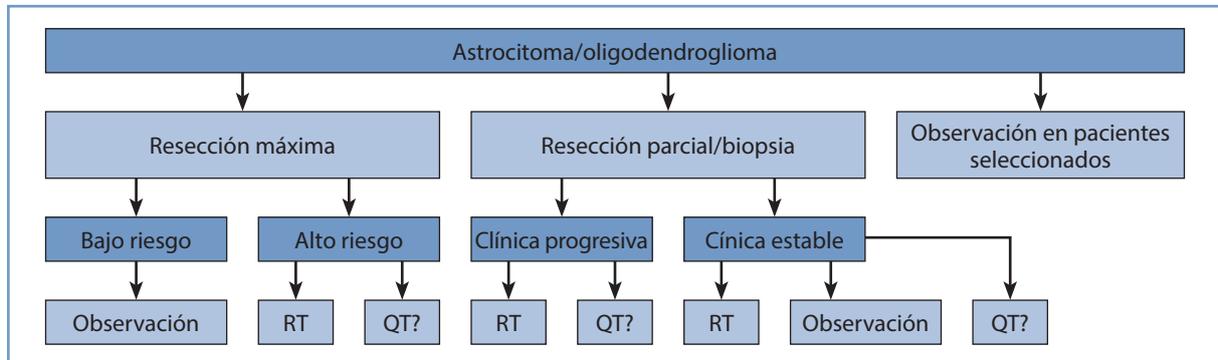
SEGUIMIENTO

Es recomendable llevar a cabo una revisión clínica al mes de finalizar la radioterapia para valorar la toxicidad aguda al tratamiento, así como practicar una RM cada 6 meses para valorar la respuesta al tratamiento y las posibles secuelas. En caso de dudas entre progresión y radionecrosis (aumento de la captación en la RM), pueden ser necesarias exploraciones más específicas como la RM difusión/perfusión o la espectroscopia, la TEP (metionina más específico) o incluso la biopsia. Existen dos situaciones en las que la RM a veces no identifica con seguridad las imágenes observadas: por un lado, la aparición en el periodo de seguimiento de un glioma de alto grado sobre un glioma de bajo grado conocido y, por otro, la observación después del tratamiento con radioterapia de una lesión residual, denominada necrosis, que es indistinguible de un tumor de alto grado. En estas circunstancias se puede utilizar la TEP, que resolverá estas dudas diagnósticas.

RESUMEN: ALGORITMO DIAGNÓSTICO, ALGORITMO TERAPÉUTICO

Diagnóstico: clínica y RM con poco desplazamiento de la línea media y poco realce con contraste.

Tratamiento: pilocítico (en < 25 años en general) → la cirugía es curativa; gangliogliomas → la cirugía es curativa.
Astrocitoma/oligodendroglioma:



Algoritmo de tratamiento en el astrocitoma y el oligodendroglioma (1,3 y 8,9). Radioterapia: 45 a 54 Gy 1-2 cm margen al volumen tumoral microscópico en secuencias FLAIR y/o T2 (resonancias magnéticas preoperatoria y postoperatoria).

BIBLIOGRAFÍA

- Suárez JC, Zunino S, Viano JC, Herrera E, Theaux R, Surur A. Gliomas cerebrales de bajo grado en el adulto. Rev Argent Neurocir. 2008; 22: 15-20.
- Talos IF, Zou KH, Ohno-Machado L, Bhagwat JG, Kikinis R, Black PM, et al. Supratentorial low grade glioma resectability. Radiology. 2006; 239: 506-13.
- Kubicky CD, Chan LW, Tsuji SY, et al. Central nervous system. En: Hansen EK, Roach M (editores). Handbook of evidence-based radiation oncology. New York: Springer; 2010; p. 29-71.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007; 114: 97-109.
- Nieto B. Diagnóstico radiológico. Vigo: GENO; 2010.
- Fiaño C. Diagnóstico patológico y marcadores. Vigo: GENO; 2010.
- <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/newwhobt.htm#Mutations>.
- Morrison T, Hesser D, Sills AK. Principles of brain tumors management. NCCN v2.2012.
- Recht LD, Van den Bent M, Shih HA. Management of low-grade glioma. UpToDate 2012.
- Shaw EG, Wisoff JH. Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. Neuro Oncol. 2003; 5: 153-60.
- Van den Bent MJ, Afra D, De Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. Lancet. 2005; 366: 985-90.
- Baumert BG, Stupp R, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiation Oncology Group; et al. Low-grade glioma: A challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy. Ann Oncol. 2008; 19 (Suppl 7): vii217-22.
- Karim AB, Maat B, Hattevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996; 36: 549-56.
- Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2002; 20: 2267-76.
- Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: Initial results of RTOG 9802. J Clin Oncol. 2012; 30: 3065-70.
- Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. J Clin Oncol. 2003; 21: 646-51.
- Pouratian N, Gasco J, Sherman JH, Shaffrey ME, Schiff D. Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas. J Neurooncol. 2007; 82: 281-8.
- Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2002; 20: 2267-76.

TUMORES DEL TRONCO CEREBRAL



F. Casquero Ocio
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital de Cruces. Bilbao

INTRODUCCIÓN

Los tumores del tronco cerebral representan el 10 % de los tumores cerebrales en la edad pediátrica. La mayor incidencia se produce entre los 4 y los 6 años. En la práctica diaria se agrupan en focales y difusos. Dos tercios son astrocitomas de alto grado y el resto de bajo grado, ependimomas PNET y tumores teratoides rabdoideos. Se pueden producir mutaciones del gen TP 53, y en la mitad de estos pacientes con esta mutación también se observa la pérdida de otro alelo (1). Se ha demostrado la relación del grado de tumor según la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la expresión de la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (2).

DIAGNÓSTICO

El método diagnóstico de elección es la resonancia magnética (RM), con una alta correlación entre la imagen y la histología. La biopsia es el método ideal para la confirmación del diagnóstico y la correcta tipificación histológica y molecular, aunque en la mayoría de los casos no se realiza por su alta tasa de complicaciones graves y mortalidad. El diagnóstico diferencial se debe realizar con abscesos, neurofibromatosis, encefalitis y enfermedades desmielinizantes.

CLASIFICACIÓN

Existen diversas clasificaciones, entre las más utilizadas cabe citar la de Choux y cols. (3):

- *Estadio I*: tumor difuso intrínseco, hipodenso en la tomografía computarizada (TC), hipointenso en la secuencia T1 de la RM con poca captación de gadolinio.
- *Tipo II*: tumor focal, intrínseco, ya sea sólido o quístico.
- *Tipo III*: tumor focal, exofítico, bien dorsal o lateral.
- *Tipo IV*: tumor de la unión bulbo-medular.

TRATAMIENTO

Tumores focales

Los tumores focales representan el 20 % de todos los tumores del tronco cerebral y el tratamiento de elección es la resección quirúrgica, sobre todo en lesiones sugestivas de bajo grado, que presenten un realce uniforme del contras-

te; esta se lleva a cabo con técnicas de microcirugía con la ayuda de la neuronavegación y el control neurofisiológico continuo de la función de los nervios craneales y del tronco cerebral.

Tumores difusos

Constituyen el 60-80 % de todos los tumores del tronco cerebral. Producen un aumento de la protuberancia, que es el lugar de origen. Presentan una señal hipointensa o isointensa en la RM, con poca o nula captación de contraste. La mayoría corresponde a astrocitomas fibrilares grado II-IV de la OMS. La cirugía está contraindicada. El tratamiento de elección es la radioterapia externa con fraccionamiento convencional.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

El hiperfraccionamiento a una dosis de 64,8-78 Gy no ha demostrado mejoría en la supervivencia ni en el tiempo hasta la progresión (4). Tampoco demostró mejoría frente a la radioterapia superficial el estudio del *Pediatric Oncology Group* (5) (POG-9239) con hiperfraccionamiento de 70,2 Gy, 2 fracciones/día de 1,17 Gy y cisplatino 100 mg/m².

El fraccionamiento acelerado a una dosis de 48,6-50,4 Gy en 27-28 fracciones de 1,8 Gy, dos fracciones al día, no ha presentado mejoría en la supervivencia respecto al tratamiento convencional (6).

En los últimos años se han realizado innumerables estudios fase I-II que asocian diferentes pautas de quimioterapia (carboplatino, busulfano-tiotepa, trofosfamida, cisplatino-VP-16, topotecán, etanidazol) al tratamiento radioterápico, en forma de fraccionamiento convencional (54 Gy) o hiperfraccionamiento a diferentes dosis (63-72 Gy), con una supervivencia media entre 8,5 y 15 meses, que no suponen una mejoría respecto al tratamiento convencional. La asociación de radioterapia convencional y temozolomida siguiendo el esquema de Stupp ha presentado, en el estudio de Sirachainan (7) con 12 pacientes, un tiempo medio hasta la progresión de 10,2 meses, una supervivencia media de 13,5 meses y una supervivencia a un año del 58 %. Estos resultados deberán ser ratificados en estudios aleatorizados.

Técnicas de inmovilización y planificación

La inmovilización se consigue con elementos como el colchón de vacío, la cuna alfa o similar y la máscara termoplástica. Se debe realizar un topograma lateral, así como adquirir imágenes de la TC con cortes de un espesor de 3 mm, incluyendo desde la calota hasta la mitad de la columna cervical. Mediante la fusión de la TC y la RM es posible delimitar mejor el tumor y los órganos de riesgo. En niños menores de 4 años se deberá optar, desde el principio, por realizar una sedación-anestesia, que puede ser únicamente inhalada, mediante sevoflurano, que consigue una anestesia suficiente para la manipulación del paciente en pocos minutos.

Volumen blanco

Se debe realizar la dosimetría con la TC, y la delimitación del tumor y de los órganos de riesgo con la RM.

– Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV): el tumor debe ser delimitado en la RM en secuencias T2 o FLAIR.

– Volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV): en radioterapia conformada tridimensional es el GTV más 0,5-1 cm. En radioterapia esteroatáctica fraccionada se añadirá un margen a partir del GTV de 0,5 cm.

Volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV): CTV más 0,5-1 cm con máscara convencional, y 0,2-0,5 si se utiliza máscara rígida (8).

Dosis y fraccionamiento

La dosis más aceptada, después de demostrarse que la escalada de dosis, el hiperfraccionamiento o el fraccionamiento acelerado no mejoran la supervivencia, es de 54 Gy en fracciones diarias de 1,8 Gy por fracción.

Técnica de tratamiento

No es recomendable utilizar campos opuestos paralelos debido a las dosis altas que reciben la cóclea y el cerebro. Es preferible utilizar una técnica un poco más elaborada y realizar el tratamiento con radioterapia tridimensional y campos conformados con 3-4 campos oblicuos no coplanares (9).

Con radioterapia estereotáxica fraccionada y campos no coplanares, se irradia un 15 % menos de cerebro correspondiente a los lóbulos temporales y el cerebelo. Al mismo tiempo, se debe evitar la irradiación del oído interno, reduciendo la contribución del 105 % de la dosis prescrita con radioterapia convencional al 84 % con radioterapia estereotáxica.

Órganos de riesgo

Se consideran órganos de riesgo el cerebro y el cerebelo, el tronco cerebral sano, si lo hubiera, la cóclea, la médula cervical, la retina, los cristalinios y los nervios ópticos.

Dosis limitante (10)

Las dosis en órganos de riesgo son: tronco cerebral < 54 Gy, 1 ml < 64 Gy, cerebro < 60 Gy, cristalino < 10 Gy, médula cervical < 45-50 Gy, cóclea < 45 Gy, nervio óptico-quiasma < 55 Gy, y retina < 45 Gy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Louis DN, Rubio MP, Correa KM, Gusella JF, von Deimling A. Molecular genetics of pediatric brain stem gliomas. Application of PCR techniques to small and archival brain tumor specimens. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1993; 52: 507-15.
2. Gilbertson RJ, Hill DA, Hernan R, Kocak M, Geyer R, Olson J, et al. ERBB1 is amplified and overexpressed in high-grade diffusely infiltrative pediatric brain stem glioma. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 3620-4.
3. Choux M, Lena G, Do L. Brainstem tumors. En: Choux M, Di Rocco C, Hockey AD, et al. (editores). *Pediatric neurosurgery.* New York: Churchill Livingstone; 1999; p. 471-91.
4. Freeman CR, Krischer JP, Sanford RA, Cohen ME, Burger PC, del Carpio R, et al. Final results of a study of escalating doses of hyperfractionated radiotherapy in brain stem tumors in children: A Pediatric Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27: 197-206.
5. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, Douglass EC, Fontanesi J, Cohen ME, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: Results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43: 959-64.
6. Lewis J, Lucraft H, Gholkar A. UKCCSG study of accelerated radiotherapy for pediatric brain stem gliomas. United Kingdom Childhood Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38: 925-9.
7. Sirachainan N, Pakakasama S, Visudithbhan A, Chiamchanya S, Tuntiyatorn L, Dhanachai M, et al. Concurrent radiotherapy with temozolomide followed by adjuvant temozolomide and cis-retinoic acid in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol.* 2008; 10: 577-82.
8. Kortmann RD, Becker G, Perelmouter J, Buchgeister M, Meisner C, Bamberg M. Geometric accuracy of field alignment in fractionated stereotactic conformal radiotherapy of brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43: 921-6.
9. Schulz-Ertner D, Debus J, Lohr F, Frank C, Höss A, Wannenmacher M. Fractionated stereotactic conformal radiation therapy of brain stem gliomas: Outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol.* 2000; 57: 215-23.
10. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76 (3 Suppl): S10-9.

MENINGIOMAS



J. Begara de la Fuente
Jefe Clínico Servicio de Oncología Radioterápica
Clínica CROASA. Málaga

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas se originan de las células meningoteliales, y pueden ser: benignos (90-95 %), atípicos (5 %) o malignos (2-3 %). Se desarrollan en la duramadre, bien en la convexidad o en la base craneal; los que se asientan sobre esta última son los más difíciles de tratar (1).

Epidemiología

El 13-26 % de los tumores cerebrales son meningiomas. La incidencia anual varía entre 1-2,8 casos por 100.000 habitantes/año.

Etiología

Los factores de riesgo probables para el desarrollo de los meningiomas son: traumatismos, virus SV-40, irradiación previa, deleciones del brazo largo del cromosoma 22q 12.3-qter, receptores hormonales, asociación con diabetes e hipertensión arterial (1).

Clínica

Frecuentemente son asintomáticos. La hiperostosis focal por invasión ósea produce tumefacción focal y dolor. Los síntomas más frecuentes son: cefalea, parestia, crisis epilépticas, cambios de personalidad, confusión y alteraciones visuales o hipertensión intracraneal, que es la presentación más frecuente en niños (1).

Histología y factores pronósticos

Los factores desfavorables en el *meningioma G-I* son: grado de resección, fijación dural, invasión ósea, consistencia blanda, no radioterapia, edad joven o muy avanzada, varón y comorbilidad. La tasa de crecimiento es baja en los meningiomas asintomáticos. La invasión cerebral los convierte en atípicos, pero no anaplásicos (1).

Los factores desfavorables en *meningiomas atípicos y anaplásicos* son: grado histológico, grado de resección, recurrencia, no radioterapia, síntomas previos, edema, invasión cerebral, escala de Karnofsky, edad avanzada, así

como las características histogenéticas como la variedad papilar, la necrosis, la hipervascularidad, el tamaño, el alto índice mitótico > 20 %, la delección en varios cromosomas y la pérdida de heterocigosidad (2,3). Los meningiomas anaplásicos pueden diseminarse al pulmón, la pleura, el hígado, los linfáticos y el hueso.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

La tomografía computarizada (TC) detecta la mayoría de los meningiomas (85-95 %), que aparecen homogéneos, bien delimitados, isodensos e hiperdensos con contraste.

La resonancia magnética (RM) define mejor la localización extraaxial. Captan bien el contraste de forma homogénea. Esta prueba diagnóstica es útil para detectar recurrencias o enfermedad residual tras la cirugía. La RM con espectroscopia, difusión y perfusión es útil en casos especiales y la angiografía en la afectación de senos duros (1).

La tomografía por emisión de positrones (TEP) con metionina puede aumentar el volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV) entre el 9,4 ± 10,7 % (2).

ESTADIFICACIÓN

- *Benignos*: radiografía simple de tórax para detectar metástasis pulmonares excepcionales.
- *Malignos*: incluir una TC de tórax y abdomen (1).

TRATAMIENTO (3-8)

El tratamiento de elección es la cirugía, con supervivencia global a los 5 años del 69 %. La tasa de recaídas locales en grado I dependerá del grado de resección de Simpson (Tabla 1).

Supervivencia global y RL tras cirugía	Supervivencia global	Supervivencia global 5 años	Supervivencia global 10 años	Supervivencia global 15 años	R Local 5 años
Meningiomas grado I	80 %	90 %	80 %	70 %	Resección de Simpson* 0, I, II, III: 9, 19, 29 y 44 % Resección de Simpson* III, IV, V: 30-90 %
Meningiomas grados II/III	Grado II 75 % Grado III 55 %	57 %			20-40 % Grado II 78 % Grado III

Si a los grados de resección de Simpson III, IV y V se asocia radioterapia adyuvante, la supervivencia libre de progresión se iguala a la resección grado Simpson 0, I y II. Hay casos donde este primer tratamiento puede ser observación o radioterapia.

Algoritmo de tratamiento

Podemos separar el algoritmo de tratamiento en meningiomas de grado I y meningiomas de grados II-III (Figuras 1 y 2).

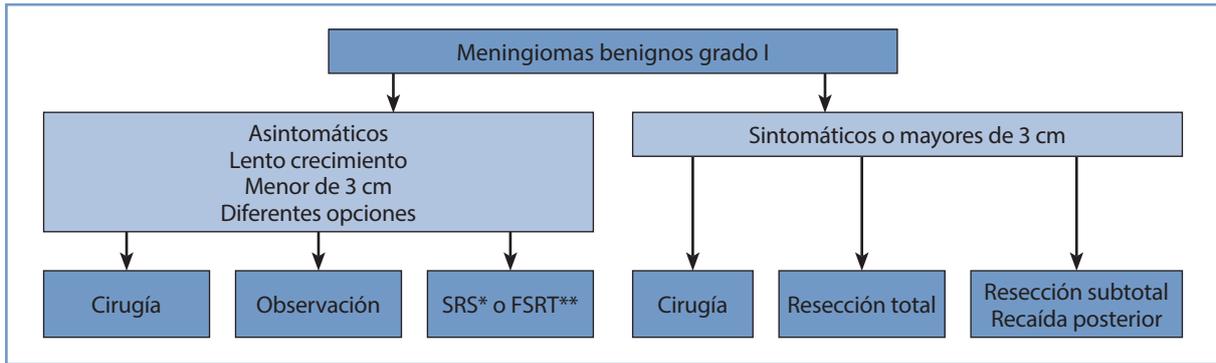


Figura 1. Algoritmo de tratamiento para meningiomas de grado I. *SRS (radiocirugía estereotáxica): lesiones pequeñas (3-4 cm máximo) y alejadas (3-5 mm) del tronco cerebral, el nervio óptico o el quiasma, de forma regular y bien delimitadas. **FSRT (radioterapia estereotáxica fraccionada): cerca de órganos de riesgo sensibles (quiasma, nervios ópticos, tronco), tamaño mayor de 3-4 cm o morfología irregular y en el caso de atípicos o anaplásicos que obliga a márgenes amplios en el volumen blanco de planificación.

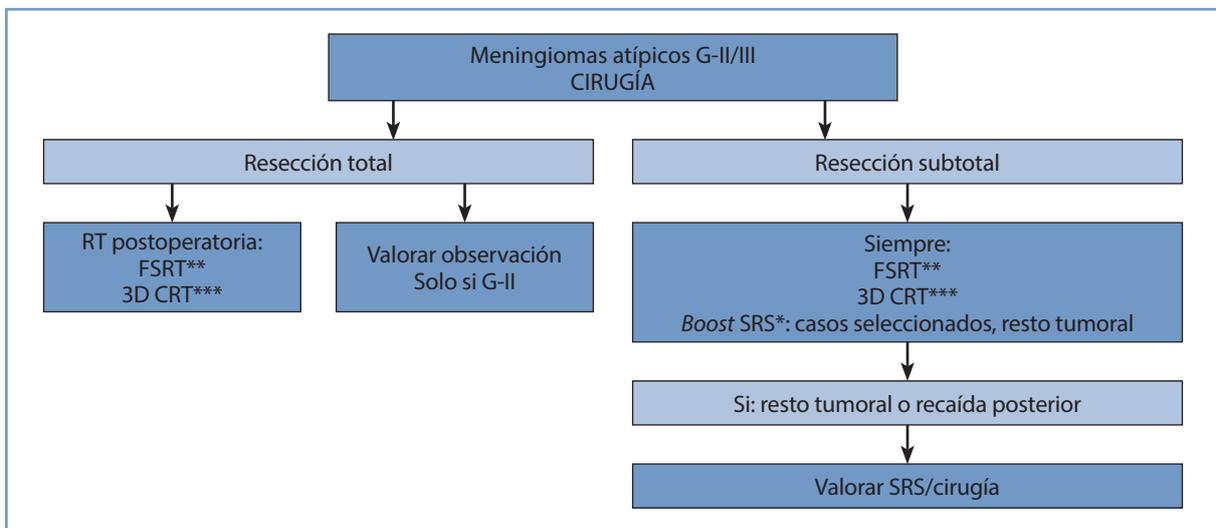


Figura 2. Algoritmo de tratamiento para meningiomas de grados II/III. *SRS (radiocirugía estereotáxica): lesiones pequeñas (3-4 cm como máximo) y alejadas (3-5 mm) del tronco cerebral, el nervio óptico o el quiasma, de forma regular y bien delimitadas. **FSRT (radioterapia estereotáxica fraccionada): cerca de órganos de riesgo sensibles (quiasma, nervios ópticos, tronco), tamaño mayor de 3-4 cm o morfología irregular y en el caso de atípicos o anaplásicos que obliga a márgenes amplios en el volumen blanco de planificación. ***3D CRT (radioterapia tridimensional conformacional): si no hay órganos de riesgo cercanos.

TÉCNICAS, VOLÚMENES DE TRATAMIENTO Y DOSIS DE IRRADIACIÓN

En la Tabla 2 se resume la definición de volúmenes y el fraccionamiento de dosis.

Los cortes de la TC/RM en estereotaxia deben medir entre 1-3 mm. Utilizar, si es posible, máscaras con fijaciones a nivel del maxilar superior (molde bucal, etc.).

Las técnicas de administración pueden variar desde unidades diseñadas para cirugía estereotáxica (SRS) (*gamma-knife*), tomoterapia o aceleradores lineales adaptados con colimadores cónicos, sistemas de conformación con micromultiláminas: campos estáticos o arcoterapia dinámica (DART), o intensidad modulada (IMAT, AMOA). Hoy también están disponibles con los sistemas de conformación multiláminas (aparte de radioterapia tridimensional conformacional), radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con *step and shoot* o VMAT (radioterapia volumétrica de intensidad modulada). En SRS o radioterapia estereotáxica fraccionada (FSRT), y dependiendo de la proximidad de órganos de riesgo, se debe valorar el uso de hipofraccionamientos: por ejemplo, 2 fracciones de 9 Gy, 3 fracciones de 7 Gy, 5 fracciones de 5 Gy, 9 fracciones de 3,2 Gy, etc. La braquiterapia se utiliza poco y la radioterapia con protones se hace en centros de investigación. Las dosis máximas tolerables en SRS son: nervios motores, 12-14 Gy; nervios sensitivos, 8 Gy; tronco 10-12 Gy, y tálamo y cuerpo caloso, 12 Gy.

En la Tabla 3 se comparan diferentes técnicas de tratamiento en cuanto a la cobertura del volumen blanco de planificación (planning target volume, PTV), la homogeneidad, el índice de conformación y la protección de órganos de riesgo (9,10).

Histología	Volúmenes	SRS	FSRT	3D CRT
Meningiomas de grado I	<i>GTV</i>	Tumor (TC, RM, TEP)*	Ídem	Ídem
	<i>CTV</i>	GTV	GTV + 2-3 mm	GTV + 2-3 mm
	<i>PTV</i>	CTV	CTV + 2 mm****	CTV + 5 mm****
	<i>Dosis/frac.</i>	14 Gy dosis única marginal	50-54 Gy ** 1,8-2 Gy/día	50-54 Gy ** 1,8-2 Gy/día
Meningiomas de grado II (atípicos)	<i>GTV</i>	Tumor (TC, RM, TEP)*	Ídem	Ídem
	<i>CTV</i>	GTV	CTV + 5-10 mm	GTV + 5-10 mm
	<i>PTV</i>	CTV	CTV + 2 mm****	CTV + 5 mm****
	<i>Dosis/frac.</i>	14-15 Gy dosis única marginal	54-60 Gy 1,8-2 Gy/día	54-60 Gy 1,8-2 Gy/día
Meningiomas de grado III (anaplásicos)	<i>GTV</i>	Tumor (TC, RM, TEP)*	Ídem	Ídem
	<i>CTV</i>	GTV	CTV + 10-20 mm	CTV 10-20 mm
	<i>PTV</i>	CTV	CTV + 2 mm****	CTV + 5 mm****
	<i>Dosis/frac.</i>	14-15 Gy dosis única marginal	Mínimo 60 Gy*** 1,8-2 Gy/día	Mínimo 60 Gy*** 1,8-2 Gy/día

3D CRT, radioterapia tridimensional conformacional; CTV, volumen blanco clínico; FSRT, radioterapia estereotáxica fraccionada; GTV, volumen tumoral macroscópico; PTV, volumen blanco de planificación; RM, resonancia magnética; SRS, radiocirugía estereotáxica; TC, tomografía computarizada torácica; TEP, tomografía por emisión de positrones.

*TC y RM con contraste. Al originarse la irrigación en la duramadre, esta puede ser incluida en el PTV, lo que puede causar infarto y necrosis del tumor. **En algunas series, el control es mejor con dosis > 52 Gy. ***Hay series con dosis de hasta 70 Gy (dependerá de la técnica utilizada). ****Los márgenes al CTV para formar el PTV, tanto en FSRT como en 3D CRT, pueden disminuirse a 1 mm si se trata de radioterapia guiada por imagen (IGRT).

	Cobertura del volumen tumoral microscópico	Conformación	Homogeneidad	Protección de tejidos sanos
Radioterapia tridimensional conformacional	+	+	+	+
Radiocirugía estereotáxica	+	++	+	++
Radioterapia de intensidad modulada	++	++	++	+
<i>Ciberknife</i>	+	+++	+	++
Tomoterapia	+++	+++	+++	+
Protones	+++		+++	+++

+++ Mejor; + peor.

Tratamiento médico

En progresión y agotadas la cirugía y la radioterapia, se han utilizado mifepristona, tamoxifeno, cisplatino, ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina, adriamicina, interferón, Oncostatin M, análogos de la somatostatina, pegvisomant y factor de crecimiento plaquetario.

Seguimiento

En el seguimiento se debe realizar una RM a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento. Cada 6 meses después hasta el quinto año, y tras este plazo, anualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 67: 153-71.
2. Astner ST, Dobrei-Ciuchendea M, Essler M, Bundschuh RA, Sai H, Schwaiger M, et al. Effect of 11C- methionine-positron emission tomography on gross tumor volume delineation in stereotactic radiotherapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 1161-7.
3. Bahl G, Ménard C, Millar B, et al. Atypical and malignant meningiomas: Long-term results with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72 (1 Suppl): S218.
4. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krengli M, et al. Atypical and malignant meningioma: Outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 1388-93.
5. Minniti G, Clarke E, Cavallo L, Osti MF, Esposito V, Cantore G, et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for large benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol*. 2011; 6: 36.
6. Minniti G, Amichetti A, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas *Radiat Oncol*. 2009; 4: 42.
7. Minniti G, Valeriani M, Clarke E, D'Arienzo M, Ciotti M, Montagnoli R, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for skull base tumors: Analysis of treatment accuracy using a stereotactic mask fixation system. *Radiat Oncol*. 2010; 5: 1.
8. Girgivan MR, Ling TC, Chen JCT, et al. An updated comparison of early complications for patients with convexity and parasagittal meningioma treated with either stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72 (1 Suppl): S210.
9. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J. Intensity-modulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: Long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 858-63.
10. Sterzing F, Schubert K, Sroka-Perez G, Kalz J, Debus J, Herfarth K. Helical tomotherapy. experience of the first 150 patients in Heidelberg. *Strahlenther Onkol*. 2008; 1: 8-14.

EPENDIMOMAS



S. Villà Freixa, S. Comas Antón, G. Pérez Pérez

Servicio de Oncología Radioterápica

Institut Català d'Oncologia Badalona. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

El endimoma es un tumor de baja incidencia, grado 2 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de lento crecimiento en general, que afecta a niños y adultos jóvenes. Se origina en cualquier pared ventricular (más frecuentemente en el IV ventrículo) y en el canal raquídeo intramedular (más el cervical y el dorsal) y está compuesto de células neoplásicas endimarias. Se clasifica en endimoma celular, papilar, de célula clara y tancítico (Tabla 1). El endimoma mixopapilar (más en el cono y la cola de caballo) pertenece a otra subclasificación como una entidad separada y está formado por células de aspecto papilar alrededor de focos de estroma vascularizado (1,2). Los pacientes con neurofibromatosis tipo II desarrollan endimoma en el canal raquídeo de manera frecuente (3).

Tabla 1. Clasificación de los endimomas

Tipo endimoma	Intracraneal	Canal raquídeo
Bajo grado	Cirugía máxima, radioterapia si hay restos tumorales 54-59 Gy, si resección completa no radioterapia	Biopsia (la mayoría) Observación si no hay síntomas. Radioterapia focal si síntomas 50-(54 Gy)
Mixopapilar	Caso excepcional, indicada radioterapia focal u observación si cirugía completa	Biopsia (la mayoría), radioterapia en todos los casos 50-(54 Gy)
Anaplásico	Cirugía máxima, radioterapia focal si no hay diseminación Radioterapia craneoespinal si hay diseminación Quimioterapia adyuvante	Caso excepcional. Indicada radioterapia craneoespinal

DIAGNÓSTICO

Los endimomas se muestran en la resonancia magnética (RM) con captación variable del gadolinio y son bien circunscritos. El colapso del IV ventrículo y la hidrocefalia subsecuente son hallazgos frecuentes. Los tumores supratentoriales se pueden presentar con áreas quísticas. En ocasiones, se pueden observar áreas hemorrágicas intratumorales y calcificaciones (1). La mayoría de endimomas mixopapilares captan gadolinio de manera homogénea.

La incidencia de diseminación leptomeníngea en los tumores intracraneales es del 7 % aproximadamente (3).

Tras cirugía intracraneal, es aconsejable realizar una RM para valorar la existencia de posibles restos tumorales, si es posible en las primeras 24 horas (3).

Factores pronósticos

Los niños evolucionan peor que los adultos (más tumores en la fosa posterior que medulares). El grado de anaplasia también influye en la supervivencia, así como el grado de resección en la fosa posterior. La localización supratentorial y la espinal tienen mejor evolución que la de la fosa posterior, sobre todo los tumores de los recesos laterales del IV ventrículo y los del ángulo pontocerebeloso, que tienen peor pronóstico. Los tumores medulares tienen propensión a la recidiva a largo plazo. La diseminación al líquido cefalorraquídeo tiene peor pronóstico. Los ependimomas mixopapilares tienen tendencia a diseminarse a lo largo del raquis, e incluso, en el parénquima cerebral (4).

La cirugía es un factor pronóstico en los ependimomas intracraneales. Una resección completa comporta una supervivencia global a los 5 años del 60-80 %. De los pacientes con tumor macroscópico residual, solo sobreviven un 20 % a los 5 años (3).

TRATAMIENTO

– *Cirugía:*

- Ependimomas intracraneales: los objetivos de la cirugía son la máxima resección tumoral posible, la confirmación histológica y la corrección de la hidrocefalia (3). La resección completa solo se consigue en el 40-60 % de los casos (3).
- Ependimomas del canal raquídeo: la evaluación del déficit neurológico es fundamental para planificar la cirugía. En la mayoría de los casos, la cirugía radical no es posible (5).

– *Radioterapia.*

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Ependimomas intracraneales

La radioterapia es un tratamiento estándar como adyuvante en los pacientes con ependimoma intracraneal, a pesar de que la evidencia no es alta. Sin embargo, numerosos estudios retrospectivos han confirmado su valor (3,6). En la gran mayoría de los casos, la radioterapia debe ser focal. La diseminación leptomeningea poco frecuente no justifica la radioterapia craneoespinal (3). Las dosis para enfermedad residual están en el rango de 54-59,4 Gy, en fracciones de 1,8 Gy/día.

El volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) es de 1 cm alrededor de la cavidad quirúrgica (7). Para la planificación es útil usar la suma de T1 con gadolinio y T2, con revisión de las RM preoperatorias y postoperatorias. El volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV) está en relación con las incertidumbres y los errores de posicionamiento de cada centro. Es aconsejable valorar la radioterapia estereotáxica si la dosimetría es favorable (6). Cuando la resección es completa, la radioterapia adyuvante no está indicada (3,6).

Ependimoma en el canal raquídeo

Debido a que la resección completa en estos casos es difícil en la mayoría de las situaciones, la radioterapia puede estar indicada en muchos casos. Solo en los casos en los que no hay sintomatología ni progresión neurológica, la radioterapia no está indicada en el momento del diagnóstico (6). Las dosis se mueven sobre las dosis limitantes de daño medular, 50,4 Gy en 28 fracciones.

Ependimoma mixopapilar

En dos estudios (2,8), añadir radioterapia a la cirugía mejoró el control tumoral de manera significativa. En el estudio del *Rare Cancer Network*, la dosis superior a 50 Gy fue significativa en el control local. Otros factores fueron el tamaño tumoral y los síntomas de inicio.

Ependimoma anaplásico

Los ependimomas anaplásicos, que son muy poco frecuentes, pueden beneficiarse de un esquema similar al del meduloblastoma con quimioterapia de tipo sándwich y radioterapia craneoespinal y sobreimpresión hasta los 60 Gy en el lecho tumoral primario, aunque si la RM del raquis es negativa y no hay células tumorales en el líquido cefalorraquídeo, la radioterapia craneoespinal no se aconseja (6).

Quimioterapia

Tiene un papel limitado y no hay evidencia de que mejore la supervivencia. Los esquemas con cisplatino tienen más actividad que otros. Un ensayo clínico italiano con quimioterapia neoadyuvante mostró resultados similares a una resección completa (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. McLendon RE, Wiestler OD, Kros JM, et al. Ependyomoma. En: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. (editores). WHO classification of tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC; 2007.
2. Pica A, Miller R, Villà S, Kadish SP, Anacak Y, Abusaris H, et al. The results of surgery, with or without radiotherapy, for primary spinal myxopapillary ependymoma: A retrospective study from the rare cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 1114-20.
3. Chan MD, McMullen KP. Multidisciplinary management of intracranial ependymoma. *Curr Probl Cancer.* 2012; 36: 6-19.
4. Plans G, Brell M, Cabiol J, Villà S, Torres A, Acebes JJ. Intracranial retrograde dissemination in filum terminale myxopapillary ependymomas. Review of the literature a propos of a case. *Acta Neurochi.* 2006; 148: 343-6.
5. Choi GH, Oh JK, Kim TY, You NK, Lee HS, Yoon do H, et al. The clinical features and surgical outcomes of pediatric patients with primary spinal cord tumor. *Child Nerv Syst.* 2012; 28: 897-904.
6. Ependymoma. NCCN guidelines Version 1.2012. Disponible en: www.nccn.org.
7. Merchant TE, Happersett L, Finlay JL, Leibel SA. Preliminary results of conformal radiation therapy for medulloblastomas. *Neuro Oncol.* 1999; 1: 177-87.
8. Agbahiwe HC, Wharam M, Batra S, Cohen K, Terezakis SA. Management of pediatric myxopapillary ependymoma: The role of adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85: 421-7.

MEDULOBLASTOMA DEL ADULTO



M. D. Badal Iranzo

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*

INTRODUCCIÓN

El meduloblastoma es un tumor cerebral que puede diagnosticarse a cualquier edad, y aunque su pico de máxima incidencia se sitúa entre los 5 y los 9 años, también puede observarse al final de la adolescencia y en adultos jóvenes, siendo raro más allá de los 40 años. En este capítulo únicamente se abordará el meduloblastoma del adulto, ya que, aunque se trate de una misma entidad, tiene ciertas peculiaridades. Para su presentación en edad pediátrica, deberá consultarse el capítulo de tumores del sistema nervioso central en la infancia.

Es un tumor poco frecuente, ya que representa tan solo el 1 % de todos los tumores cerebrales en los adultos. Se clasifica como un tumor grado IV con tendencia a la diseminación a través del espacio subaracnoideo, presente en el 30-35 % de los casos al diagnóstico.

En el año 2007 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció los siguientes subtipos histológicos: clásico, desmoplásico/nodular, con extensa nodulación, de células grandes y anaplásico. El estudio del cariotipo muestra diversas alteraciones estructurales, aunque la más frecuente es en el cromosoma 17.

Su comportamiento es similar al grupo pediátrico; sin embargo, es posible apreciar algunas diferencias con respecto a la población infantil, ya que en los adultos es más frecuente la localización lateral, en los hemisferios cerebelosos (45-50 %), el subtipo histológico desmoplásico (25-40 %) y, además, las recidivas suelen ser más tardías.

DIAGNÓSTICO

– *Periodo inicial:*

- Examen clínico con exploración neurológica completa.
- Resonancia magnética (RM) cerebral (es preferible a la tomografía computarizada [TC]) y si es posible RM cráneo-espinal.

– *Periodo postcirugía:*

- RM cerebral o cráneo-espinal (si no se ha realizado anteriormente) en menos de 72 horas tras la intervención.
- Punción lumbar (citología del líquido cefalorraquídeo) al menos 15 días tras la cirugía para evitar interpretaciones erróneas.
- Evaluación neurológica, endocrina, auditiva y de calidad de vida (estudios basales para su seguimiento posterior).

CLASIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

Para su estadificación se sigue utilizando la clasificación de Chang descrita en el año 1969.

- T1: tumor < 3 cm, limitado a la línea media (vermis), techo del IV ventrículo o hemisferios.
- T2: tumor > 3 cm y/u ocupación parcial del IV ventrículo.
- T3a: ocupación total del IV ventrículo, extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o Luschka.
- T3b: afectación del tronco cerebral, suelo del IV ventrículo.
- T4: afectación del III ventrículo, mesencéfalo, médula cervical alta.
- M0: ausencia de M1 hematógenas y subaracnoideas.
- M1: células tumorales en el líquido cefalorraquídeo.
- M2: nódulo tumoral en el espacio subaracnoideo cerebeloso/cerebral.
- M3: nódulos tumorales en el espacio subaracnoideo espinal.
- M4: M1 fuera del sistema nervioso central.

Son múltiples los factores pronóstico descritos; unos están basados en criterios clínicos, en este sentido, se consideran desfavorables: el sexo masculino, la histología anaplásica, la afectación del tronco y el suelo del IV ventrículo, la presencia de M1 en el sistema nervioso central y un deficiente *performance status* postcirugía; otros factores pronósticos son dependientes del tratamiento y se consideran desfavorables: la presencia de resto tumoral > 1,5 cm, dosis en la fosa posterior < 50 Gy, duración de esta > 48 días, etc. (1-3).

No obstante, a efectos prácticos y de estrategia terapéutica se estratifican en dos grandes grupos:

- *Riesgo estándar*: pacientes con resección completa o con resto < 1,5 cm y ausencia de diseminación en el sistema nervioso central.
- *Alto riesgo*: el resto.

Sin embargo, esta estratificación no es óptima y actualmente se han sumado otros factores biológicos moleculares; así, se consideran desfavorables la expresión de la proteína ERBB2, la amplificación MyCC, el índice de proliferación Ki-67 elevado y la aneuploidía, y como favorable la expresión del TrkC, ya que se asocia a su maduración.

TRATAMIENTO

Hay una tendencia a tratar a los adultos con los protocolos pediátricos suponiendo que son similares; sin embargo, sabemos que existen diferencias en su toxicidad y evolución. El problema del meduloblastoma del adulto radica en la escasez de estudios, su carácter retrospectivo sobre un escaso número de pacientes y durante largos periodos de tiempo, lo cual dificulta la toma de decisiones terapéuticas óptimas. A día de hoy, los protocolos de tratamiento están adaptados a los grupos de riesgo.

Riesgo estándar

El tratamiento estándar en la población pediátrica consiste en la extirpación quirúrgica lo más amplia posible con la menor morbilidad, seguida de la irradiación del neuroeje a dosis bajas (23,4 Gy) con sobreimpresión en la fosa posterior (54-55 Gy) y finalizando con una quimioterapia adyuvante (generalmente lomustina + cisplatino + vincristina, esquema Packer). En los adultos y adolescentes existe una tolerancia peor a la quimioterapia y rara vez pueden administrarse las dosis completas tras la irradiación; ello, unido a la ausencia de un beneficio claro en los resultados, hace que no exista unanimidad en la bibliografía en el empleo de dosis bajas de radioterapia en el neuroeje (4-6).

Son varias las actitudes terapéuticas observadas: por una parte algunos, tras la cirugía, administran la irradiación en el neuroeje a la dosis clásica (36 Gy), manteniendo la misma en la fosa posterior (54-55 Gy), bien con una quimioterapia previa y de corta duración (1,7) o bien con una quimioterapia de forma adyuvante, posterior a la radioterapia (4-6), mientras que otros, como Brandes (8,9) en uno de los pocos estudios prospectivos existentes, desestiman la quimioterapia en este grupo de pacientes y, por último, algunos otros se acercan a las pautas pediátricas, empleando dosis bajas (24 Gy) en el neuroeje y quimioterapia (3,10). Los resultados obtenidos no muestran diferencias entre la dosis empleada de radioterapia ni el uso de quimioterapia.

Alto riesgo

En este grupo existe más unanimidad, ya que tras la resección quirúrgica en todos los pacientes se administra quimioterapia y la radioterapia empleada utiliza las dosis clásicas de 36 Gy en el neuroeje, con sobreimpresión en la fosa posterior (54-55 Gy) ± M1 residuales.

Resultados y patrón de recidiva

Los resultados obtenidos en la bibliografía más reciente muestran cifras globales de supervivencia libre de enfermedad (5 años), que oscilan entre 57-80 % y de supervivencia global (SG) entre 65-80 %, pero se observa cómo estas siguen disminuyendo a lo largo del tiempo sin alcanzar un *plateau*, debido al número de recidivas tardías existentes en este grupo de edad (Tabla 1). La recidiva más frecuente se localiza en la fosa posterior, seguida de la diseminación en el sistema nervioso central, y ocasionalmente se observan M1 extraneurales, sobre todo óseas. El tiempo medio de recurrencia suele sobrepasar los 2 años y es fácil encontrarse recidivas a los 7-8 años postratamiento, e incluso superiores.

Tabla 1. Meduloblastoma: tratamiento y resultados						
Autor	N.º casos	Neuroeje (Gy)	Fosa posterior (Gy)	Quimioterapia	Supervivencia libre de enfermedad (5 años)	Supervivencia global (5 años)
Chan (2000)	32	30-36	55,8	20/32 preradioterapia	57 % 40 % (8 años)	83 % 45 % (8 años)
Abacioglu (2002)	25 (10 RA)	36	54	10/25 postradioterapia	63 % 50 % (8 años)	65 % 51 % (8 años)
Tabori (2006)	72 (42 RE)	24 36	55	56/72 postradioterapia	68 % 50 % (8 años)	78 % 61 % (8 años)
Brandes (2007) (prospectivo)	36	36	55,8	RE no quimioterapia	80 %	80 %
Padovani (2007)	253	< 30 > 30	54	142/253	65 % 55 % (10 años)	72 % 55 % (10 años)
Riffaud (2009)	27	24 39	54	7/27 preradioterapia	72 % 57 % (10 años)	81 % 62 % (10 años)
Silvani (2012) (prospectivo)	28	36	54	28/28 preradioterapia	56 %	70 % (RE) 50 % (RA)

RA, riesgo alto; RE, riesgo estándar.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

La TC de simulación debe incluir todo el cráneo y el raquis, con cortes de 5 mm, aunque en la zona de la lámina cribiforme, la base del cráneo y la unión cráneo-cervical se recomienda que sean de 2-3 mm. Se deben emplear las técnicas de inmovilización de acuerdo con las prácticas habituales de los Servicios (colchón de vacío, máscaras termoestables, etc.).

Volumen de planificación

- *Neuroeje*: el volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) comprende el cerebro, la médula espinal y el saco tecal. En el volumen craneal es importante prestar atención a la protección facial, ya que debe estar al menos 5 mm por debajo de la lámina cribiforme y el borde anterior de la columna cervical, y a 1 cm de la base del cráneo (Figura 1). El campo craneal se extiende inferiormente para abarcar el máximo de columna cervical y

proteger así el tiroides. El CTV de la columna dorso-lumbar incluye todo el raquis hasta el borde inferior de S2 o 1 cm por debajo del saco tecal visto en la RM; lateralmente debe abarcar las foraminas intervertebrales.

- *Fosa posterior*: el CTV incluye superiormente el tentorio, inferiormente la tabla externa a nivel del agujero magno, con un margen de seguridad de 1 cm, posteriormente la tabla interna craneal y lateralmente las meninges cerebelosas, anteriormente 1,5 cm por delante del lecho tumoral, suele coincidir detrás de los clinoides posteriores (Figura 2).
- *Órganos de riesgo*: tanto para la planificación tridimensional como para la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se debe delinear el cerebro supratentorial (cerebro menos el volumen de la fosa posterior), fosa posterior, ambas cócleas, lóbulos temporales e hipocamos, cristalinos, quiasma óptico, tiroides e hipófisis.

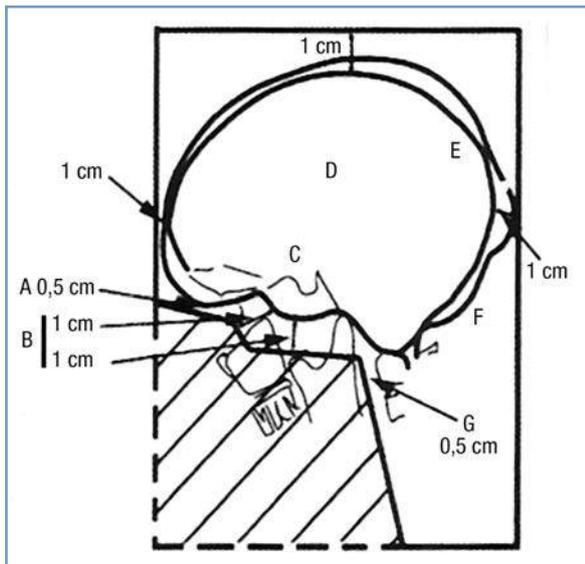


Figura 1.

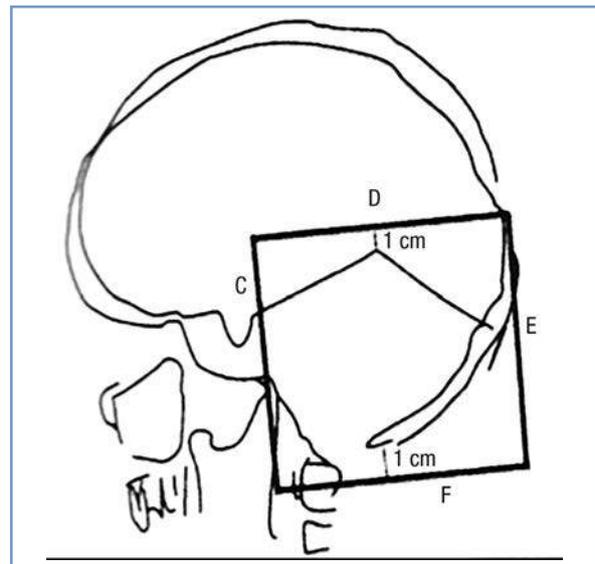


Figura 2.

Técnica de irradiación

Tridimensional conformada

La irradiación del cráneo se realiza mediante dos campos laterales conformados. Debe tenerse en cuenta la corrección de las divergencias con el giro del colimador y la mesa en las colindancias del campo craneal y el raquis superior, y variarlas a lo largo del tratamiento (diaria o semanalmente). El raquis se trata mediante uno o dos campos directos posteriores; si fuera necesario más de uno, debe dejarse una separación o gap entre ellos, que también debe desplazarse periódicamente, diaria o semanalmente (sistema de bandas deslizantes) para evitar posibles puntos fríos o calientes.

Radioterapia de intensidad modulada. Radioterapia de intensidad modulada con arco dinámico. Tomoterapia helicoidal

El empleo de estas técnicas está cada vez más extendido. Su diferencia con la técnica convencional tridimensional es una distribución más conformada al volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV), con una reducción general de dosis a los órganos de riesgo, como corazón, esófago y tiroides, excepto en los riñones y el pulmón, que es algo mayor (11,12).

Algunos restringen su uso a la sobreimpresión en la fosa posterior o el lecho tumoral, observando menor dosis en los lóbulos temporales y la cóclea, sin recidivas marginales (13).

El principal inconveniente, inherente a la propia técnica, es el mayor volumen de irradiación con dosis bajas, que puede incrementar el riesgo teórico de tumores secundarios a largo plazo.

Protones

Ofrece la ventaja añadida, con respecto a las técnicas anteriores, de que el volumen irradiado con dosis bajas es menor; sin embargo la falta de disponibilidad en nuestro país hace difícil su utilización.

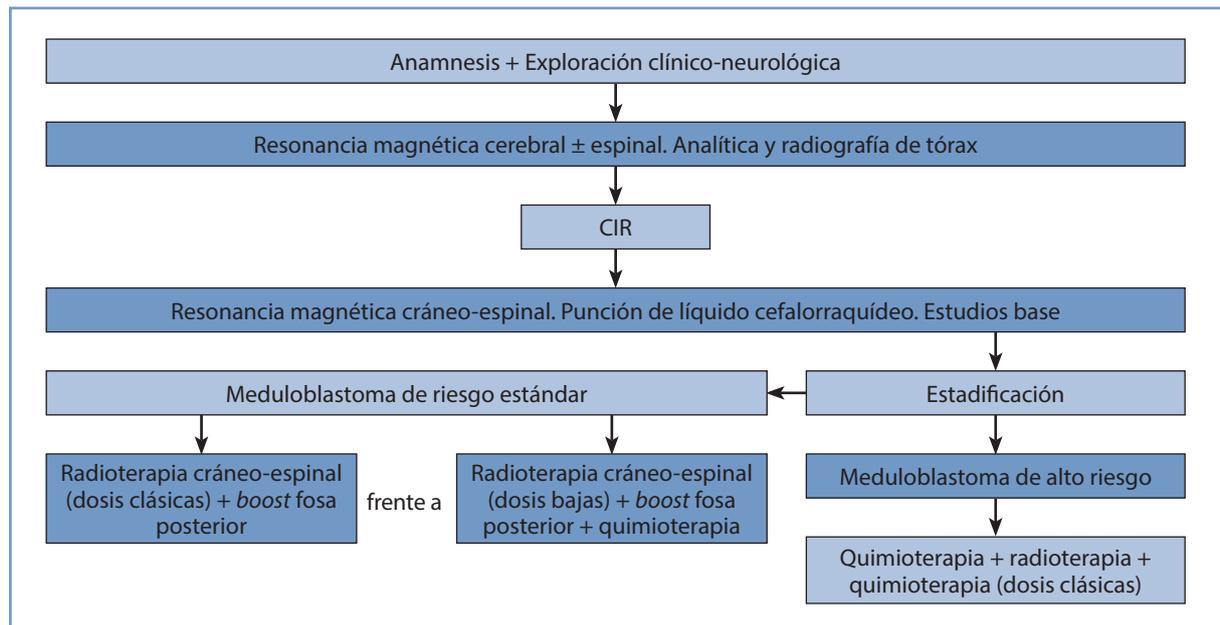
Dosis y ritmo

- *Neuroeje*:
 - 23,4-25,2 Gy (dosis bajas).
 - 36 Gy (dosis clásica).
- *Fosa posterior*: 54-55,8 Gy (dosis totales).

SEGUIMIENTO

Debe estar encaminado a la detección tanto de las recidivas como de las posibles secuelas. Se debe realizar una exploración física y neurológica completa. Como prueba de imagen, debe realizarse una RM cráneo-espinal cada 3-4 meses el primer año, cada 6 meses hasta completar los 3 años y posteriormente anualmente. Dado el mayor porcentaje de recaídas tardías en este grupo de edad, el seguimiento debe prolongarse más tiempo que en la infancia. Es conveniente realizar, además, una audiometría cada 2-3 años, así como una analítica hormonal para detectar posibles secuelas.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO



BIBLIOGRAFÍA

1. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, Louis DN, Frosch MP, Ancukiewicz M, et al. Adult medulloblastoma: Prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery*. 2000; 3: 623-30.
2. Abacioglu U, Uzel O, Sengoz M, Turkan S, Ober A. Medulloblastoma in adults: Treatment results and prognostic factors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2002; 54: 855-60.
3. Riffaud L, Saikali S, Leray E, Hamlat A, Haegelen C, Vauleon E, et al. Survival and prognostic factors in a series of adults with medulloblastomas. *J Neurosurg*. 2009; 111: 478-87.
4. Tabori U, Sung L, Hukin J, Laperriere N, Crooks B, Carret AS, et al. Medulloblastoma in the second decade of life: A specific group with respect to toxicity and management. A Canadian pediatric brain tumor consortium study. *Cancer*. 2005; 103: 1874-80.

5. Tabori U, Sung L, Hukin J, Laperriere N, Crooks B, Carret AS, et al; Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium. Distinctive clinical course and pattern of relapse in adolescents with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64: 402-7.
6. Greenberg HS, Chamberlain MC, Glantz MJ, Wang S. Adult medulloblastoma: multiagent chemotherapy. *Neuro Oncol.* 2001; 3: 29-34.
7. Silvani A, Gaviani P, Lamperti E, Botturi A, Dimico F, Franzini A, et al. Adults medulloblastoma: Multiagent chemotherapy with cisplatinum and etoposide: A single institutional experience. *J Neurooncol.* 2012; 106: 595-600.
8. Brandes AA, Ermani M, Amista P, Basso U, Vastola F, Gardiman M, et al. The treatment of adults with medulloblastoma: A prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 55-61.
9. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Ermani M. Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults. *Cancer.* 2007; 110: 2035-41.
10. Padovani L, Sunyach MP, Perol D, Mercier C, Alapetite C, Haie-Meder C, et al. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: A multicentre series of 253 adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68: 433-40.
11. Lee YK, Brooks CJ, Bedford JL, Warrington AP, Saran FH. Development and evaluation of multiple isocentric volumetric modulated arc therapy technique for craniospinal axis radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 1006-12.
12. Beltran C, Gray J, Merchant T. Intensity-modulated arc therapy for pediatric posterior fossa tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 299-304.
13. Polkinghorn WR, Dunkel IJ, Souweidane MM, Khakoo Y, Lyden DC, Gilheaney SW, et al. Disease control and ototoxicity using intensity-modulated radiation therapy tumor-bed boost for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 5-20.
14. Germanwala AV, Mai JC, Tomycz ND, Niranjana A, Flickinger JC, Kondziolka D, et al. Boost gamma knife surgery during multimodality management of adult medulloblastoma. *J Neurosurg.* 2008; 108: 204-9.

TUMORES DE LA HIPÓFISIS



R. Magallón de Sebastián, M. I. García Berrocal
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

INTRODUCCIÓN

Los adenomas de la hipófisis constituyen alrededor del 10-15 % de los tumores intracraneales. Se presentan a cualquier edad, pero el mayor pico de incidencia se sitúa entre los 30-50 años, con un predominio en mujeres. Aunque son neoplasias benignas conllevan, por su localización, un riesgo de alteraciones clínicas visuales y neurológicas. La incidencia de carcinomas es inferior al 0,5 % y se definen por la presencia de metástasis a distancia (1).

Clasificación

Por su tamaño, se distingue entre *microadenomas* (< 1 cm) o *macroadenomas* (> 1 cm). Otros términos menos utilizados son: *picoadenoma*, para lesiones menores de 3 mm, y *adenoma gigante*, para referirse a los que miden más de 4 cm.

En función de su actividad secretora, pueden ser: funcionantes, que son el 70 % (prolactinomas, de hormona del crecimiento-acromegalia, corticotropina-Cushing son los más frecuentes), y no funcionantes, si no se identifica una hipersecreción hormonal (1).

DIAGNÓSTICO

Clínico

- *Funcionantes*: los síntomas están relacionados con la hipersecreción hormonal.
 - *Prolactinoma*: galactorrea, oligomenorrea, amenorrea y/o infertilidad. En varones, se produce disminución de la libido e impotencia.
 - *Acromegalia*: fenotipo característico con cambios faciales, en las manos y los pies, hiperhidrosis, parestesias y artralgias, pudiendo verse afectados múltiples órganos.
 - *Enfermedad de Cushing*: obesidad de distribución central, estrías, hirsutismo, facies de luna llena, miopatía, hipertensión, diabetes, osteoporosis, cambios psicológicos e hipofunción gonadal.
- *No funcionantes*: el efecto de masa sobre las estructuras adyacentes (sobre todo el quiasma) condiciona los síntomas locales.

Las pruebas de laboratorio incluyen medidas basales de corticotropina, hormona del crecimiento, hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante, prolactina, tirotropina, tiroxina, cortisol, IGF-1 (*insulin like-growth factor* o somatomedina C), testosterona y estradiol. Otras más específicas son el test de tolerancia a la administración oral de glucosa para la acromegalia, cortisol libre urinario y test de supresión con dexametasona para el síndrome de Cushing.

Radiológico

La prueba para el diagnóstico es la resonancia magnética (RM) con y sin gadolinio. En los microadenomas aparece una lesión redondeada, bien delimitada, homogénea y discretamente hipointensa en T1. Con gadolinio aparecen hipointensos respecto a la glándula normal. Un aumento de intensidad de señal puede aparecer en caso de hemorragia intratumoral (apoplejía). Por su parte, los macroadenomas son generalmente isointensos en T1, pero se refuerzan con la administración de gadolinio. La RM es importante no solo como prueba diagnóstica, sino también para valorar la relación del tumor con las estructuras adyacentes. Después de la cirugía es aconsejable realizar una RM tardía a los 4-6 meses (no antes) para valorar adecuadamente el resultado (1).

TRATAMIENTO

Cirugía

Es el tratamiento de elección, excepto en prolactinomas (cuyo tratamiento es médico) y en incidentalomas (observación). La adenomectomía selectiva por microcirugía transesfenoidal es la técnica de elección para preservar la función hipofisaria. Resultados con resección completa y control de la hipersecreción: no funcionantes 50-80 %, acromegalia (microadenomas 70-90 %, macroadenomas 40-50 %), síndrome de Cushing (microadenomas 86-98 %, macroadenomas 31-83 %) (2).

Tratamiento médico

- *Prolactinomas*: los agonistas de la dopamina (cabergolina, bromocriptina, pergolida y quinagolida) son el tratamiento de elección de los prolactinomas, con control en más del 90 % de los casos (3).
- *Acromegalia*: se administran análogos de la somatostatina (octeotrida y lanreotida) con 40-50 % de control, y antagonistas de los receptores de hormona del crecimiento (pegvisomant), que normalizan los niveles de IGF-1 en > 90 % de los casos (4).
- *Síndrome de Cushing*: inhibidores de la esterogénesis, como el ketoconazol o la metopirona. Indicados si fracasa la cirugía, producen mejoría sintomática durante el intervalo de respuesta a la radioterapia (5).

Radioterapia

Está indicada en los casos de resección parcial y/o persistencia de hipersecreción hormonal, no respuesta y/o intolerancia al tratamiento médico y en recidivas después de la aparente curación con otros tratamientos. Es también una alternativa en los pacientes con contraindicación quirúrgica.

Dada la localización de los adenomas de la hipófisis y que se trata de pacientes jóvenes con tumores benignos cuya expectativa de vida es similar a la población normal, reducir las complicaciones tardías cobra una enorme relevancia.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

El ideal es la utilización de técnicas altamente conformadas que eviten el tejido sano, como la irradiación estereotáxica, en dosis única-radiocirugía (RC) o fraccionada (RTEF). En ambos casos se pueden realizar planificaciones con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en unidades con radioterapia guiada por la imagen. Es aconsejable la utilización de un número limitado de campos para reducir las isodosis bajas y la conformación con micromultiláminas.

- *RC*: tumores pequeños, bien definidos, a más de 4-5 mm de la vía óptica.
- *RTEF*: no hay limitación por tamaño ni localización. Si existe dificultad en la delimitación, incrementar el margen de seguridad.
- *Inmovilización*: se utilizan sistemas fijos o recolocables para conseguir una elevada precisión (el error para RC < 0,3-0,5 mm y para RTEF < 0,5-1 mm).

– *Volúmenes*: el volumen blanco clínico (CTV) es el tumor macroscópicamente visible (postoperatorio) en la RM, excepto en el síndrome de Cushing, donde es aconsejable la inclusión de todo el contenido selar y las paredes de ambos senos cavernosos.

- Con RC el volumen tumoral macroscópico (GTV) es igual al CTV e igual al volumen blanco de planificación (PTV).
- En la RTEF, el $PTV = CTV = GTV + 2-5 \text{ mm}$.

– *Dosis*:

- RC no funcionantes: 12-14 Gy. Funcionantes: 15-18 Gy? (no está definido). Dosis de tolerancia de la vía óptica 8 Gy.
- RTEF: independiente del tipo de adenoma, 45-50,4 Gy, con fraccionamiento de 1,8 Gy.

El control tumoral es superior al 90 % a 10-15 años con RC o fraccionada. Sin embargo, el control bioquímico varía con RTEF o convencional: acromegalia del 60-70 % a 10-15 años, en prolactinomas es similar y en ambos casos el periodo de latencia hasta la remisión es de 3-4 años, durante el cual se mantiene el tratamiento médico. En el síndrome de Cushing, la curación es superior al 80-90 % a 3 y 5 años, y la respuesta mucho más precoz (6-8).

Los resultados con RC en adenomas de la hipófisis funcionantes son muy dispares (9). Aunque no hay nivel de evidencia, es aconsejable (esta medida se debe acordar con el endocrinólogo) la supresión 2-3 meses antes y después de la radioterapia de los dopaminérgicos o de los análogos de la somatostatina (puede sustituirse por pegvisomant en la acromegalia) por su posible actuación como radioprotectores.

Aunque la reirradiación no sea una práctica habitual, puede ofrecerse como alternativa en ciertos casos, con buenos resultados y escasa morbilidad (10).

COMPLICACIONES

El *hipopituitarismo* es la complicación más frecuente; en este sentido, el 30-50 % de los pacientes con función normal antes de la irradiación requieren algún tratamiento sustitutivo, incrementándose este riesgo con el tiempo. Las *alteraciones visuales* son excepcionales, ya que oscilan entre el 0-2 %. Por lo que se refiere a *tumores radioinducidos*, la probabilidad de segundos tumores (meningiomas, gliomas) es menor del 2 % a 10-20 años con técnicas estándar, y de momento no hay seguimiento suficiente con las técnicas actuales. Otras complicaciones muy infrecuentes son la radionecrosis y los accidentes cerebrovasculares (7,9).

SEGUIMIENTO

Se debe llevar un control durante toda la vida del paciente. Esto se debe a dos razones: en primer lugar que las recidivas, si existen, suelen ser tardías, y en segundo lugar, que las complicaciones se incrementan con el tiempo.

En cuanto a pruebas de laboratorio, se debe realizar un estudio hormonal completo semestralmente. Asimismo, se realizará una RM cada 6 meses durante los 2 primeros años, y después anual. Si no se evidencian cambios, pueden ir distanciándose después de 5 o 10 años, dependiendo de cada caso.

RESUMEN

Adenomas de hipófisis-tratamiento (Figura 1).

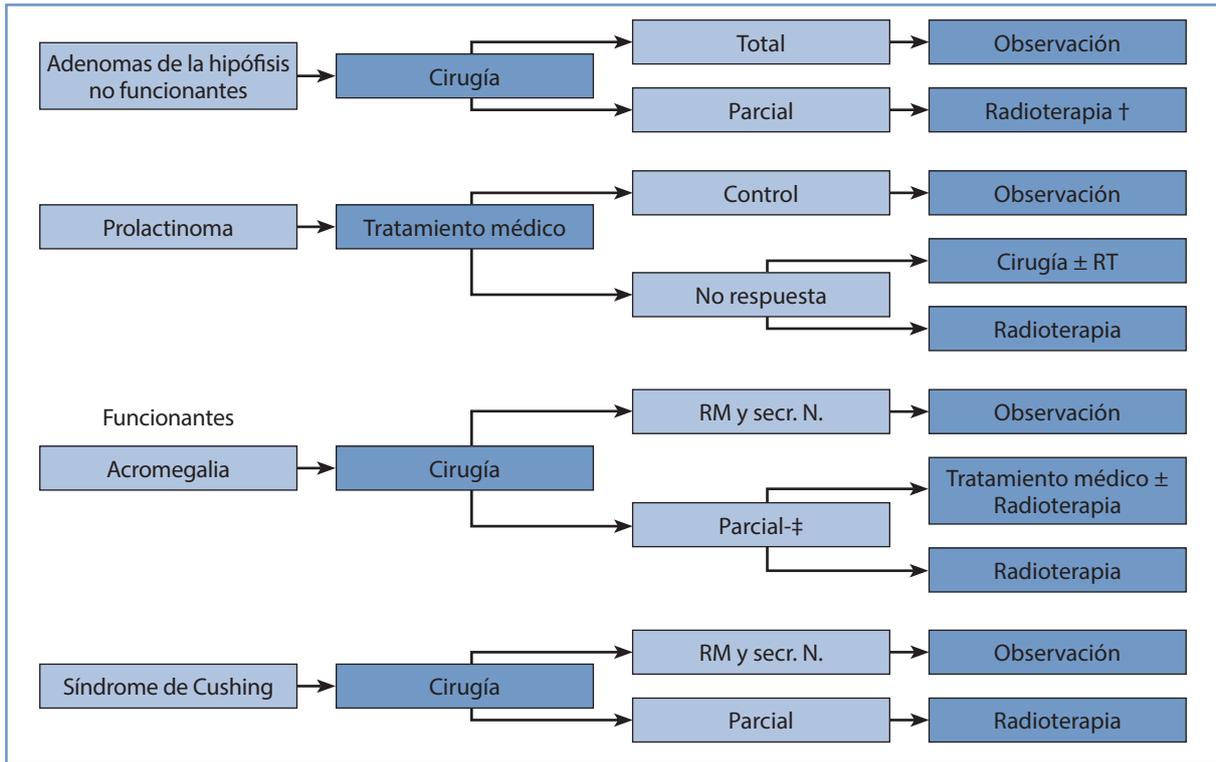


Figura 1. Algoritmo de tratamiento. † En jóvenes, con mínimo residuo es factible observación con RM cada 6 meses y radioterapia si hay progresión. ‡ RM sin residuo pero con hipersecreción es frecuente radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberge D, Shenouda G, Souhami L. Pituitary. En: Halperin EC, Pérez CA, Brady LW (editores). Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; p. 751-64.
2. Chandler WF, Barkan AL. Treatment of pituitary tumors. A surgical perspective. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37: 51-66.
3. Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, Weil RJ, Hamrahian AH, Hatipoglu B, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. Pituitary 2012; 15: 135-45.
4. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3: 1-17.
5. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37: 135-49.
6. Minniti G, Scaringi C, Enrici RM. Radiation techniques for acromegaly. Radiat Oncol. 2011; 6: 167-75.
7. Snead TE, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Long-term outcomes of radiotherapy for pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 71: 994-8.
8. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1992-2003.
9. Jagannathan J, Yen CP, Pouratian N, Laws ER, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: A comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife. J Neurooncol. 2009; 92: 345-56.
10. Edwards AA, Swords FM, Plowman PN. Focal radiation therapy for patients with persistent/recurrent pituitary adenoma, despite previous radiotherapy. Pituitary. 2009; 12: 30-4.

CRANEOFARINGIOMAS



M. Macià i Garau
Servicio de Oncología Radioterápica
Instituto Catalán de Oncología (ICO). Barcelona

INTRODUCCIÓN

El craneofaringioma es un tumor epitelial benigno, parcialmente quístico, de la región selar, presumiblemente derivado de restos de la bolsa de Rathke. Histológicamente es considerado como un grado I de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se distinguen dos variedades histológicas:

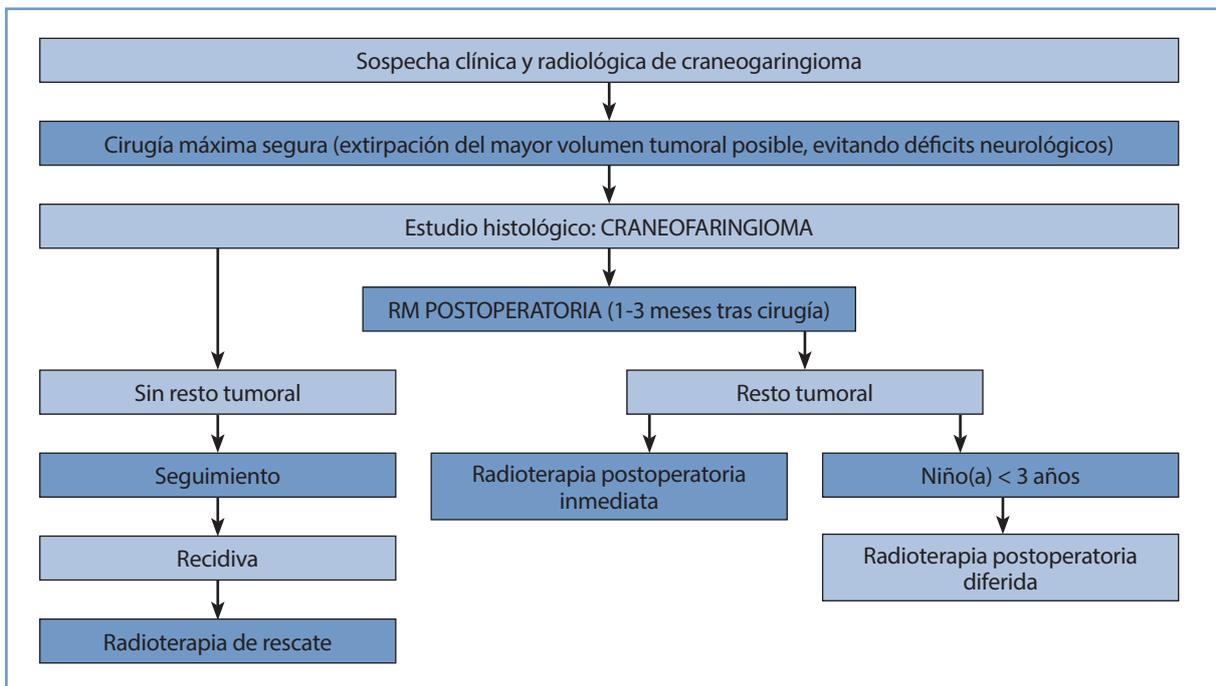


Figura 1. Algoritmo de craneofaringioma.

- *Craneofaringioma adamantinoso*: con distribución bimodal con picos de incidencia entre 5 y 15 años y entre 45 y 60 años.
- *Craneofaringioma papilar*: únicamente en adultos, con pico de incidencia entre los 40-55 años.

DIAGNÓSTICO

- *Síntomas*: déficits endocrinológicos (diabetes insípida, retraso del crecimiento), alteraciones visuales (disminución de la agudeza visual, alteraciones campimétricas), síntomas de hipertensión intracraneal, cambios del comportamiento y afectaciones cognitivas.
- *Radiología*: la tomografía computarizada (TC) muestra captación de contraste de la porción sólida y de la cápsula quística, así como calcificaciones. La resonancia magnética (RM) contrastada es la prueba radiológica de elección. En la RM, el componente sólido y los nódulos murales aparecen isointensos en T1. Si existe una imagen quística, esta se muestra bien delimitada e hiperintensa. Existe captación de contraste de la porción sólida y de la cápsula quística, donde frecuentemente se distinguen nódulos intramurales.
- *Genética*: más del 70 % de los craneofaringiomas adamantinomatosos poseen una mutación en el gen de la beta-catenina.

TRATAMIENTO (Figura 1)

- *Cirugía*: es el tratamiento de elección en aquellos tumores pequeños, con la intención de realizar una resección completa, preservando las funciones visuales, hipofisaria e hipotalámica. La resección completa obtiene controles locales a 10 años del orden del 75 % al 100 %. La cirugía incompleta con restos tumorales postoperatorios lleva casi invariablemente a la progresión tumoral.
- *Cirugía subtotal + radioterapia externa adyuvante postoperatoria inmediata*: para tumores de mayor tamaño, el tratamiento de elección es la cirugía subtotal con intención descompresiva (y para la obtención de material histológico), seguida de radioterapia postoperatoria inmediata. Aunque no existen estudios comparativos aleatorizados, esta estrategia conlleva menos morbilidad y un control local a largo plazo similar al de la cirugía completa (75-90 %).
- *Radioterapia externa de rescate*: la radioterapia administrada de forma diferida, ante la progresión de un resto tumoral, ofrece peores resultados que la administrada en el postoperatorio inmediato.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

- *Técnica estándar*: radioterapia externa conformada tridimensional con múltiples campos de irradiación. La utilización de radioterapia estereotáxica normofraccionada permite la disminución de márgenes y, por tanto, reduce el riesgo de toxicidad. Puede contemplarse el uso de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para mejorar la conformación de la distribución de dosis, reduciendo la dosis a los órganos críticos.
- La *radiocirugía* puede contemplarse para tumores residuales o recurrentes de pequeño tamaño, pero sus resultados parecen peores que con el uso de técnicas fraccionadas.

Sistemas de inmovilización y recomendaciones para hacer la tomografía computarizada

Inmovilización craneal obligatoria con máscara termoplástica. Cuanto mejor sea el sistema de inmovilización, menor margen para el volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV). La TC de planificación será realizada en la posición de tratamiento y con todos los sistemas de inmovilización utilizados. Se realizará una TC de todo el cráneo con cortes cada 2-3 mm y únicamente se administrará contraste intravenoso si no se planea realizar fusión con la RM.

Volumen blanco clínico y volumen blanco de planificación por estadios

Idealmente, deberían co-registrarse las imágenes de la TC de planificación con las imágenes axiales en secuencia T1 contrastada de la RM.

- Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV): tumor sólido contrastado + componente quístico si existe, incluyendo la captación de la pared quística.
- Volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) = GTV.

- PTV = CTV + expansión tridimensional (específica para cada Servicio según las mediciones realizadas), que dependerá del sistema de inmovilización utilizado (alrededor de 5 mm para máscaras termoplásticas convencionales, 2-3 mm aproximadamente para máscaras termoplásticas utilizadas en estereotaxia).

Dosis en el volumen blanco de planificación

Se deben administrar 50-54 Gy en fraccionamiento clásico de 1,80-2 Gy por fracción.

No se posee la suficiente experiencia en el uso de fraccionamientos alterados (hipofraccionamiento) como para recomendar su uso en la práctica clínica fuera de ensayos clínicos.

Órganos de riesgo

En las vías ópticas y los ojos, administrar una dosis máxima ≤ 50 Gy en ritmo de 2 Gy/fracción o ≤ 54 Gy en ritmo de 1,80 Gy/fracción.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE

- *Complicaciones agudas* son la astenia, la alopecia numular y la pseudoprogresión: alrededor del 10-15 % de los pacientes pueden experimentar un aumento de la porción quística del tumor durante o después del tratamiento radioterápico que conlleven alteraciones visuales o hidrocefalia. No se trata de una progresión tumoral y debe ser reconocida con prontitud para su tratamiento quirúrgico descompresivo.
- *Tardías*:
 - Alteraciones visuales: la neuropatía óptica radioinducida no es frecuente (1-2 %) y es favorecida por situaciones deficitarias previas o por enfermedades vasculares como la diabetes.
 - Déficits hormonales: la disfunción radioinducida de la hipófisis es el efecto secundario tardío más frecuente en el 30-50 % de los pacientes.
 - Tumores radioinducidos: 1-2 %.

SEGUIMIENTO

El seguimiento clínico ha de ser multidisciplinar y debe ser compartido con el neurocirujano, el endocrinólogo y el oftalmólogo. Habitualmente, el control radiológico mediante RM cerebral se realiza a los 6 meses del final del tratamiento, al año y seguidamente cada año hasta completar el tiempo suficiente como para asegurar la estabilidad radiológica. Debe realizarse anualmente una valoración oftalmológica, incluyendo la agudeza visual y una campimetría, y una determinación hormonal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Combs SE, Thilmann C, Huber PE, Hoess A, Debus J, Schulz-Ertner D. Achievement of long term control in patients with craniopharyngiomas using high precision stereotactic radiotherapy. *Cancer*. 2007; 109: 2308-14.
2. Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, Tihan T, Gupta N, Lamborn KR, et al. The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *J Neurooncol*. 2012; 108: 133-9.
3. Schulz-Ertner D, Frank C, Herfarth KK, Rhein B, Wannenmacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54: 1114-20.
4. Stripp DC, Maity A, Janss AJ, Belasco JB, Tochner ZA, Goldwein JW, et al. Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58: 714-20.
5. Varlotto JM, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Deutsch M. External beam irradiation of craniopharyngiomas: Long-term analysis of tumor control and morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 54: 492-9.

TUMORES ESPINALES PRIMARIOS



I. Ramírez, R. Cabrera, P. Lara Jiménez
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

INTRODUCCIÓN

Los tumores de la médula espinal y de la cauda equina constituyen un 4 % de los tumores del sistema nervioso central (SNC) y un 6 % de los tumores del SNC en niños. En los niños son más frecuentes, y más de la mitad serán menores de 10 años. Los tumores verdaderos de la médula espinal son muy raros. La mayoría son benignos; sin embargo, pueden llevar a una alteración funcional, ya sea por invasión o por compresión del canal medular. Los tumores intramedulares originan un daño neurológico por invasión local o compresión de la médula. Los tumores extramedulares la comprimen o distorsionan o estiran los nervios espinales. En adultos, el 66 % serán extramedulares, en los niños los intramedulares son más frecuentes. Pueden ser focales o localizarse a lo largo de toda la extensión de la médula espinal y suelen progresar localmente. No existe diseminación a través del sistema linfático y la diseminación a través del líquido cefalorraquídeo o vía hematógena son infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

Clínica

- *Dolor focal* en un segmento o en una raíz nerviosa (síntoma predominante en el 75 % de los pacientes). Refleja la distribución de la raíz afectada e indica que la conducción está intacta.
- *Déficit motor* por compromiso de primera motoneurona. Lleva a un déficit motor espástico, reflejos osteotendinosos incrementados y el reflejo cutáneo plantar en extensión o signo de Babinski.
- *Déficit sensitivo* en la distribución de un dermatoma (65 %).
- *Alteraciones vegetativas* (alteración del control de esfínteres, sobre todo cuando se trate de tumores que afecten al cono medular 15 %). La afectación de la segunda motoneurona provoca alteración de esfínteres, disautonomía y afectación de los pares bajos.
- *En los niños* se produce una alteración o retraso en el desarrollo (retraso en la deambulación, escoliosis, retraso en el control voluntario de los esfínteres, etc.) o incluso puede existir una regresión de aquellas habilidades ya aprendidas.

Estudio de extensión

- Anamnesis y exploración física (neurológica).
- Radiografía de columna (existen alteraciones en el 50 % de los casos).
- Radiografía de tórax (sarcoma).

- Tomografía computarizada (TC) de columna (tumores óseos, masa paraespinal).
- Resonancia magnética (RM) de columna/RM cerebral (en linfomas y en ependimomas, linfomas y gliomas de alto grado).
- Citología del líquido cefalorraquídeo (ependimomas y gliomas de alto grado).
- TC-punción-aspiración con aguja fina (si se sospecha un origen metastásico).
- Mielografía (si no se puede hacer una RM).

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar diagnóstico diferencial con: siringomielia, neuropatía diabética, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, mielitis vírica y síndrome paraneoplásico.

CLASIFICACIÓN

Clasificación en relación con la duramadre

- *Intradural*.
- *Extramedular*: derivan de los tejidos conectivos, los vasos sanguíneos o las cubiertas adyacentes a la cauda equina. Cabe citar: meningioma (40 %), schwannoma y neurofibroma (40 %), tumores de la vaina nerviosa, ependimoma mixopapilar del *filum* (15 %), metástasis, sarcomas y linfomas.
- *Intramedular*: derivan de la sustancia intrínseca de la médula espinal, y son el ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma, hemangioblastoma y otros tumores que se agrupan bajo la denominación de misceláneos (10 %).
- *Extradural*: metástasis (linfoma, pulmón, mama, próstata), hemangioma epidural, lipomas, meningioma, tumores de la vaina nerviosa, linfomas, sarcoma osteogénico, mieloma, neurofibroma y condrosarcoma.

Factores pronósticos

- *Edad* (en los astrocitomas de bajo grado, los pacientes jóvenes tienen mejor pronóstico).
- *Histología y grado tumoral* (los tumores de alto grado tienen un mayor riesgo de incapacidad funcional y muerte).
- *Extensión tumoral* (a mayor extensión tumoral en los ependimomas, peor pronóstico).
- Las *alteraciones neurológicas* en el momento del diagnóstico se relacionan con una mayor extensión tumoral.
- *Diseminación* al líquido cefalorraquídeo, sobre todo en los ependimomas mixopapilares.
- *Localización* (los tumores de localización más craneal parecen tener menor supervivencia).
- *Resecabilidad del tumor*.

TRATAMIENTO

Véase la Tabla 1.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

El tratamiento de la mayoría de los tumores espinales se podría planificar mediante campos directos PA y con el paciente en decúbito prono. Sin embargo, dependiendo de la localización del tumor, el sexo y la edad del paciente, se pueden utilizar campos AP, PA, oblicuos, laterales o una combinación de ellos para reducir la dosis en los órganos de riesgo (riñón, pulmón, ovario, útero o incluso en el tejido subcutáneo). Por otro lado, habrá que asegurar una adecuada colocación de los brazos del paciente, según dicha localización tumoral y la técnica de irradiación que se quiera emplear. Mediante radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se reducirá el riesgo de toxicidad tardía; sin embargo, ha de tenerse en cuenta la dosis integral que será administrada a los órganos de riesgo.

	Frecuencia	Edad	Sexo	Localización preferente	Tratamiento; cirugía +
Astrocitomas	(40-45 % de tumores intramedulares)			Columna cervical y torácica	Qx: laminectomía descompresiva, laminoplastia, exéresis tumoral <i>Bajo grado:</i> – Qx + W&S (GTR) – Qx + RT frente a RS (STR) <i>Alto grado:</i> Qx + RT ± QT
Ependimomas	13 %		+ frecuente en varones	IV ventrículo o lumbar	Qx + RT 50-54 Gy (STR) ± RT eje craneoespinal 36-39,6 Gy
Sarcoma de médula espinal, osteogénico, condrosarcoma de cuerpo vertebral, cordoma		40-60	Mujeres = varones	Cualquier localización	Sarcoma: – Difícil RT radical y Qx con GTR – Opción de RS/SBRT (Serie de Levine y cols., 24 pacientes, 30 Gy x 3 fracciones)
Schwannoma	16-30 %	40-60	Mujeres = varones	Cualquier localización	Qx (laminectomía) Tratamiento adyuvante con radiocirugía es posible
Meningioma	22 %	40-60	+ frecuente mujeres	C. torácica en el 80 %	Qx frente a RS exclusiva/SBRT Qx + RT
Neurofibroma	40 %			Nervio espinal afectado (cualquier localización)	Qx de la raíz nerviosa Si persiste y/o recidiva: RS o SBRT: – Serie de Stanford: 10,6 Gy – Serie Saghal y cols.: 21 Gy – Serie Gerszten y cols.: 1 x 21 Gy
Malformaciones vasculares	10 %	40		Cualquier localización	Qx (descompresión quirúrgica) RS o SBRT

GTR, resección completa; LCR, líquido cefalorraquídeo; QT, quimioterapia; Qx, cirugía; RS, radiocirugía; RT, radioterapia externa conformada; SBRT, radioterapia estereotáxica extracraneal; STR, resección subtotal; W&S, conducta expectante (*wait and see*).

Astrocitomas

- *Astrocitomas de bajo grado:* tratamiento adyuvante a cirugía si existe resección subtotal (STR): radiocirugía frente a radioterapia externa conformada.
 - Sería posible hacer radiocirugía exclusiva tras cirugía; serie Barcia-Salorio: dosis media 21,7 Gy; Steiner y cols.: 10-18 Gy; Instituto Karolinska: 14-35 Gy.
 - Si se administra radioterapia externa conformada: dosis de 45 Gy + sobreimpresión hasta 50,4-54 Gy. Volumen blanco; GTV (tumor preoperatorio) + 0,5-1 cm. Tratamiento de recidivas; quimioterapia (temozolomida cada 28 días)
- *Astrocitomas de alto grado.*
 - Tratamiento adyuvante a cirugía. Dosis: 50,4 Gy a 1,8-2 Gy/día (valorar 55,8-59,4 Gy, aunque dosis superiores a 50 Gy no han demostrado aumento de la supervivencia pero sí incrementan la morbilidad).
 - Volumen blanco: GTV + 0,5-1 cm (+ 1,5 cm craneocaudal) (Merchant y cols.).
 - Irradiación del eje craneoespinal por alto riesgo de diseminación.
 - Técnica: la IMRT disminuye la toxicidad tardía, pero no aumenta el control local.
 - Tratamiento de recidivas: quimioterapia (ciclofosfamida).

Ependimomas

El tratamiento de elección es la cirugía.

Solo se administra radioterapia adyuvante si hay STR.

– Dosis CTV: 50-54 Gy. La dosis en el eje craneoespinal es de 36-39,6 Gy. Si *bulky* hacer sobreimpresión hasta 50,4-54 Gy.

– Volumen blanco: GTV (tumor preoperatorio) + 0,5-1 cm.

– Ependimoma anaplásico: GTV + 0,5-1 cm (+ 1,5 cm craneocaudal) (Merchant y cols.).

Si el ependimoma (GTV) abarca la cola de caballo, hay que incluir el saco dural en el CTV.

Se debe realizar radiación del eje craneoespinal si existe diseminación leptomeníngea, si se trata de un ependimoma multifocal o incluso en ependimomas de alto grado.

En el ependimoma mixopapilar del cono medular se recomienda dar un margen de 1,5 cm en dirección craneo-caudal al GTV.

Schwannoma

El tratamiento de elección es la cirugía.

Si progresan a cirugía, administrar radiocirugía/radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT).

– Serie de Gerszten: 1 x 22 Gy.

– Serie de Stanford y cols.: 1-4 fracciones, 19 Gy.

Meningioma

El tratamiento estándar es la cirugía. La cápsula se encuentra adherida al tejido nervioso, por lo que la resección completa es difícil.

– Si cirugía consistió en resección completa: mantener una conducta expectante.

– Si se realizó cirugía de resección subtotal: administrar radioterapia adyuvante 50-54 Gy o SBRT o radiocirugía.

– Dosis para SBRT: 3 x 7 Gy, 3 x 6-8 Gy.

– Dosis para radiocirugía:

- Series de Sachdev: 1-5 fracciones, 19,4 Gy.
- Chang: 1-5 fracciones, 14-33 Gy.
- Sahgal: 2 fracciones, 23 Gy.
- Gerszten y cols.: 1 x 21 Gy.

Malformaciones vasculares

El tratamiento de elección es la cirugía (descompresión quirúrgica). Administrar o radiocirugía o SBRT si están vascularizados, son múltiples, inoperables o en progresión.

– Serie de Stanford: 3 fracciones, 16-21 Gy.

– Serie de Stanford 01: 1-5 fracciones, 11-25 Gy.

– Sinclair y cols.: 2-5 fracciones, 20-25 Gy.

– Steven y cols.: 3 fracciones, 21 Gy.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones destacan la mielopatía reversible (2-6 meses tras la radioterapia) secundaria a una desmielinización transitoria (signo de L'Hermitte) y la mielopatía crónica o progresiva (de aparición bimodal a los 13 o 29 meses tras la radioterapia).

A los 13 meses suele deberse al daño inducido sobre la sustancia blanca, posteriormente se relaciona con daño inducido sobre la microcirculación sanguínea. Su aparición dependerá de la dosis total, la dosis fracción, el volumen y el área irradiada.

En niños y adolescentes se puede producir deformidad (escoliosis, cifosis) debida a la cirugía (secundaria a una laminectomía extensa) o a la radioterapia (secundaria a fibrosis subcutánea, retraso en el crecimiento óseo, etc.).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Arribas L, Badal Iranzo MD, Clavo Varas B; Grupo NEURONCOR de SEOR. Tumores del sistema nervioso central. Madrid: Medical Practice Group; 2009.
2. Benavides M, Arráez MA, Herruzco I, et al. Tumores del SNC en el adulto y en la infancia. Madrid: Aula Médica; 2012.
3. Benzil DL, Saboori M, Mogilner AY, Rocchio R, Moorthy CR. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 2004; 101 (Suppl 3): 413-8.
4. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, McCue KJ, Quinn AE. Radiosurgery for benign intradural spinal tumors. *Neurosurgery.* 2008; 62: 887-96.
5. Gerszten PC, Quader M, Novotny J Jr, Flickinger JC. Radiosurgery for benign tumors of the spine: Clinical experience and current trends. *Technol Cancer Treat.* 2012; 11: 133-9.
6. Gwak HS, Yoo HJ, Youn SM, Chang U, Lee DH, Yoo SY, et al. Hypofractionated stereotactic rad. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005; 83: 233-43.
7. Halperin EC, Pérez CA, Brady CA. Principles and practice of radiation oncology. 5.^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
8. Hansen EK, Roach III M. Handbook of evidence based radiation oncology. 2.^a ed. New York: Springer; 2010.
9. Hsu W, Nguyen T, Kleinberg L, Ford EC, Rigamonti D, Gokaslan ZL, et al. Stereotactic radiosurgery for spinal tumors. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010; 88: 315-21.
10. Levine AM, Coleman C, Horasek S. Stereotactic radiosurgery for the treatment of primary sarcomas and sarcoma metastases of the spine. *Neurosurgery.* 2009; 64 (2 Suppl): A54-9.
11. Ryu SI, Chang SD, Kim DH, Murphy MJ, Le QT, Martin DP, et al. Image-guided hypo-fractionated radiosurgery to spinal lesions. *Neurosurgery.* 2001; 49: 838-46.
12. Samblás J, Sallabanda K, Martínez R, et al. Radiocirugía. Madrid: Arán Ediciones; 2012.
13. Slotman BJ, Solberg T, Verellen D. Extracranial stereotactic radiotherapy and radiosurgery. New York: Taylor and Francis Group; 2006.

SCHWANNOMA VESTIBULAR



L. Arribas Alpuente¹, A. Menéndez López², M. L. Chust Vicente¹
¹Servicio de Oncología Radioterápica y ²Unidad de Neurocirugía y Radiocirugía
Hospital Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia

INTRODUCCIÓN

El schwannoma vestibular está aumentando su incidencia en los últimos años, probablemente gracias a la utilización de la resonancia magnética (RM) en su diagnóstico. La incidencia se estima entre 10 y 20 casos por millón de habitantes (1). La edad media suele oscilar entre 55-60 años. Es más frecuente en la mujer, con una relación 1,5:1.

Su patogenia no se conoce con exactitud, pero se vincula con la pérdida de material genético, motivada bien por una mutación de un gen supresor tumoral, regulador del crecimiento de la célula de Schwann, gen de la neurofibromatosis 2 (NF-2), localizado en el cromosoma 22 q (22q12) o por factores epigenéticos. Cualquiera de los dos motivos hace que la proteína codificada por dicho gen, llamada schwannimina o Merlin, sea ineficaz, conduciendo a una proliferación anormal de la célula de Schwann hacia el schwannoma. Merlin interactúa con varios inhibidores de la tirosina-cinasa inhibiendo su señal. Asimismo, se ha demostrado que los schwannomas vestibulares tienen expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y VEGF-R1, justificando la utilización de anticuerpos monoclonales VEGF en ciertos tumores resistentes al tratamiento convencional (2,3).

En cuanto a su clasificación, se distinguen: schwannomas vestibulares esporádicos, unilaterales (constituyen el 95 % de todos los schwannomas vestibulares), los schwannomas vestibulares relacionados con la neurofibromatosis-2 (NF-2) y los quísticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los datos clínicos (pérdida de audición unilateral, detectándose en la audiometría una hipoacusia neurosensorial progresiva y acúfenos, con menor frecuencia inestabilidad y síntomas neurológicos de los nervios craneales V y VII). La principal prueba diagnóstica es la RM, principalmente en la secuencia T2 CISS sin contraste y T1 con gadolinio. Otras pruebas son los potenciales evocados y las pruebas para evaluar la función vestibular.

CLASIFICACIÓN

No hay una clasificación reconocida por todos los autores, utilizándose con mayor frecuencia la de Koos:

- Grado I: tumor pequeño, intracanalicular.
- Grado II: tumor pequeño que protruye en el ángulo pontocerebeloso. Miden hasta 2 cm.
- Grado III: tumor que ocupa la cisterna pontocerebelosa, sin desplazar el tronco cerebral. Miden hasta 3 cm.
- Grado IV: tumor grande, con desplazamiento del tronco o de nervios craneales. Miden más de 3 cm (4).

TRATAMIENTO

Actualmente existen cuatro opciones terapéuticas:

- *Observación* o vigilancia.
- *Microcirugía*.
- *Radioterapia*, bien como radiocirugía o bien radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF), bien normofraccionada o hipofraccionada.
- *Anticuerpos monoclonales* como el bevacizumab o el erlotinib, actualmente en fase II, en aquellos pacientes con tumores relacionados con la NF-2 rebeldes a los tratamientos previos.

Puede ofrecerse la observación o vigilancia en aquellos tumores < 15 mm, con poca sintomatología, realizando un nuevo control con RM a los 9-12 meses, en función de la evolución radiológica. Si crece más de 2 mm o existe empeoramiento franco de los síntomas, o en tumores mayores, se debe ofrecer bien la microcirugía o la radioterapia. Si no crece, se continuará el seguimiento con audiometría y RM anual hasta los 5 años, y si sigue sin crecer se realizará una RM cada 2 años hasta los 10 años. A partir de esa fecha, se debe adaptar el seguimiento a las características del paciente.

La microcirugía puede realizarse a todo schwannoma vestibular de cualquier tamaño, en función de sus dimensiones, posición en el conducto auditivo interno y en el ángulo pontocerebeloso, utilizando una de las tres vías de abordaje clásicas: suboccipital retromastoidea, subtemporal o translaberíntica (5). Existen unas indicaciones directas de tratamiento con microcirugía: tumores extracanaliculares gigantes > 40 mm con clínica de déficit neurológico progresivo, asociada o no a hidrocefalia, que requieren descompresión del troncoencéfalo, tumores con componente quístico asociado, tumores con hidrocefalia acompañante, o bien tumores con hemorragia intratumoral, en los que el tratamiento quirúrgico es el de elección (5,6). Existen otras indicaciones quirúrgicas, como tumores con diámetro extrameatal > 30 mm, y tratamiento de rescate en tumores tratados inicialmente con radiocirugía. No obstante, si existen problemas médicos que contraindiquen la microcirugía, puede ofrecerse la RTEF como tratamiento alternativo.

La radiocirugía ha demostrado su utilidad como tratamiento de los schwannomas vestibulares < 25-30 mm. Por encima de ese tamaño, y para disminuir los efectos secundarios, se recomienda la RTEF.

No existe evidencia, ya que no existen estudios aleatorizados que comparen las dos técnicas, la microcirugía o la radiocirugía, en el schwannoma vestibular. Existe un trabajo de Pollock publicado en el que refiere una recomendación 2 favorable de la radiocirugía frente a la microcirugía (7).

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Para radiocirugía, el volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV) es igual al volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV); se recomienda una dosis de 12 Gy al margen, pautados a la isodosis del 90 %, en caso de acelerador lineal, 50 % en caso de la GK; dicha isodosis debe cubrir al menos el 95 % del volumen tumoral. El índice de conformidad debe estar entre 1 y 2, como órganos de riesgo, aparte de los ojos y las vías oculares (dosis máxima de 5 Gy en el cristalino y de 8 Gy en las vías ópticas) que no suelen dar problemas en la planificación, la dosis máxima del tronco cerebral debe ser inferior a 12 Gy, la dosis en el trigémino debe ser < 9 Gy, la dosis en la cóclea se recomienda que debe ser < 4,75 Gy, bastante difícil de conseguir, excepto si el tumor no llega al fondo del conducto auditivo interno, o bien se disminuye la dosis del tumor a dicho nivel, siempre y cuando se cumplan los límites antes citados (8,9).

Para la RTEF, existen varias opciones de dosificación, bien normofraccionada, entre 1,8-2 Gy/día, 5 días a la semana, o bien hipofraccionada, 5 sesiones de 5 Gy, o 10 fracciones de 3 Gy. Todo ello sabiendo que el PTV es igual al GTV + un margen entre 2-3 mm, en función del error de posicionamiento (10,11). Se ha de limitar la dosis en la cóclea a 45 Gy.

Tras el tratamiento se debe seguir un protocolo de seguimiento con RM y audiometría anual los primeros 5 años, y posteriormente cada 2 años.

En caso de tumores grandes, cuya exéresis completa pueda tener secuelas neurológicas, es posible programar una cirugía subtotal con preservación anatómica y funcional del nervio facial, con monitorización intraoperatoria. La realización o no de un tratamiento adyuvante con radiaciones estará en función de la estabilidad o el crecimiento del resto tumoral.

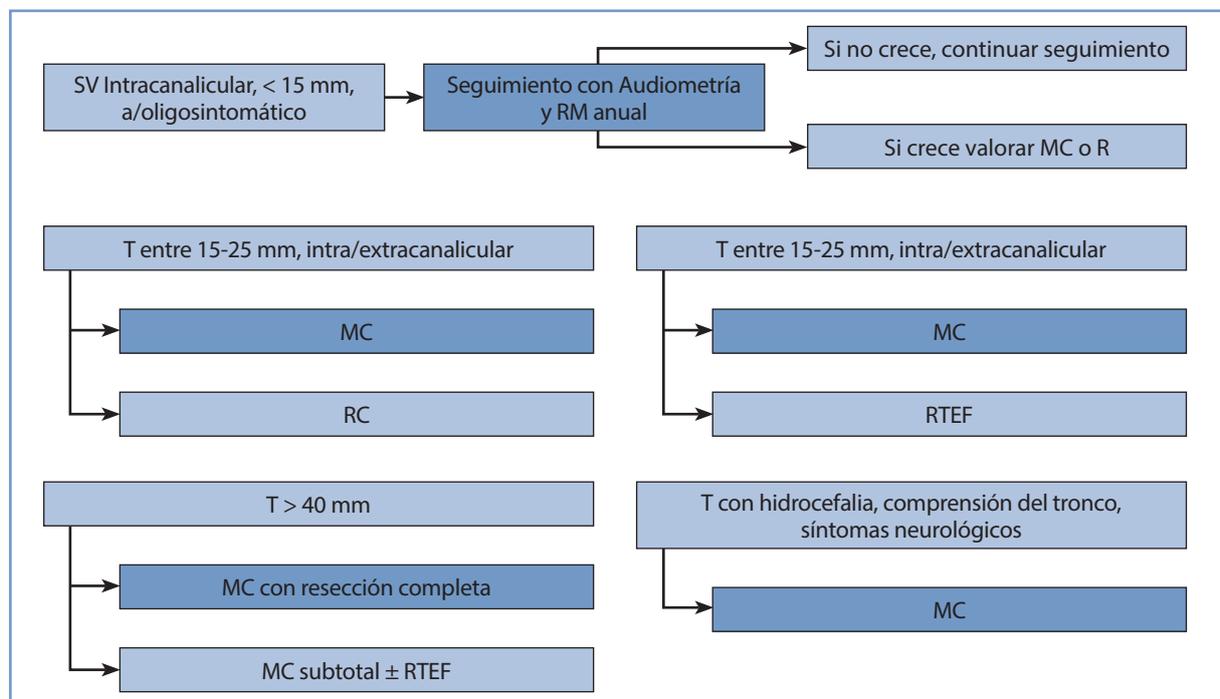
COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas pueden estar relacionadas con los tornillos del marco de estereotaxia, náuseas y vómitos, empeoramiento de los vértigos o de la hipoacusia, que suelen responder a la dexametasona.

Entre las complicaciones crónicas, por su importancia son las relacionadas con la neuropatía de los nervios facial y trigémino, que deben estar por debajo del 5 %, siendo las permanentes < 1,5 % (con dosis ≤ 12 Gy al margen son raras). El mantenimiento de la audición, en los pocos schwannomas vestibulares que mantienen audición útil, suele estar entre 39-89 %. La hidrocefalia suele aparecer en el 3-6 %. Está descrito un peor resultado de control del nervio facial, en caso de rescate quirúrgico por recrecimiento tumoral, aunque dependerá de la experiencia del neurocirujano. La posibilidad de provocar un tumor radioinducido es muy baja, entre 1/4.000-20.000 pacientes tratados, pero se debe advertir a los pacientes jóvenes (12).

En caso de recrecimiento tumoral franco, pasados 2-3 años del tratamiento, las posibilidades terapéuticas son la microcirugía o una segunda radiocirugía.

ALGORITMOS DE TRATAMIENTO



MC, microcirugía; RC, radiocirugía; RTEF, radioterapia estereotáxica fraccionada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stangerup SE, Caye-Thomasen P. Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012; 45: 257-68, vii.
2. Møller MN, Werther K, Nalla A, Stangerup SE, Thomsen J, Bøg-Hansen TC, et al. Angiogenesis in vestibular schwannomas: Expression of extracellular matrix factors MMP-2, MMP-9, and TIMP-1. *Laryngoscope.* 2010; 120: 657-62.
3. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med.* 2009; 361: 358-67.
4. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *J Neurosurg.* 1998; 88: 506-12.
5. Arribas L, Menéndez A, Chust M. Schwannoma vestibular. En: Arribas L BM, Clavo B (editores). *Tumores del sistema nervioso central.* Madrid: Medical Practice Group; 2009.
6. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): Surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurgery.* 1997; 40: 11-21.
7. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Bauch CD, et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: A prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2006; 59: 77-85.
8. Hayhurst C, Monsalves E, Bernstein M, Gentili F, Heydarian M, Tsao M, et al. Predicting nonauditory adverse radiation effects following radiosurgery for vestibular schwannoma: A volume and dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 2041-6.

9. Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *J Neurosurg.* 2009; 111: 863-73.
10. Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ. Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: A single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 1390-6.
11. Combs SE, Welzel T, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus J. Differences in clinical results after LINAC-based single-dose radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 193-200.
12. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Comparison of management options for patients with acoustic neuromas. *Neurosurg Focus.* 2003; 14: e1.

MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS



M. I. García Berrocal, R. Magallón de Sebastián
*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid*

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son acúmulos focales de arterias y venas dilatadas malformadas (nido de la MAV) que sustituyen a la red vascular normal a nivel subarteriolar (lecho capilar ausente), dando lugar a conexiones arteriovenosas anormales.

Su prevalencia varía entre 15 y 18 casos por 100.000 adultos (< 0,01 % población). En cuanto a la edad de presentación, se sitúa entre los 20 y los 40 años. Se presenta como una hemorragia cerebral en más del 50 % de los pacientes. El riesgo de sangrado sin tratamiento se estima en el 2-4 % por año (1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con las siguientes pruebas diagnósticas:

- *Angiografía*: es el estudio estándar que mejor caracteriza la arquitectura de la MAV.
- *Resonancia magnética (RM) y angio-RM* (muestra la relación de la MAV con las estructuras cerebrales).
- *Tomografía computarizada (TC)*: es muy sensible en la fase aguda y para el diagnóstico del sangrado cerebral (1).

CLASIFICACIÓN

Grados de Spetzler-Martin (Tabla 1)

Evalúa el riesgo quirúrgico de la MAV en función del tamaño, la localización y la presencia de drenaje profundo. Cuanto mayor es el grado (suma de las puntuaciones correspondiente a cada categoría), mayores son su complejidad y morbimortalidad quirúrgicas (1).

TRATAMIENTO

La finalidad del tratamiento es eliminar el riesgo de sangrado, sobre todo de las MAV que ya han presentado un episodio de hemorragia cerebral.

El tratamiento de las MAV ha sido objeto de un metaanálisis publicado en 2011 por Beijnum y cols., donde se comparan los resultados observados con microcirugía, radiocirugía, embolización como técnicas exclusivas o en combinación (2). La obliteración del nido se observa con microcirugía, radiocirugía y embolización en el 96 % (0-100 %),

38 % (0-75 %) y 13 % (0-94 %) de los pacientes, respectivamente. Las complicaciones graves (déficits neurológicos permanentes o mortalidad) se producen con microcirugía, radiocirugía y embolización en el 7,4 % (0-40 %), 5,1 % (0-21 %) y 6,6 % (0-94 %) de los pacientes, respectivamente. En esta revisión se concluye que el tratamiento de las MAV conlleva un riesgo considerable frente a un éxito relativo, y que parece justificada la realización de estudios aleatorizados que comparen las diferentes técnicas.

Cirugía

La extirpación completa de la MAV supone la curación del paciente porque elimina de forma inmediata el riesgo de hemorragia, aunque no se puede realizar en todos los casos. La cirugía está indicada en MAV superficiales, en áreas no elocuentes y con drenaje superficial (grados I-III de Spetzler-Martin) (Tabla 1).

	Puntuación
Diámetro máximo	
– < 3 cm	1
– 3-6 cm	2
– > 6 cm	3
Localización	
– Córtex, no elocuente	0
– Resto	1
Drenaje venoso	
– Superficial	0
– Profundo	1

*La suma de las puntuaciones es igual al grado.

Radiocirugía

Se recomienda en MAV < 3 cm y con elevado riesgo quirúrgico, localizadas en áreas elocuentes (excluida cirugía por riesgo elevado de déficits neurológicos). La radiocirugía produce una obliteración progresiva del nido hasta el cierre completo, que se observa de 1 a 3 años después del tratamiento en el 50 % al 88 % de los pacientes.

El éxito del tratamiento implica que la MAV se ha cerrado por completo y exige la realización de una angiografía que demuestre la desaparición del nido. La probabilidad de cierre depende de varios factores: a) la dosis, con la mínima de 15 Gy no superior a 20-22 Gy porque el beneficio es mínimo y las complicaciones se incrementan; b) angioarquitectura (la presencia de una fístula intranidal dificulta el cierre), y c) el error en la definición del volumen. En el caso de no producirse un cierre completo del nido transcurridos 3-5 años de la radiocirugía, se puede valorar una reirradiación con aceptable morbilidad (3).

Embolización

En general, se utiliza en combinación con cirugía o radiocirugía, porque como tratamiento exclusivo solo cura a una minoría de pacientes con MAV < 1 cm con una única arteria nutricia. La embolización se realiza en MAV grandes para disminuir el tamaño del nido y facilitar posteriormente el tratamiento definitivo con cirugía o radiocirugía.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Los tratamientos de radiocirugía en la actualidad se realizan en aceleradores lineales, unidades de tomoterapia, *gamma knife* y aceleradores de partículas (4). En estas unidades se combina la robotización de los dispositivos de irradiación con sistemas *frameless* y con técnicas de estereotaxia, radioterapia guiada por la imagen (IGRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

Sistemas de inmovilización

Se utilizan guías neuroquirúrgicas con fijación al cráneo, y más recientemente máscaras termoplásticas especialmente diseñadas para estereotaxia (sistemas frameless).

Volumen blanco clínico y volumen blanco de planificación

CTV = GTV = MAV; PTV = CTV

(CTV, volumen blanco clínico; GTV volumen tumoral macroscópico; PTV, volumen blanco de planificación.)

La delimitación precisa del nido exige la participación de un experto en angiografía cerebral. Se recomienda fusionar angiografía (delimitación del nido), RM (delimitación de órganos de riesgo) con TC. El PTV debe incluir la totalidad del nido (no las arterias nutrientes ni la vena de drenaje). Una inadecuada delimitación de la MAV (por defecto y/o por exceso) puede suponer un fracaso o una complicación del tratamiento.

Dosis

El cierre de la MAV es dosis-dependiente (5), 15-20 Gy en dosis única. El hipofraccionamiento en más de una fracción de menor dosis no ha sido útil en el tratamiento de las MAV.

Órganos de riesgo y dosis limitante

Volumen de 12 Gy: es el volumen cerebral, incluida la MAV, que recibe 12 Gy, y predice el riesgo de complicaciones neurológicas irreversibles dependiendo de la localización (muy elevado en el tronco, los núcleos de la base y el tálamo) (6). Vía óptica < 8 Gy (7). Tronco < 12 Gy (8).

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO

Déficits neurológicos transitorios y permanentes

Están en relación con la localización de la lesión y el volumen cerebral que recibe 12 Gy. Pueden aparecer inmediatamente después del tratamiento y ser reversibles, en relación con edema cerebral. Si se presentan de forma tardía (meses) suelen ser permanentes debido a lesión cerebral (radionecrosis).

Se definen en la RM: edema cerebral (hiperseñal en T2), radionecrosis (hiperseñal en T2, hipercaptación de contraste en T1).

Tratamiento de las complicaciones

Incluye medidas conservadoras con fármacos anti edema (dexametasona) e inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab). Valorar la cirugía cuando fracasa el tratamiento médico.

SEGUIMIENTO

Se ha de llevar a cabo una RM de control cada 6 meses y una angiografía anual hasta la desaparición de la MAV. Después del cierre del nido, realizar una RM anual para el diagnóstico de complicaciones tardías (lesiones vasculares, leucoencefalopatía, tumores radioinducidos, etc.).

RESUMEN

El tratamiento de las MAV tiene el objetivo de evitar la hemorragia cerebral. La cirugía es el tratamiento más eficaz, pero está limitada a MAV superficiales, en áreas no elocuentes y con drenaje superficial. La radiocirugía se recomienda en MAV < 3 cm, no quirúrgicas. La embolización se usa habitualmente para disminuir el tamaño del nido antes del tratamiento definitivo con cirugía o radiocirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedlander RM. Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2704-12.
2. Van Beijnum J, Van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011; 306: 2011-9.
3. Stahl JM, Chi YY, Friedman WA. Repeat radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2012; 70: 150-4.
4. Flickinger JC, Niranjan A. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy. En: Halperin EC, Pérez CA, Brady LW (editores). *Principles and practice of radiation oncology*. 5.ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; p. 378-88.
5. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother Oncol* 2002; 63: 347-54.
6. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 46: 1143-8.
7. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E 3rd, Kooy HM, et al. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 215-21.
8. Sharma MS, Kondziolka D, Khan A, Kano H, Niranjan A, Flickinger JC, et al. Radiation tolerance limits of the brainstem. *Neurosurgery*. 2008; 63: 728-32.

LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO



M.^a C. Rubio Rodríguez
*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Madrid Sanchinarro. Madrid*

INTRODUCCIÓN

El linfoma cerebral primario (LCP) es una forma rara y agresiva de linfoma, confinado al sistema nervioso central (SNC). Representa el 4 % de todos los tumores cerebrales y el 4-6 % de los linfomas extranodales. El LCP se caracteriza por la infiltración difusa del SNC y su pronóstico es muy desfavorable (1). Un 90-95 % de los LCP son linfomas no Hodgkin difusos B de célula grande (fenotípicamente expresan marcadores de célula B: CD20, CD19, CD22, CD79a, bcl-6y IRF4/MUM1). La etiopatogenia de los LCP no está bien establecida, aunque se ha descrito una importante asociación entre estos tumores y los procesos de inmunodeficiencia congénita y adquirida.

DIAGNÓSTICO (Figura 1)

Manifestaciones clínicas

El LCP no presenta síntomas ni signos neurológicos característicos y se pueden manifestar en forma de déficits focales (70 %), síntomas neuropsiquiátricos (43 %), hipertensión intracraneal (33 %) o crisis epilépticas (14 %). También se puede manifestar en forma de cefalea, síntomas oculares, confusión o letargia (2).

Diagnóstico neurorradiológico

El LCP se presenta generalmente en forma de masas intracraneales, con gran tendencia a la infiltración difusa del parénquima cerebral y con un crecimiento muy rápido. Las localizaciones más frecuentes son los hemisferios cerebrales (38 %), el tálamo y los ganglios basales (16 %), las meninges (16 %), el cuerpo calloso (14 %), la región periventricular (12 %) o el cerebelo (9 %). Puede existir afectación ocular en un 5-20 %, de la médula espinal (1 %) o de los pares craneales y los nervios espinales (< 1 %). La resonancia magnética (RM) craneal es la técnica neurorradiológica de elección y se manifiesta en forma de lesiones hipointensas en secuencias T1 e isohipointensas en T2. La difusión está disminuida, el edema perilesional es variable y la captación de gadolinio es intensa (3). La tomografía por emisión de positrones (TEP) cerebral, con 18-fluor-2 deoxiglucosa (FDG) o con carbón-11-metionina, presenta una alta sensibilidad en el diagnóstico del LCP y puede ser útil en la monitorización del tratamiento.

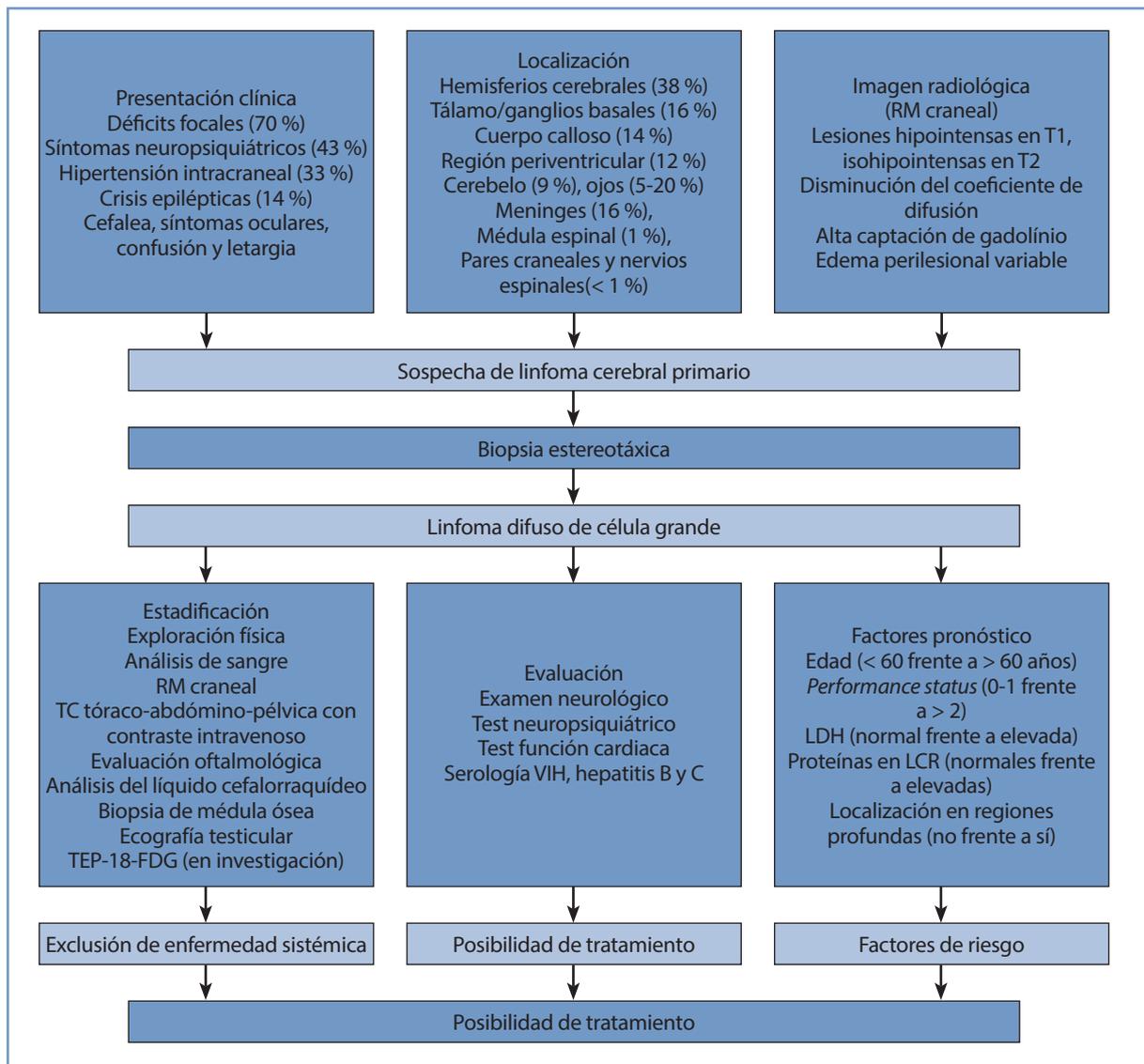


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de linfoma cerebral primario. Adaptado de Ferreri, 2012 (4).

FDG, flúor-deoxiglucosa; LCR, líquido cefalorraquídeo; LDH, lactato deshidrogenasa; TEP, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Diagnóstico histológico

Los LCP son en general tumores localizados en estructuras y con tendencia a la infiltración difusa del parénquima cerebral, por lo que el diagnóstico histológico se debe realizar mediante biopsia estereotáxica, ya que las resecciones quirúrgicas no han aportado ningún beneficio y asocian una alta morbimortalidad.

CLASIFICACIÓN

Tras el diagnóstico histológico de linfoma difuso B de célula grande, el LCP debe estudiarse como estadio I-E (afectación exclusiva del SNC), y para ello debe descartarse la afectación sistémica mediante examen físico, TC tóraco-abdomino-pélvica, biopsia de médula ósea, ecografía testicular y 18-FDG-TEP (investigacional). En el estudio de extensión del LCP hay que descartar la afectación ocular mediante examen con lámpara de hendidura, oftalmoscopia indirecta y ecografía ocular, y la afectación del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante su análisis (recuento celular, niveles de proteínas y glucosa, citología, citometría de flujo y reordenamiento genético de IgHV). La evaluación basal del paciente debe incluir también examen neurológico, analítica completa con velocidad de sedimentación globular y lactato deshidrogenasa (LDH), serología de virus de la inmunodeficiencia humana y de las hepatitis B y C y pruebas de función cardíaca (4).

Factores pronóstico

Existen factores pronóstico que permiten identificar grupos de riesgo. La edad (pacientes > 60 años), el pobre *performance status*, los niveles altos de LDH, la elevación de proteínas en el LCR y la localización del LCP en estructuras cerebrales profundas han sido reconocidos como factores significativos de mal pronóstico (13). Sobre la base de estos cinco parámetros, el *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG) ha establecido una escala pronóstica que permite dividir a los pacientes en tres grupos: bajo riesgo (0-1), riesgo intermedio (2-3) y alto riesgo (4-5), que predicen una supervivencia a 2 años del 80 % ± 8 %, 48 % ± 7 % y 15 % ± 7 %, respectivamente (5).

TRATAMIENTO (Figura 2)

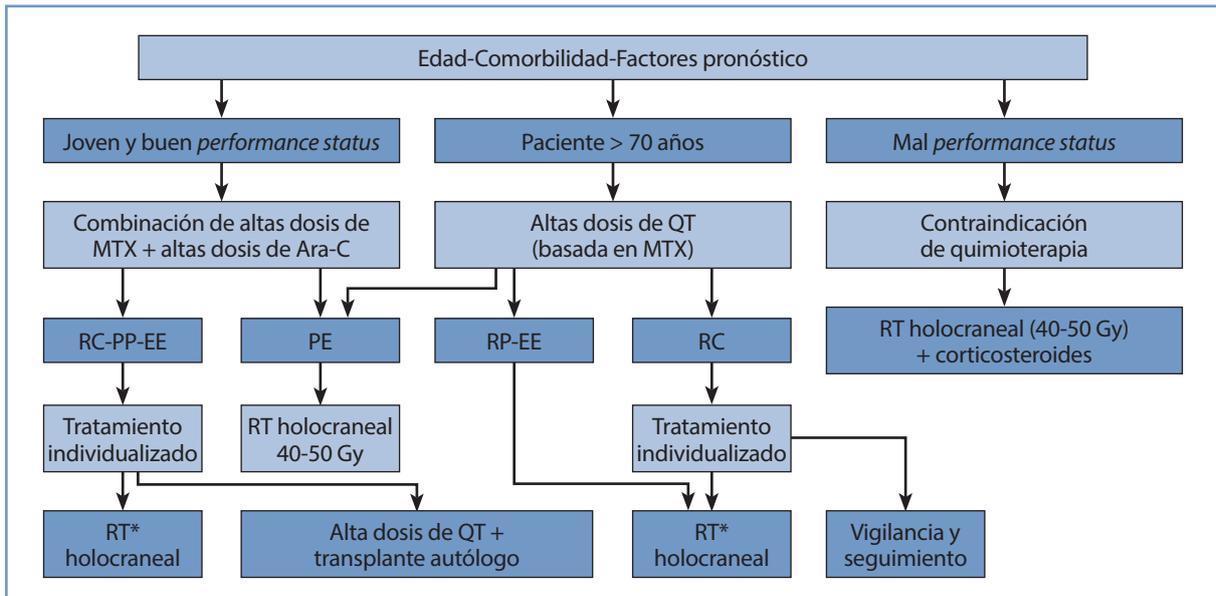


Figura 2. Algoritmo de tratamiento del linfoma cerebral primario. Adaptado de Ferreri, 2012 (4).

Ara-C, arabinósido de citosina; EE, enfermedad estable; MTX, metotrexato; PE, progresión de enfermedad; QT, quimioterapia; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; RT* holocraneal: el volumen y la dosis de irradiación recomendadas dependen del tipo de respuesta a la quimioterapia (20-30 Gy tras respuesta completa); RT, radioterapia.

Corticosteroides

Los LCP son altamente sensibles a los corticosteroides y son útiles para el tratamiento sintomático, pero pueden interferir en el diagnóstico patológico definitivo, ya que puede producir una regresión significativa del tumor e incluso respuestas radiológicas completas (“tumor fantasma”).

Radioterapia

El LCP es un tumor muy radiosensible y durante décadas la radioterapia fue el tratamiento exclusivo, con medianas de supervivencia de 10-18 meses. La asociación de quimioterapia ha mejorado significativamente los resultados y, aunque no hay estudios aleatorizados, hay consenso en que la quimioterapia-radioterapia es superior a la radioterapia sola, con tasas de respuesta completa del 30-85 % y supervivencia global a 5 años del 30-50 %. Debido a la naturaleza infiltrativa difusa del LCP, el volumen de irradiación debe ser holocraneal. La irradiación craneoespinal, sin embargo, a pesar del riesgo de afectación del LCR, no ha aportado beneficios y sí una mayor morbilidad. La mayoría de los estudios utilizan el fraccionamiento estándar (2 Gy/día), ya que el hiperfraccionamiento no ha demostrado un claro beneficio. Las dosis empleadas oscilan entre 40-50 Gy (6). Actualmente, el papel de la radioterapia suele ser de consolidación tras quimioterapia con dosis altas de metotrexato (MTX), aunque el porcentaje de neurotoxicidad grave es muy alto (25-30 % a 5 años), especialmente en pacientes mayores. El objetivo de los nuevos regímenes de tratamiento combinado es disminuir esta neurotoxicidad, manteniendo un beneficio de supervivencia. Las opciones

propuestas en aquellos pacientes que han presentado una respuesta completa tras quimioterapia son diferir la radioterapia hasta la progresión o utilizar dosis más bajas (20-30 Gy) (7). En pacientes muy mayores que no pueden recibir tratamiento con quimioterapia, la irradiación holocraneal a dosis de 40-45 Gy sigue siendo el tratamiento más adecuado.

Quimioterapia

La eficacia de la quimioterapia está limitada por la protección de la barrera hematoencefálica, y por ello los fármacos más empleados son los que pueden atravesarla y alcanzan con seguridad concentraciones de dosis altas en el SNC. Actualmente, el esquema de tratamiento estándar son dosis altas de MTX (3,5 g/m²) asociadas a dosis altas de arabinósido de citosina (Ara-C) (2 g/m²) (8). Otros agentes alquilantes orales, como la temozolomida, tienen una excelente tolerancia y se emplean tras tratamientos refractarios o recidivas después de altas dosis de MTX. La asociación de temozolomida, altas dosis de MTX y rituximab pueden emplearse con seguridad en pacientes mayores (9). El tratamiento de la enfermedad leptomeníngea está basado en esquemas de quimioterapia a altas dosis, ya que la quimioterapia intratecal no ha demostrado un claro beneficio. Para evitar la neurotoxicidad de la asociación de quimioterapia-radioterapia se han ensayado otras alternativas de tratamiento, como dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de célula madre (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: Epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49: 43-51.
2. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F. A multicentric study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002; 58: 1513-20.
3. Küker W, Nägele T, Korfel A. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol*. 2005; 72: 169-77.
4. Ferreri AJM, Marturano E. Primary CNS lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012; 25: 119-30.
5. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 266-72.
6. Ferreri AJ, Deangelis LM, Illerhaus G. Wholebrain radiotherapy in primary CNS lymphomas. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 118-9.
7. Yahalom J, Shah GD, Lai RK, et al. Reduced-dose whole brain radiotherapy (WBRT) following complete response to immuno-chemotherapy in patients with primary CNS lymphoma (PCNSL). *Int J Rad Onc Biol Phys*. 2006; 66: s84.
8. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M. High dose cytarabine plus high dose methotrexate versus high dose methotrexate alone in patients with primary cerebral CNS lymphoma: A randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011; 374: 1512-20.
9. Omuro AM, Taillandier L, Chinot O. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol*. 2007; 85: 207-11.
10. Illerhaus G, Muller F, Feurhake F. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation without consolidation radiotherapy as first-line treatment for primary of the central nervous system. *Haematologica*. 2008; 93: 147-8.



**TRATAMIENTOS
PALIATIVOS**



COMPRESIÓN MEDULAR ONCOLÓGICA



M. Murillo González¹, V. Valentín Maganto²

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Oficina Regional de Coordinación Oncológica de la Comunidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

La compresión medular constituye una urgencia médica (principal urgencia en oncología radioterápica), puesto que el retraso en el diagnóstico y/o en el inicio del tratamiento puede dar lugar a déficits neurológicos irreversibles.

El síndrome de compresión medular es el resultado de la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas que forman la cola de caballo, debido a cualquier lesión relacionada con la enfermedad neoplásica de base.

Las causas más frecuentes de compresión medular son las metástasis óseas vertebrales, aunque también puede estar provocada por metástasis intradurales, o incluso intramedulares, la invasión tumoral directa por neoplasias adyacentes, y tumores primarios medulares.

Los tumores malignos que con mayor frecuencia la producen son el mieloma, así como los de mama, pulmón, próstata y riñón.

El cuadro clínico es muy característico en la mayoría de los casos, y se inicia con dolor progresivo de espalda que aumenta con los movimientos, parálisis, pérdida sensitiva y de control de esfínteres hasta llegar a la compresión completa medular. La velocidad de instauración de la sintomatología es lo que determina la urgencia del cuadro clínico. El diagnóstico en ocasiones es difícil, ya que el dolor de espalda puede ser muy inespecífico, pero ante un paciente con enfermedad oncológica activa es preciso el diagnóstico de sospecha. La clave para evitar llegar a la instauración de la compresión medular está en el diagnóstico y la instauración de tratamiento de forma precoz.

La historia clínica y la exploración hacen sospechar el cuadro clínico y el nivel afectado. La técnica óptima de imagen que sirve de diagnóstico y planificación del tratamiento es la resonancia magnética (RM), pues además se trata de una técnica no invasiva que permite evaluar toda la columna vertebral y es capaz de detectar masas paravertebrales. Esta ha sustituido a la mielografía y a la tomografía computarizada (TC).

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es conservar y/o recuperar la función neurológica, junto con la disminución y/o resolución de la sintomatología dolorosa, consiguiendo con ello mejorar la calidad de vida del paciente.

El principal factor pronóstico sobre la supervivencia y la función neurológica posterior es el estado ambulatorio del paciente en el momento del diagnóstico, y en segundo lugar la instauración de un tratamiento específico precoz una vez que ha comenzado el deterioro neurológico.

El abordaje debe ser multidisciplinar, puesto que dentro de las opciones terapéuticas, además del tratamiento médico (corticosteroides/analgésicos) se incluye la cirugía y el tratamiento radioterápico, siendo esta última la más frecuentemente utilizada dado el estado funcional de la mayoría de estos pacientes. Debemos insistir en que el tratamiento debe instaurarse de inmediato para evitar el daño neurológico irreversible.

De forma general, se puede afirmar que en pacientes con buen pronóstico, el tratamiento de elección es la cirugía, siempre seguida de radioterapia. Si existe mal pronóstico o el paciente no es candidato a cirugía, la opción es la radioterapia de inicio.

Corticosteroides

El tratamiento inicial incluye el uso de corticosteroides (incluso solo con la sospecha), con nivel de evidencia tipo I. El fármaco de elección es la dexametasona. Las dosis óptimas, ya sean al inicio o de mantenimiento, no están bien establecidas, siendo la dosis más frecuentemente utilizada una dosis inicial de 10-16 mg intravenosa, seguida de una dosis de mantenimiento de 16 mg/24 h, repartidas cada 6-8 horas. Obviamente, se debe realizar una valoración analgésica adecuada e instaurar el tratamiento que se precise para el control de la sintomatología dolorosa.

Cirugía

Es el tratamiento de elección por la rapidez de instauración de la descompresión. Está indicada ante la ausencia de diagnóstico histológico de tumor maligno (compresión medular en un paciente sin historia previa de cáncer), el rápido deterioro neurológico en el seno del tratamiento radioterápico o la existencia de colapso vertebral con desplazamiento (frecuente en niños). Mediante esta técnica, se consigue aliviar el dolor, descomprimir la médula y estabilizar la columna inmediatamente. Tiene una importante morbilidad asociada y su elección está condicionada tanto por el estado general del paciente, como por las características de la enfermedad oncológica de base. A las 2 semanas de la cirugía se recomienda administrar radioterapia postoperatoria.

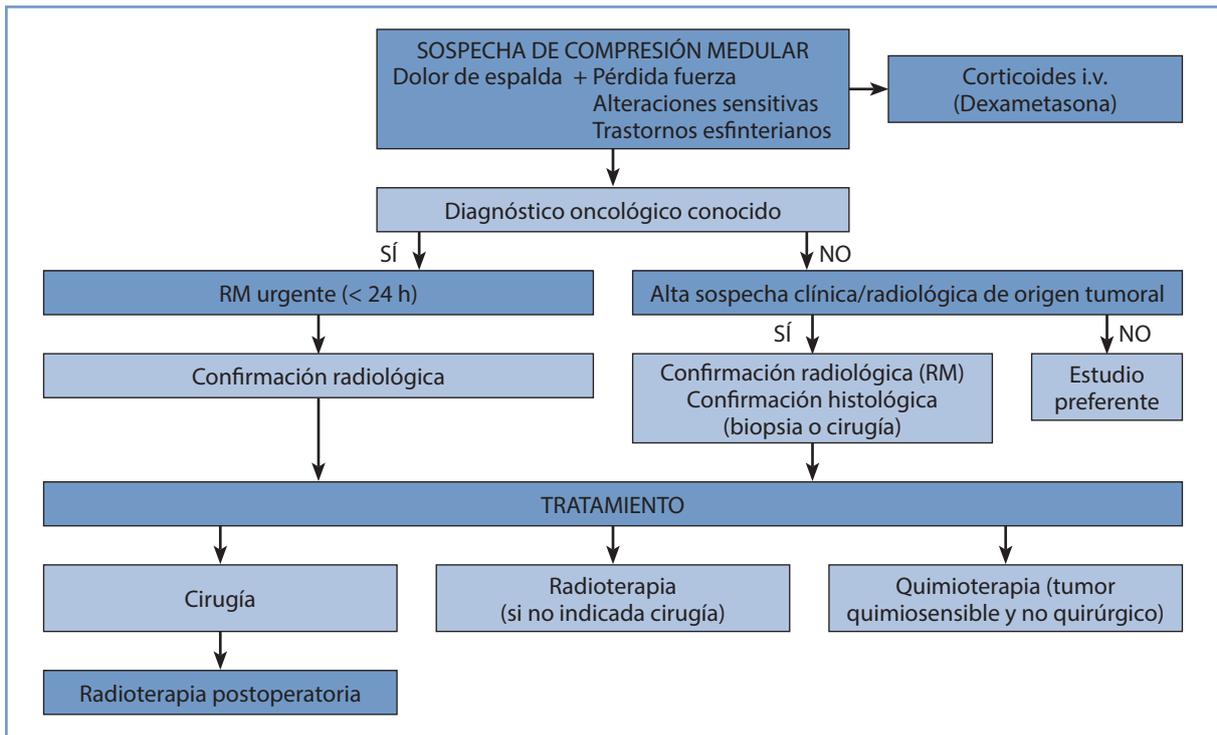
Radioterapia

Es el tratamiento de elección en pacientes no candidatos a cirugía. Debe iniciarse de manera urgente. Si la plejía ya está establecida, solo un 10 % de los casos recupera la deambulación, frente a un 80 % si el tratamiento se instaura cuando únicamente existe paresia o dolor. Por tanto, en aquellos pacientes con tetraplejía o paraplejía total > 24 horas de evolución y dolor controlado, el tratamiento radioterápico puede ser diferido. No hay un claro consenso sobre la dosis y el fraccionamiento que se deben utilizar. El principal factor pronóstico que facilita la elección de la dosis es la histología del tumor primario. Se han identificado dos grandes grupos al respecto. Se consideran histologías favorables: mieloma, linfomas, tumores germinales, cáncer de mama, próstata y tiroides. Y desfavorables los tumores del tracto gastrointestinal, pulmón, riñón, sarcomas y ginecológicos.

Ante pacientes con histologías desfavorables, en ensayos aleatorizados no se ha apreciado superioridad de dosis altas y esquemas fraccionados sobre una única fracción de 8 Gy, y esta se considera la dosis estándar para pacientes con enfermedad metastásica diseminada, expectativa de vida de menos de 6 meses e histología desfavorable. Ante pacientes con histologías favorables se ha evidenciado una tendencia a conseguir mejor control local con esquemas fraccionados, aunque sin obtener superioridad en términos de supervivencia. Se recomiendan esquemas de 30 Gy en 10 fracciones, al igual que ante la administración de radioterapia postoperatoria.

Quimioterapia

Se considera el tratamiento de elección ante tumores de alta quimiosensibilidad (linfomas, tumores germinales o carcinoma microcítico de pulmón) y en ausencia de criterios de descompresión quirúrgica.



METÁSTASIS ÓSEAS



M. Murillo González¹, V. Valentín Maganto²

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Oficina Regional de Coordinación Oncológica de la Comunidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

La incidencia de metástasis óseas secundarias a carcinomas y la grave repercusión funcional que provocan son motivos de constante atención en la práctica clínica habitual. El dolor es el síntoma más frecuente de presentación, aunque a veces el comienzo es una fractura patológica. Se estima que hasta el 75 % de los pacientes que fallecen por cáncer presentan metástasis óseas en el evolutivo clínico.

Las metástasis óseas se desarrollan a partir de émbolos de células tumorales procedentes del tumor primario, favorecidas por el crecimiento y la necrosis tumoral, acceden a través de los vasos linfáticos y sanguíneos al tejido óseo, aunque en ocasiones es por extensión directa desde el tumor primario.

A diferencia de lo que sucede en el remodelado óseo normal, la reabsorción ósea que se produce en la enfermedad metastásica se acompaña de una formación de hueso compensatoria insuficiente, lo que deriva en una osteólisis progresiva con deterioro de las capacidades mecánicas del hueso y, en último término, fractura patológica.

La incidencia varía enormemente entre los diferentes tipos de tumores, oscilando entre el 30-85 % para los tumores con mayor incidencia de metástasis óseas (mama, próstata, pulmón, mieloma, etc.).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor es el síntoma más frecuente y suele aparecer como primer síntoma de forma progresiva, constante, no cede con el reposo, se exagera con el descanso nocturno y con mala o nula respuesta a los analgésicos ordinarios. Además, dichos síntomas pueden comenzar antes de que la metástasis se manifieste en la radiología. En otras ocasiones, el motivo de diagnóstico es una fractura patológica, siendo las localizaciones más comunes el fémur (68 %) y el húmero (28 %).

Diagnóstico

La sospecha clínica es fundamental. Entre los métodos diagnósticos se encuentran:

– La *radiología* simple es el primer estudio y el más usado en la detección y evaluación de las metástasis óseas, junto con la gammagrafía ósea. Por su aspecto, la metástasis puede ser lítica, blástica o mixta. Se han descrito tres tipos de lesiones radiológicas:

- Una osteólisis grande, solitaria, con buena definición de sus márgenes, que puede confundirse en ocasiones con una lesión benigna.
- Una imagen moteada, con múltiples pequeñas áreas líticas que afectan al hueso esponjoso y cortical, con bordes poco definidos o indefinidos.

- Imagen permeativa con múltiples pequeñas áreas osteolíticas con aspecto de destrucción corticomédular y límites indefinibles.
- La *gammagrafía ósea (tecnecio 99)* es un método muy usado y de una gran sensibilidad, que facilita la detección y extensión de metástasis óseas en la diseminación metastásica. Permite descubrir lesiones precoces, silenciosas desde el punto de vista clínico y radiológico. Siempre se debe relacionar con la sintomatología del paciente.
- La *tomografía computarizada (TC)* y la *resonancia magnética (RM)* son pruebas muy específicas en la valoración de la lesión (tamaño, extensión, afectación de partes blandas). La TC puede mostrar detalles sobre la cantidad de destrucción ósea, invasión cortical y calcificación intralesional. Es la mejor prueba para valorar el grado de alteración ósea. La RM es muy específica para evaluar la extensión de la lesión y la infiltración de tejidos adyacentes. La TC y la RM se complementan y la mejor información se obtiene cuando se interpretan juntas, especialmente en la compresión medular.

CONCEPTO DE FRACTURA INMINENTE

Se define como aquella situación en la que puede producirse una fractura por una carga fisiológica, en ausencia de traumatismo (por ejemplo, caminando). Son las denominadas metástasis con alto riesgo de fractura. Este tipo de lesiones deben tratarse mediante una estabilización quirúrgica profiláctica antes de que se produzca definitivamente la fractura. Se aceptan como criterios básicos de riesgo alto de fractura: la destrucción del 50 % o más de hueso cortical circunferencial, la afectación de más de 2,5 cm de longitud en un hueso largo, el tipo de lesión que produce osteólisis y la localización trocantérea en el fémur.

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

El tratamiento de las metástasis óseas es multidisciplinar. Antes de planificar un tratamiento es necesaria una valoración global previa del paciente, así como de sus posibilidades de control de la enfermedad, tratamientos administrados, localización de las metástasis, etc. Las distintas opciones de tratamiento incluyen: analgesia ajustada, uso de bifosfonatos, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia y cirugía. Los objetivos del tratamiento son mejorar el dolor y recuperar la función de forma rápida y duradera para conseguir, si es posible, autonomía para las actividades cotidianas habituales. Los diferentes tratamientos no son excluyentes entre sí.

Bifosfonatos

Son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica, causante directa de la destrucción ósea en las metástasis. Se asocian a la matriz ósea bloqueando la actividad de los osteoclastos. Actualmente, se utiliza el ácido zoledrónico, que requiere menor dosificación y presenta menos toxicidad renal que sus predecesores. En diversos estudios se ha demostrado que reducen significativamente el índice de fracturas patológicas vertebrales, de fracturas no vertebrales y de fracturas combinadas, disminuyen las indicaciones de tratamiento con radioterapia y de la presencia de hipercalcemia. No disminuye el número de cirugías ortopédicas ni la aparición de compresión medular.

Radioterapia

La radioterapia es el tratamiento paliativo más utilizado en metástasis óseas y es de elección para metástasis óseas dolorosas líticas sin riesgo de fractura a corto plazo. Se combina con el tratamiento quirúrgico cuando la fractura es inminente o ya se ha producido. El mecanismo de acción es a través de la necrosis de la célula tumoral, que permite la esclerosis posterior con el consiguiente alivio de la sintomatología del dolor.

El tratamiento con radioterapia externa consigue un alivio del dolor en el 80-90 % de los pacientes, y en el 55-60 % de ellos el efecto se mantiene durante al menos un año.

La recalcificación de la metástasis ósea se objetiva en las radiografías entre el mes y los 3 meses después de la irradiación en el 60-80 % de los pacientes.

El tratamiento se administra sobre el hueso afectado con unos márgenes variables en función de la localización de la lesión y del tipo de tumor.

Se han utilizado diversos estudios que han analizado distintos esquemas de tratamiento (15 fracciones de 275 cGy, 15 fracciones de 300 cGy, 10 fracciones de 300 cGy, 5 fracciones de 400 cGy, 5 fracciones de 500 cGy) e incluso en función de la localización una única sesión de 8 Gy (con alivio hasta en el 70 % del grupo estudiado). No se encontraron diferencias significativas en el control del dolor, aunque parece que a largo plazo los esquemas de tratamientos prolongados son más eficaces.

El tratamiento sistémico con radiofármacos está indicado en pacientes con afectación ósea difusa sintomática y como tratamiento adyuvante en pacientes que reciben radioterapia localizada y tienen además afectación difusa. Los criterios de indicación de tratamiento con radiofármacos son gammagrafía positiva, dolor progresivo en múltiples localizaciones o dolor sobre una zona previamente radiada. Está contraindicada en el momento agudo de una fractura patológica o de una compresión medular, pero una vez resuelto el tratamiento urgente puede administrarse. Los radiofármacos más utilizados son el estroncio-89 y el samario-153. Ambos se depositan sobre el tejido óseo, permitiendo el tratamiento de lesiones óseas de manera bastante específica. Se consigue un alivio del dolor en el 70-75 % de los pacientes, que se mantiene por un periodo largo de hasta 2-4 meses, y en pacientes con buena respuesta se puede valorar una repetición del mismo.

Cirugía

Para la cirugía de las metástasis óseas se requiere una valoración previa general y habitualmente se complementa con radioterapia posterior. Antes de valorar la intervención, se debe realizar una evaluación minuciosa del estado general y de la supervivencia estimada. El tratamiento quirúrgico está indicado en las fracturas patológicas, las fracturas inminentes y las lesiones, que por el tipo de tumor pueden tener una pobre o nula respuesta a la radioterapia.

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR



M. Murillo González¹, V. Valentín Maganto²

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Oficina Regional de Coordinación Oncológica de la Comunidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

El síndrome de vena cava superior (SVCS) es un conjunto de síntomas y signos causados por el déficit del retorno venoso a la aurícula derecha a nivel de la vena cava superior.

Los síntomas y signos que deben hacer sospechar este síndrome son edema facial, disnea, tos, ortopnea, edema en brazos y cuello y cefalea, así como distensión de las venas del cuello y del tórax, y edema de la cara y/o de las extremidades superiores. El pronóstico de este síndrome está en función de la enfermedad de base que lo ocasiona.

La mayoría de los casos de SVCS (aproximadamente, el 95 %) son secundarios a procesos oncológicos; siendo el más frecuente el cáncer de pulmón de célula pequeña, seguido por el epidermoide y el adenocarcinoma de pulmón, el linfoma no Hodgkin y el carcinoma de células grandes de pulmón. No se debe olvidar, asimismo, las causas no malignas como la trombosis asociada a catéteres intracava o a alambres de marcapasos.

La gravedad del síndrome depende de la rapidez en la instauración de la obstrucción y del nivel en la que esta se produce. Cuanto más rápida es la instauración, más graves son los síntomas y signos, porque las venas colaterales no tienen tiempo de distenderse para albergar un aumento del flujo de sangre. Si la obstrucción está por encima de la entrada de la vena ácigos, el síndrome es menos pronunciado, pues el sistema venoso puede distenderse más fácilmente.

No se justifica el tratamiento sin diagnóstico histológico de la enfermedad oncológica de base salvo compromiso vital (por ejemplo, una obstrucción traqueal o edema cerebral grave), pues la realización de determinados tratamientos de urgencia puede alterar el tratamiento definitivo posterior de la enfermedad.

La evaluación inicial debe incluir inexorablemente una radiografía de tórax para buscar masas mediastínicas y alteraciones relacionadas como derrame pleural, colapso lobular o cardiomegalia. La realización de una tomografía computarizada (TC) ofrece información más precisa, ya que define el grado de colapso venoso y la presencia o no de trombos. Otros medios diagnósticos complementarios pueden ser la venografía de contraste, las imágenes por resonancia magnética y la ecografía.

Si se sospecha un carcinoma broncogénico, y no existe anatomía patológica de confirmación, se deberá biopsiar la masa más accesible. Según la localización, el estado funcional del paciente y los medios del centro, esta puede obtenerse mediante broncoscopia, biopsia de ganglios linfáticos palpables, biopsia con aguja de una masa pulmonar o de ganglios mediastínicos guiados por TC o mediastinoscopia.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SVCS depende de la etiología de la obstrucción y de la gravedad de los síntomas. Es fundamental intentar mejorar el confort del paciente mediante medidas paliativas, que en el paciente sintomático incluyen la elevación de la cabecera de la cama y el uso de corticosteroides (dexametasona 4 mg i.v./6-8 h) y diuréticos.

Los pacientes estables y con síntomas mínimos pueden no necesitar tratamiento adicional al de su enfermedad oncológica de base.

Radioterapia

Está prácticamente indicada en todos los casos de SVCS de origen oncológico en pacientes que no han sido previamente irradiados. Se han utilizado muchos esquemas de fraccionamiento, con dosis que van de 30 Gy en 10 fracciones, a 50 Gy en 25 fracciones, e incluso tratamiento en sesión única semanal. Durante el tratamiento radioterápico, los pacientes suelen presentar mejoría clínica, antes de que se objetiven signos de mejoría en la radiografía de tórax. El tratamiento radioterápico presenta mejoría clínica en el 70 % de los SVCS producidos por carcinoma de pulmón y en más del 95 % de los producidos por linfomas.

Quimioterapia

La quimioterapia es el tratamiento de elección para tumores quimiosensibles como los linfomas o el cáncer de pulmón de células pequeñas. Puede dar tasas de respuesta completa y/o parcial del SVCS de más del 80 % en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, aunque el pronóstico a largo plazo es malo.

Indicación de trombólisis

Si la compresión tumoral va asociada a la formación de un trombo, el tratamiento puede incluir trombectomía con o sin activador de tejido plasminógeno u otros agentes trombolíticos, como la estreptoquinasa o la uroquinasa.

Colocación de un *stent*

Está indicado en casos de emergencia vital, pues proporciona un alivio inmediato de los síntomas, permitiendo realizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que la enfermedad precise. Se trata de una férula intravascular expansible que consigue reabrir el paso por la vena ocluida. Las tasas de respuesta son muy elevadas. No existen trabajos en la literatura médica que comparen estos tratamientos. El tratamiento quirúrgico solo se reserva para los casos de obstrucción benigna.

Cirugía

La realización de un *by-pass* quirúrgico es el tratamiento de elección ante obstrucción de causa benigna, y es una opción terapéutica ante causas malignas de rápida instauración.

METÁSTASIS CEREBRALES



M. Murillo González¹, V. Valentín Maganto²

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Oficina Regional de Coordinación Oncológica de la Comunidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más frecuentes (aparecen en el 20-40 % de los pacientes oncológicos). Se producen por diseminación hematógena y su localización habitual es el parénquima cerebral. Los tumores primarios que más frecuentemente producen metástasis cerebrales son los de pulmón y mama, seguidos por el melanoma y el cáncer colorrectal. La clínica neurológica que presentan estos pacientes es secundaria al crecimiento tumoral y al edema cerebral que lo acompaña: cefalea, déficits motores, convulsiones y disfunción cognitiva. La técnica de elección en su diagnóstico es la resonancia magnética (RM) con contraste, presentándose la mayoría de las veces como lesiones múltiples supratentoriales. La radiografía de tórax demuestra un cáncer primario de pulmón o metástasis pulmonares de otros tumores en más de la mitad de los casos.

El pronóstico de vida tras el diagnóstico mejora con las siguientes situaciones: presentar buen estado general al comenzar el tratamiento, ausencia de enfermedad en otras localizaciones, el que haya existido un intervalo prolongado (superior a un año) hasta la aparición de las metástasis y la histología del tumor (la radioterapia puede ser curativa en el caso de tumores radiosensibles como los tumores germinales).

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los factores pronósticos del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) en las metástasis cerebrales.

Tabla 1. Factores pronósticos del <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> (RTOG) en las metástasis cerebrales			
Nivel	Performance status (%) Índice de Karnofsky	Edad < 65 años Tumor primario controlado No enfermedad extracraneal	Supervivencia (meses)
1	≥ 70	Sí	7,1
2	≥ 70	No	4,2
3	< 70	Sí o no	2,3

TRATAMIENTO

Es importante comenzar lo antes posible con tratamiento esteroideo y una adecuada protección gástrica, ya que muchos de los síntomas que producen responden a esta medicación en las primeras 48 horas. En los días posteriores es imprescindible realizar una valoración adecuada de la enfermedad para valorar la necesidad de tratamiento y, si es así, cuál va a ser más beneficioso: radioterapia o cirugía. En ocasiones, la muerte por metástasis cerebral puede

ser menos traumática que la que se produce en estadios más avanzados de la enfermedad de base (dolor, caquexia, disnea, etc.). La supervivencia media de los pacientes tratados únicamente con esteroides es de 2 meses. Habitualmente, se utiliza también prevención anticomial, medida que debe ser controlada periódicamente por su posible toxicidad.

El tratamiento de elección de las metástasis cerebrales es la radioterapia. La radiación se administra con intención de mejorar la función neurológica y en determinados pacientes, al igual que sucede con la cirugía, logra aumentar la supervivencia. La radioterapia externa se realiza a través de dos campos laterales que incluyen todo el volumen craneal. Habitualmente se administran 10 sesiones de 300 cGy o 5 de 400 cGy. No se recomienda utilizar fraccionamientos mayores debido al aumento de las complicaciones. Hay que tener en cuenta la toxicidad neurológica que se puede producir a largo plazo a la hora de diseñar la dosis de radiación y el tipo de fraccionamiento. Se observa alivio de los síntomas neurológicos en la mayoría de los pacientes (rango del 70 % al 90 %) y la supervivencia media que se alcanza es de 3 a 5 meses. Durante la irradiación es necesario mantener el tratamiento esteroideo, ya que puede producirse aumento del edema cerebral.

La cirugía de las lesiones metastásicas se puede considerar en pacientes con buen estado general, tumor primario controlado y menos de cuatro metástasis cerebrales. Al disminuir el edema cerebral, mejoran los síntomas neurológicos y, por tanto, mejora la calidad de vida, pudiendo incluso prolongarse la vida del paciente (los últimos estudios han demostrado aumento de la supervivencia de hasta 14 meses). Si se añade irradiación postoperatoria, se consigue disminuir las recidivas tumorales.

Las metástasis únicas cerebrales merecen especial consideración. Su incidencia es baja y con cualquier técnica utilizada la supervivencia media que alcanzan es de 11 meses, por tanto el tratamiento se decide en función de las técnicas disponibles en las instituciones y la voluntad del paciente, tras ser informado detalladamente de los efectos secundarios de cada una. La decisión de elegir entre cirugía, radiocirugía y braquiterapia intersticial se toma en función del tamaño de la lesión y de la localización de la misma.

La radiocirugía es un tratamiento muy utilizado en la actualidad. Es la técnica de elección en las lesiones localizadas en la zona central cerebral. Se está utilizando en pacientes que presentan buen estado general, con menos de 3-4 metástasis observadas utilizando RM con contraste, y estas son menores de 35 mm y están separadas suficientemente del quiasma óptico. En la mayoría de las ocasiones se administra como una sobredosificación sobre el volumen tumoral, tras una irradiación holocraneal convencional. La dosis administrada en las distintas instituciones varía alrededor de 16 Gy (se puede llegar a 29 Gy con radiocirugía exclusivamente), pero la respuesta alcanzada es similar en todas, aproximadamente el 90 %.

SANGRADO



M. Murillo González¹, V. Valentín Maganto²

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Oficina Regional de Coordinación Oncológica de la Comunidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

Las hemorragias ocurren aproximadamente entre el 6-10 % de los pacientes con tumores avanzados y pueden poner rápidamente en riesgo la vida del paciente. El sangrado puede deberse a daño local de la vasculatura, a invasión tumoral o a alteración de las plaquetas y/o la coagulación. El manejo debe enfocarse en función del origen del sangrado y en la identificación de las posibles causas subyacentes para, de esa forma y cuando sea posible, controlar la sintomatología. Es evidente que es fundamental la realización de una completa historia clínica y exploración, así como una revisión de la medicación que está recibiendo el paciente.

TRATAMIENTO

Se ha descrito la radioterapia como una de las posibles terapias paliativas para el sangrado en una amplia gama de tumores, principalmente rectales (control hasta en el 85 % de los casos de sangrado), ginecológicos, urológicos (hasta un 65 % de control) y pulmonares (hasta un 80 % de control en función de la localización). Por lo general, la radioterapia solo se utiliza cuando se han agotado el resto de opciones terapéuticas. Las dosis suelen ser más altas que en el fraccionamiento convencional. Los esquemas más frecuentes varían entre una dosis única de 8 a 10 Gy o de 5 Gy por 3 fracciones o 4 Gy por 5 fracciones; es decir, esquemas muy hipofraccionados con los que se obtienen los mismos resultados que con un fraccionamiento estándar, aunque la dosis óptima y el fraccionamiento continúan siendo un tema de controversia.

En un trabajo realizado en el *Princess Margaret Hospital* de Toronto (Canadá) el 68 % de los pacientes con recurrencia sintomática por tumor rectal con recidiva local mejoró de su clínica hemorrágica después de la radioterapia externa. En el caso de hemorragias vaginales secundarias a un tumor en el cuello uterino o el endometrio, se han publicado varios trabajos de hemorragia controlada con dosis única de 10 Gy. En la hemorragia de tumores avanzados como mama y/o vejiga se sugiere la administración de una fracción semanal de 6 Gy hasta llegar a 30 Gy y/o hasta controlar el sangrado.

El tema de la radioterapia paliativa, cáncer de pulmón y hemoptisis es un capítulo especial. La mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón en estadio avanzado es de unos 5 meses. La radioterapia paliativa tiene claras indicaciones en enfermos incurables con síntomas como hemoptisis, dolor torácico, tos y disnea. La eficacia de la radioterapia en el tratamiento de los síntomas relacionados con cáncer de pulmón varía entre el 50-90 %. La hemoptisis es el síntoma con una respuesta más alta a la radiación, seguida del dolor torácico, la tos y la disnea.

El tratamiento se puede administrar mediante radioterapia externa o braquiterapia de alta dosis.

Radioterapia externa

En Estados Unidos, el fraccionamiento radioterápico paliativo más utilizado es de 30 Gy en 10 fracciones, aun existiendo una gran variabilidad en la práctica clínica. La tendencia actual es a aumentar la dosis y bajar el número de sesiones (hipofraccionamiento); como la propuesta por Cross, con 2 dosis de 8,5 Gy separadas por una semana. Los tratamientos muy hipofraccionados únicamente deben aplicarse en los casos muy avanzados y con una supervivencia esperada muy corta, debido al alto riesgo de reacciones agudas y tardías de los tejidos sanos que rodean al tumor, que son los limitantes de la dosis.

Braquiterapia de alta dosis

Los síntomas de obstrucción o sangrado debidos a una masa endobronquial pueden mejorar con la braquiterapia de alta tasa, utilizando un esquema terapéutico de 2 fracciones de 8 Gy o de 3 fracciones de 5-7 Gy. Es preciso señalar que la braquiterapia de alta dosis no desempeña ningún papel en el control de la obstrucción de las vías respiratorias ocasionada por compresión externa en lugar de por un crecimiento endoluminal. En la mayoría de las ocasiones, la radioterapia externa puede estar indicada en ambos casos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA. TRATAMIENTOS PALIATIVOS



BIBLIOGRAFÍA

1. Christian E, Adamietz IA, Willich N, Schäfer U, Micke O; German Working Group Palliative Radiotherapy; German Society for Radiation Oncology (DEGRO). Radiotherapy in oncological emergencies--final results of a patterns of care study in Germany, Austria and Switzerland. *Acta Oncol.* 2008; 47 (1): 81-9.
2. Donato V, Bonfili P, Bulzonetti N, Santarelli M, Osti MF, Tombolini V, et al. Radiation therapy for oncological emergencies. *Anticancer Res.* 2001; 21(3C): 2219-24.
3. Agarwal JP et al. Hypofractionated, palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer. En: Lutz S, Spence C, Chow E, et al. Survey on utilization of palliative radiotherapy in hospice care. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3581-6.
4. Lutz S, Chow E, Hartsell W, Konski A. A Review of Hypofractionated Palliative Radiotherapy. *Cancer.* 2007; 109: 1462-70. *Oncol* (2008), doi:10.1016/j.radonc.2008.06.007
5. Kramer GW, Wanders SL, Noordijk EM, et al. Results of the Dutch national study of the palliative effects of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2962-70.
6. Lock M, Chow E, Pond GR, Do V, et al. Prognostic factors in brain metastases: can we determine patients who do not benefit from whole-brain radiotherapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004; 16: 332-8.
7. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, et al; the Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Radiotherapeutic management of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2005.
8. Portaluri M, Bambace S, Giuliano G, et al. Fractionations in radiotherapy of brain metastases. *Tumori.* 2004; 90: 80-5.
9. Rades D, Dunst J, Schild SE. The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer.* 2008; 112: 157-61.
10. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3366-75.
11. Hernanz de Lucas R, Montero Luis A, Rodríguez Miranda B, Venegas deL'Hotellerie MJ. Spinal cord compression in the emergency department: using a diagnostic-therapeutic algorithm *Emergencias* 2010; 22: 120-4.
12. Roos DE, Fisher RJ. Radiotherapy for painful bone metastases: an overview of the overviews. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003; 15: 342-4.
13. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al. Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *RadiotherOncol.* 2005; 75: 54-63.
14. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 5: 1446-9.
15. Maranzano E, Trippa F, Pachiarini D, et al. Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. *Tumori* 2005; 91: 325-30.
16. Rades D, Rudat V, Veninga T, et al. Prognostic factors for functional outcome and survival after reirradiation for in-field recurrences of metastatic spinal cord compression. *Cancer.* 2008; 113: 1090-6.
17. Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases. Single centre experience. *Clin Oncol.* 2007; 19: 532-8.



**TUMORES
GINECOLÓGICOS**



CARCINOMA DE CÉRVIX



F. Casquero Ocio¹, A. Reig Castillejo², J. F. Pérez-Regadera Gómez³, M. Márquez⁴

Servicio de Oncología Radioterápica

¹Hospital Universitario Cruces, Bilbao

²Hospital de l'Esperança, Barcelona

³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

⁴Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la segunda neoplasia más frecuente en la mujer a nivel mundial. Más del 60 % de los casos se dan en países en vías de desarrollo. En España, la incidencia se halla en el segmento bajo europeo, con una tasa poblacional media de 7,6 x 100.000 mujeres/año. Aproximadamente el 75 % de los casos son diagnosticados en estadios precoces (1).

FACTORES DE RIESGO

El cáncer de cérvix está directamente relacionado con la infección por virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52 y 68, que poseen gran capacidad de generar lesiones premalignas graves y carcinomas infiltrantes. Otros factores de riesgo que predisponen a la enfermedad son el inicio precoz de relaciones sexuales y el elevado número de parejas sexuales. La inmunosupresión y el hábito de fumar son también factores predisponentes asociados al VPH.

PATOLOGÍA

Los tumores de cérvix se clasifican de acuerdo con la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El carcinoma epidermoide es la variante histológica más frecuente, con un 75-90 % de incidencia, seguida del adenocarcinoma, con una incidencia del 5-15 %; otras variantes histológicas menos frecuentes son el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoide quístico.

DIAGNÓSTICO

El tumor de cérvix suele ser asintomático en los estadios iniciales. Los síntomas diagnósticos más frecuentes son sangrado vaginal, flujo maloliente y sangrado postcoital; otros síntomas asociados menos habituales suelen ser dolor pélvico, disuria, que inicialmente remeda patología urinaria o infecciosa, y tenesmo rectal.

El diagnóstico del carcinoma de cérvix precisa de la confirmación histológica mediante biopsia.

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

El sistema de estadificación de la *Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), revisado la última vez en el año 2009 (2), es un sistema de clasificación clínico que no se basa en hallazgos patológicos quirúrgicos (Tabla 1). En comparación con la estadificación quirúrgica, la estadificación clínica de la FIGO puede ser errónea hasta en un 32 % de los pacientes con enfermedad en estadio IB y hasta en el 65 % de los pacientes con enfermedad en estadio III. Por primera

Estadio FIGO	Descripción de los hallazgos	Correlación FIGO-TNM		
		T	N	M
	El tumor primario no puede ser determinado	Tx		
	No evidencia de tumor primario	T0	N0	M0
FIGO 0	Carcinoma <i>in situ</i> (preinvasivo o CIN III)			
FIGO I	Carcinoma de cérvix confinado al útero (la extensión al cuerpo no cambia el estadio)			
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado solo con microscopio. Todas las lesiones visibles macroscópicamente (incluso con invasión superficial) son IB/T1b	T1a	N0	M0
IA1	Invasión estromal < 3 mm en profundidad y < 7 mm en extensión horizontal	T1a1	N0	M0
IA2	Invasión estromal > 3 mm y < 5 mm en profundidad y < 7 mm en extensión horizontal. El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático, no altera el estadio	T1a2	N0	M0
IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que IA2/T1a2. La invasión de los espacios preformados no debe alterar el estadio, pero debe anotarse específicamente para determinar si afectará a las decisiones terapéuticas	T1b	N0	M0
IB1	Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión	T1b1	N0	M0
IB2	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	T1b2	N0	M0
FIGO II	El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina			
IIA	Invade la vagina superior. Sin invasión de parametrios	T2a	N0	M0
IIA1	Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión	T2a1	N0	M0
IIA2	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	T2a2	N0	M0
IIB	Con invasión de parametrios	T2b	N0	M0
FIGO III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o invade el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes			
IIIA	El tumor invade el tercio inferior de la vagina pero no la pared pélvica	T3a	N0	M0
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes	T1 T2 T3a T3b	N1 N1 N1 Cualquier N	M0
FIGO IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o el recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (la presencia de edema buloso no es evidencia suficiente para clasificar el tumor como T4)	T4	Cualquier N	M0
FIGO IVB	Metástasis a distancia	Cualquier N	Cualquier N	M1

vez la FIGO, en la clasificación de 2009, recomienda, siempre que sea posible, la realización de pruebas de imagen como tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) para completar el estudio de extensión.

ESTADIFICACIÓN RADIOLÓGICA

Tomografía computarizada

La TC no aporta información relevante en los tumores del cérvix en cuanto al tumor primario, por la mala definición del mismo y la ausencia de discriminación, la mayoría de las veces, entre el cérvix normal y el patológico, a pesar de la utilización de contraste. Sin embargo, tiene valor en la evaluación de la afectación ganglionar a nivel pélvico y para-aórtico, así como en la evaluación de la vía urinaria (hidronefrosis). En pacientes con sospecha clínica de afectación IVA-IVB, la TC total es una exploración más apropiada que la RM.

Resonancia magnética

La RM presenta mayor sensibilidad e igual especificidad que la TC en la detección de afectación ganglionar. En el estudio de la afectación parametrial, la RM es superior a la exploración física y a la TC. La RM pélvica permite visualizar la extensión extracervical y a los parametrios, con una sensibilidad del 72 % y una especificidad del 96 % para la detección ganglionar. En el estudio del tumor primario, la afectación rectal, vaginal y vesical la RM es superior a la TC, ya que permite medir el tamaño del tumor. En un estudio reciente, realizado por el *American College of Radiology Imaging Network* (ACRIN) y el *Gynecologic Oncology Group* (GOG), se comparó la RM con la TC, y demostró que la RM era equivalente a la TC para la estadificación preoperatoria en general. Sin embargo, la RM era mucho mejor para la visualización del tumor primario y la detección de la invasión parametrial (3). La RM en la estadificación del cáncer de cérvix permite obtener medidas objetivas del tamaño del tumor y proporciona un alto valor predictivo negativo para la invasión parametrial y la enfermedad en estadio IVA. Varios estudios muestran un valor predictivo negativo del 100 % para la RM en la detección de afectación vesical, rectal y del uréter. Una vejiga y recto de apariencia normal en la RM obvia la necesidad de realizar una cistoscopia o una sigmoidoscopia.

Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada

La sensibilidad de la tomografía por emisión de positrones (TEP) varía del 79 % en los ganglios pélvicos al 34-84 % en los paraaórticos. Se pueden producir falsos positivos en la enfermedad inflamatoria y granulomatosa (4). La realización de TEP-TC es de gran utilidad como estudio de extensión previo al tratamiento con radioterapia externa y la delimitación de las áreas ganglionares, ya que es el mejor método de detectar la afectación ganglionar. Los mejores candidatos para la realización de una TEP son pacientes que no pueden ser intervenidos quirúrgicamente y que van a ser tratados con intención curativa con radio-quimioterapia. No se recomienda la realización de ecografía abdomino-pélvica, linfangiografía ni urografía intravenosa para la estadificación.

TRATAMIENTO (Figura 1)

Cirugía

- *Estadio IA1 LV (sin afectación del espacio linfovascular)*. El tratamiento estándar es histerectomía simple extrafascial abdominal, vaginal o mediante laparoscopia. Si la paciente desea mantener la capacidad reproductiva: conización, si los bordes están libres, realizar el seguimiento. Si los bordes están afectados, llevar a cabo una reconización o una histerectomía simple.
- *Estadio IA1 LV+ (con afectación del espacio linfovascular)*. Se tratan igual que los estadios IB1 con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica.
- *Estadio IA2*. El tratamiento estándar es una histerectomía simple extrafascial con manguito vaginal y una linfadenectomía pélvica bilateral, bien por vía abdominal, vaginal o mediante laparoscopia. No se requiere extirpación de los parametrios, ya que la afectación de estos es excepcional. Cuando se quiere preservar la fertilidad, otra

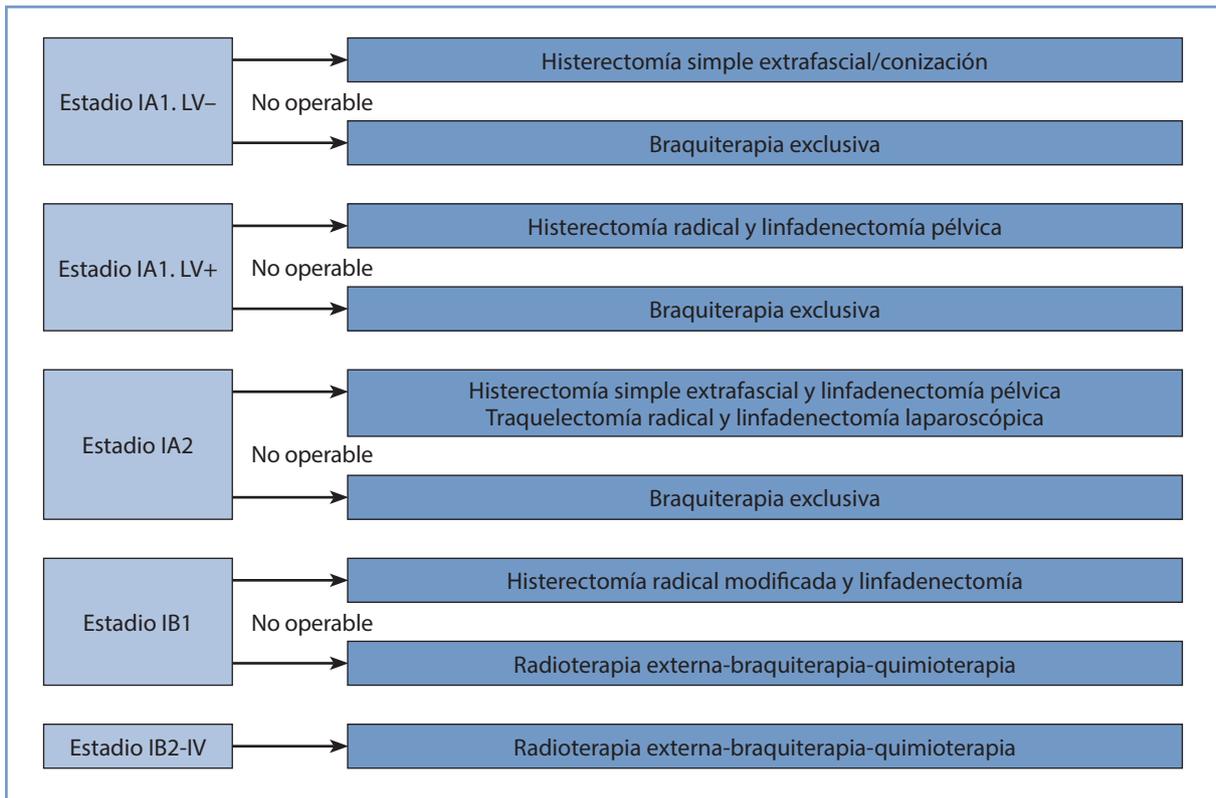


Figura 1. Algoritmo terapéutico.

opción es la traquelectomía radical (intervención de Dargent), asociada a linfadenectomía por laparoscopia. Si hay afectación ganglionar en la linfadenectomía se añadirá al tratamiento radio-quimioterapia pélvica.

- *Estadio IB1*. El tratamiento de elección es histerectomía radical modificada EORTC Piver tipo II y linfadenectomía pélvica bilateral. No hay diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia en pacientes con estadios FIGO IB-IIA tratados mediante histerectomía radical modificada Piver tipo II o III. La incidencia de afectación ganglionar en pacientes con estadio IB es del 16 %. En tumores menores de 2 cm, la afectación ganglionar es del 6 %, mientras que en tumores mayores de 4 cm llega a ser del 36 % (4).

Radioterapia radical

- *Estadio IA1 (LV-) y IA2*. A las pacientes con contraindicaciones para la cirugía se les puede proponer braquiterapia exclusiva. Si no se aprecia invasión del espacio linfovascular, la frecuencia de afectación ganglionar es tan escasa que no es necesario irradiación externa, siendo suficiente con el tratamiento con braquiterapia exclusiva. Braquiterapia de alta tasa de dosis, realizada con tándem y ovoides: 6 fracciones de 600-650 cGy.
- *Estadio IB2-IIA-IIB-IIIA-IIIB y IVA*. El tratamiento de elección es radioterapia externa (radioterapia pélvica y braquiterapia) con quimioterapia concomitante con cisplatino semanal.

La quimioterapia con cisplatino solo ofrece mejores resultados, con una reducción del riesgo de muerte de 0,74 frente a 0,70 de los pacientes tratados con cisplatino-fluorouracilo (4). El tratamiento con quimioterapia concomitante aumenta la posibilidad de supervivencia del 40 % al 52 % (4). El tratamiento con radio-quimioterapia aumenta la toxicidad aguda hematológica y la gastrointestinal.

Recientemente se ha descrito un aumento de la toxicidad crónica en las pacientes tratadas con radio-quimioterapia frente a las tratadas con radioterapia sola: fibrosis vaginal grave (35 frente a 20 %, $p = 0,02$) y a nivel óseo con aumento del número de fracturas por insuficiencia (7,5 frente a 1,6 %, $p = 0,01$).

No hay diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global en pacientes con estadios FIGO IB-IIA tratados mediante histerectomía radical modificada Piver tipo III o radio-quimioterapia radical.

Radioterapia y quimioterapia adyuvante

El tratamiento con radioterapia y quimioterapia adyuvante, después de cirugía, es mejor que la radioterapia sola en pacientes con ganglios positivos, aumentando la supervivencia a 4 años del 71 % al 81 %. Los efectos secundarios agudos grado 4 hematológicos aumentan del 3 % al 22 % al añadir quimioterapia.

En pacientes con ganglios negativos y al menos dos de los siguientes factores de riesgo, invasión mayor de dos tercios del estroma, invasión linfovascular, tumor mayor de 4 cm, el tratamiento con radioterapia adyuvante reduce el riesgo de recidiva del 30,7 % al 17,5 %, de recidiva local del 20,7 % al 13,9 % y de recidiva a distancia del 8,6 % al 2,9 % (4). Se puede añadir braquiterapia vaginal en determinados casos si presenta: borde vaginal afectado, afectación masiva del estroma cervical o borde parametrial afectado.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN EXTERNA

Inmovilización y adquisición de imágenes

Para la realización de radioterapia pélvica se debe utilizar algún método de inmovilización de la pelvis, según la disponibilidad de cada centro: cuña alfa, rodillo o cuña bajo rodillas, rastrales en los pies o colchón de vacío.

- *Posicionamiento*: en decúbito supino y con la vejiga llena para desplazar las asas intestinales. Se recomienda utilizar un protocolo diario de vaciado de la vejiga 1 hora antes y beber 1/2 litro de agua para reproducir durante todo el tratamiento las mismas condiciones de la planificación. Es recomendable utilizar contraste para delimitar correctamente los territorios ganglionares mediante el silueteado de los vasos según la técnica de Taylor.
- *Adquisición de imágenes de TC* cada 0,3-0,5 cm desde L2-L3 hasta 5 cm por debajo del agujero obturador, ampliando el límite superior a D10 si se quieren incluir las cadenas lumboaórticas o se desea realizar una buena estimación del NTCP para el intestino.

Técnicas de irradiación

Radioterapia conformada tridimensional. Técnica de cuatro campos isocéntricos conformados con megavoltaje. En caso de disponibilidad, se realizará el tratamiento con técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para reducir los efectos secundarios agudos y crónicos.

Volumen que se va a irradiar

- Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume, GTV*): en caso de planificación con RM, el GTV es el tumor visible en el momento de realización de la braquiterapia y el tumor visualizado en la exploración ginecológica.
- Volumen blanco clínico (*clinical target volume, CTV*): cérvix, mitad de la vagina, parametrios, cadenas iliacas externas, hipogástricas y obturadoras en estadios IB1, y en el resto se incluirá la iliaca común, el límite inferior será el borde inferior de los agujeros obturadores. Si hay afectación de la vagina se incluirá esta en su totalidad. En estadios avanzados (II, III y IVA) se incluirán las adenopatías presacras, hasta S3 y los ligamentos útero-sacros.
 - Para delimitar el CTV ganglionar se contornearán los vasos pélvicos según la técnica de Taylor, añadiendo una expansión de 7 mm. En caso de afectación distal de la vagina se incluirán hasta 45-50,4 Gy los ganglios inguinales.
 - En caso de afectación de las cadenas paraórticas se incluirán estas desde D12-L1.
- Volumen blanco de planificación (*planning target volume, PTV*): añadir una expansión de 1 cm en todas las direcciones, excepto alrededor del útero, que se deberá expandir 2 cm en todas las direcciones para compensar el movimiento del órgano. La expansión para el PTV se puede modificar según la precisión en el posicionamiento y en la verificación de cada institución.

Dosis

Tratamiento radical. Radioterapia externa

- *Pelvis*: 45-50,4 Gy en 25-28 fracciones de 180 cGy.
 - En caso de afectación parametrial y/o adenopatías patológicas, se realizará una sobreimpresión que alcance una dosis total de 55-60 Gy, teniendo en cuenta en el parametrio la contribución de la braquiterapia. En caso de irradiación de las cadenas paraaórticas, la dosis será de 45 Gy/25 fracciones de 180 cGy.
 - Especificación de dosis: según las recomendaciones de la *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) Report 50, la dosis se especifica en el plano medio, en la intersección de los ejes de los haces. La homogeneidad de la dosis en el PTV no debe ser inferior al 5 % ni superior al 7 %.

Tratamiento complementario. Radioterapia externa

- *Pelvis*: 45-50,4 Gy en 25-28 fracciones de 180 cGy.
- *Braquiterapia vaginal*. Cilindro vaginal: 2-3 fracciones de 3-5 Gy.

Braquiterapia

El tratamiento con braquiterapia asociada a radioterapia externa es el estándar en el tratamiento de los tumores de cérvix, ofreciendo los mejores resultados frente a otras técnicas de tratamiento, como es la IMRT como tratamiento exclusivo.

Se puede utilizar cualquier modalidad de braquiterapia (alta tasa, basa tasa, pulsada), aunque la tendencia actual es la braquiterapia de alta tasa de dosis.

Planificación

La planificación se suele realizar con radiografías ortogonales y prescripción de la dosis a puntos (punto A, punto H), recogiendo la dosis a puntos de órganos de riesgo (punto rectal y vesical ICRU). Se debe intentar realizar la planificación y dosimetría tridimensional mediante la realización de una TC o una RM según las recomendaciones de la *American Brachytherapy Society* (ABS) y el *Groupe Européen de Curiethérapie* (GEC)-*European Society for Radiotherapy & Oncology* (ESTRO) (GEC-ESTRO).

- *Aplicadores*: cualquier aplicador que permita una correcta reconstrucción en la radiografía o la TC o RM. Sonda uterina y ovoides o sonda uterina y cilindro vaginal en caso de estenosis de la vagina. Es recomendable la utilización de aplicadores compatibles TC/RM por su menor distorsión de la imagen.
- *Implante*: enema de limpieza la noche anterior. Sedación o raquianestesia. Utilización de taponamiento o brazo hidráulico para inmovilizar el implante. Retractor rectal o *paking* para separar el recto. Llenado de la vejiga con 50-100 ml de suero fisiológico en el momento de realizar la TC o la RM.
- *Dosimetría*: prescripción a puntos A o H en caso de radiografías ortogonales. Prescripción al volumen del cérvix en caso de planificación con TC. Prescripción al volumen de alto riesgo (HR-CTV) y volumen de riesgo intermedio (IR-CTV) en el caso de planificación con RM. En ambos casos se anotará la dosis a los puntos A o H y a los órganos de riesgo. Es conveniente registrar la dosis de sobredosificación V150 y V200.
 - Dosis puntos A o H. Suma de radioterapia externa y braquiterapia, entre 85 y 90 Gy.
 - Dosis TC o RM. Dosis al 90 % del volumen blanco (D90). Dosis al volumen de alto riesgo (HR-CTV) 75-96 Gy y para el volumen de riesgo intermedio (IR-CTV) 60-75 Gy, sumando dosis EQD2 (5,6).
 - Número de aplicaciones: entre 3 y 6.
 - Dosis por fracción: entre 4 y 7 Gy.
- *Duración del tratamiento*: se intentará que no sobrepase los 55 días para evitar perder control local. Durante el tratamiento radioterápico se realizará una aplicación de braquiterapia semanal. Una vez finalizado este, se podrán realizar dos aplicaciones semanales. En protocolos de planificación con RM se realizan dos implantes separados una semana, con dos tratamientos en cada implante separados 24 horas para optimizar la utilización de la RM.
- *Imbricación braquiterapia-quimioterapia*: los días de tratamiento de braquiterapia no se administrará quimioterapia concomitante para evitar el aumento de la toxicidad local (8).

DOSIS LIMITANTES A ÓRGANOS DE RIESGO

Los órganos en riesgo en el tratamiento de los tumores del cérvix son: recto, vejiga, intestino delgado, cabeza y cuello femorales y, en caso de irradiación paraaórtica, ambos riñones. Las dosis para los diferentes órganos se enumeran a continuación (9-11).

- *Recto*. Volumen que se debe incluir: desde el esfínter anal hasta la primera reflexión sigmoidea, contorneando la pared externa. La dosis administrada al recto se mantendrá en los siguientes límites: $V70 \leq 25\%$, $V60 \leq 40\%$, $V50 \leq 60\%$.
- *Vejiga*. Volumen que se ha de incluir: toda la vejiga contorneada por la pared externa. La dosis administrada a la vejiga se mantendrá en los siguientes límites: $V70 < 25\%$; $V60 < 40\%$.
- *Intestino delgado*. Volumen que se debe incluir: todas las asas del intestino delgado; para ello se precisa extender la TC de planificación hasta T11-T12. Algunos autores, incluyendo la RTOG, recomiendan nada más contornear el intestino hasta 2 cm por encima del PTV. Si se quiere estimar los histogramas dosis-volumen correctamente es necesario contornear el intestino en su totalidad. La dosis administrada al intestino delgado se mantendrá en los siguientes límites: $V45 < 25\%$.
- *Cabezas y cuello femoral*. Volumen que se ha de incluir: cabeza y cuello femoral bilateral. La dosis administrada a la cabeza y el cuello femoral se mantendrá en los siguientes límites: $V52 < 5\%$.
- *Médula espinal*. Volumen que se debe incluir: médula espinal, contorneando la médula y añadiéndole 5 mm o contorneando el canal medular. La dosis administrada en la médula se mantendrá en los siguientes límites: $D_{\max} 45-50$ Gy.
- *Riñones*. Volumen que se ha de incluir: ambos riñones, sin incluir la pelvis renal. La dosis administrada en los riñones se mantendrá en los siguientes límites: dos tercios de un riñón no recibirán nada de radiación, $V20 < 66\%$.

Siguiendo las recientes recomendaciones del *GEC-ESTRO Working Group* para tumores de cérvix (5,6) se pueden considerar similares dosis limitantes para órganos de riesgo, que serán calculadas como dosis equivalentes a una dosis de 2 Gy por fracción (cálculo de la dosis equivalente a 2 Gy por fracción: $EQD2 = BED/1 + 2/\alpha/\beta$. Empleando una $\alpha/\beta = 3$ para órganos de riesgo y $\alpha/\beta = 10$ para el tumor) sumando la dosis equivalente a 2 Gy de la radioterapia externa y de la braquiterapia con los siguientes límites:

- Dosis a un volumen de 2 cc de vejiga: $D2cc\ vejiga < 90$ Gy EQD2.
- Dosis a un volumen de 2 cc de recto: $D2cc\ recto < 70-75$ Gy EQD2.
- Dosis a un volumen de 2 cc de sigma $D2cc\ sigma < 70-75$ Gy EQD2.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE

Las complicaciones y los tratamiento de soporte son los mismos que los del cancer de endometrio.

SEGUIMIENTO

El objetivo del seguimiento es la detección temprana de la recidiva local y su posible tratamiento, como es el caso de las recidivas centro-pélvicas susceptibles de tratamiento quirúrgico de salvación. No hay evidencia de que un seguimiento estricto aumente la supervivencia. La citología no es un método de diagnóstico de la recidiva local, aunque puede desempeñar un papel en la detección de lesiones preneoplásicas VPH.

Se recomienda, no obstante, realizar una exploración física y ginecológica, así como una citología cervical, el primer y el segundo años cada 4 meses, del tercero al quinto cada 6 meses, y posteriormente anual. Llevar a cabo una radiografía de tórax anual y TC, RM y TEP/TC según los hallazgos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponce i Sebastià J, Cortés Bordoy J, Martí Cardona L (editores). Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Madrid: Publicaciones SEGO; 2008.
2. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105: 107-8.
3. Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV, Snyder B, Reinhold C, Schwartz LH, et al. Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation-ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. *Radiology*. 2007; 245: 491-8.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of cervical cancer. Edinburgh: SIGN; 2008. SIGN. Publication no. 99. Disponible en: www.sign.ac.uk.

5. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al; Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005; 74: 235-45.
6. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al; GEC ESTRO Working Group. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006; 78: 67-77.
7. Guinot JL, Pérez-Calatayud J, Rodríguez S, Tormo A, Crispán V, Menéndez JC; Brachytherapy Spanish Group. Consensus on 3D treatment planning in gynaecologic brachytherapy of the Radiation Oncology Spanish Society (SEOR) Brachytherapy Group. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12: 1817.
8. Gondi V, Bentzen SM, Sklenar KL, Dunn EF, Petereit DG, Tannehill SP, et al. Severe late toxicities following concomitant chemoradiotherapy compared to radiotherapy alone in cervical cancer: An inter-era analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84: 973-82.
9. Martín de Vidales C, Rodríguez A. Carcinoma de endometrio. En: Samper P (editor). *Volúmenes blanco en radioterapia conformada 3D.* Madrid: Visto Bueno; 2006; p. 123-33.
10. Hervás A, Córdoba S, Sancho S. Tumores de cérvix y cuerpo uterino. En: Ramos A (editor). *Simulación virtual y radioterapia conformada 3D. Guía práctica para la delimitación de volúmenes.* Madrid: Entheos; 2006; p. 119-26.
11. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 109-22.

CÁNCER DE ENDOMETRIO



N. Bascón Santaló¹, E. González Patiño², S. Sancho García³, J. M. Azcoaga Blasco⁴

Servicio de Oncología Radioterápica

¹*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza*

²*Complejo Hospital Universitario Santiago de Compostela, La Coruña*

³*Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid*

⁴*Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga*

INTRODUCCIÓN

En España, los cánceres más frecuentes en la mujer son el cáncer de mama, los tumores colorrectales, el cáncer de útero, ovario y el de estómago (1). El carcinoma de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente (6,7 %) seguido del de ovario (4,7 %) y de cérvix (4,5 %). Los factores de riesgo conocidos son la nuliparidad, la terapia hormonal sustitutiva no combinada, la hiperplasia adenomatosa, el síndrome de ovarios poliquísticos, la diabetes, la hipertensión y la obesidad. El tamoxifeno también ha demostrado que se asocia con mayor riesgo de carcinoma de endometrio. La mayoría de las pacientes son postmenopáusicas y se presentan con sangrado en un 75-90 % de los casos. El pico de incidencia es en la sexta década de la vida, pero también ocurren hasta en un 5 % en pacientes menores de 40 años.

Alrededor del 90 % de los carcinomas de endometrio son adenocarcinomas. Otros subtipos histológicos son carcinomas epidermoides, de células claras y papilares. Menos del 5 % son sarcomas. Los tumores pueden ser focales, con un crecimiento polipoideo o exofítico, o crecer difusamente y mostrar una invasión extensa del miometrio. Las metástasis linfáticas son a ganglios pélvicos, paraaórticos e inguinales. Las metástasis a distancia asientan más a menudo en el peritoneo, los pulmones, el hígado y los ganglios supraclaviculares.

El pronóstico depende de la invasión miometrial, la extensión al cuello, de las metástasis linfáticas y del grado histológico del tumor. La incidencia de adenopatías está en íntima relación con el grado de invasión miometrial. Solo el 5 % de las pacientes con invasión miometrial superficial tendrán ganglios positivos, frente al 40 % de las pacientes con invasión miometrial profunda (2). La diseminación tumoral ocurre por extensión directa, ganglionar, siembra peritoneal transtubárica y hematológica.

DIAGNÓSTICO

Tomografía computarizada y resonancia magnética en el cáncer de endometrio

Los objetivos de los métodos de imagen son la detección del tumor, la estadificación y el seguimiento.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC), incluso con técnica helicoidal con múltiples detectores, tiene muchas dificultades por su escasa resolución tisular para valorar la invasión miometrial y la extensión al cuello. En un reciente artículo (3) realizado con una TC helicoidal, la sensibilidad y la especificidad para la invasión miometrial profunda (estadio IC) fue

del 83 % y del 42 %, respectivamente, y para determinar la invasión cervical (estadio II) la sensibilidad fue del 25 % y la especificidad del 70 %.

La TC puede tener cierta utilidad en estadios muy avanzados. Demuestra la invasión de la pared pélvica, así como la invasión parametrial, los ganglios linfáticos aumentados de tamaño (mayores de 10 mm) y las metástasis hepáticas y pulmonares. Sin embargo, las sensibilidades son pobres, siendo del 50 %, 60 % y 57 % para la detección de adenopatías, invasión de anejos y citología peritoneal positiva, respectivamente (4).

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) es una herramienta de trabajo muy útil en la patología de la pelvis femenina. La RM permite valorar de manera no invasiva la patología benigna y maligna del útero. En la mayoría de los casos se muestra superior al examen clínico, a la ecografía y a la TC, dada la capacidad multiplanar y la discriminación tisular por su diferente intensidad de señal.

Si bien, y en función de los equipos y disponibilidad de bobinas, se puede realizar el estudio con la bobina de cuerpo, la utilización de antenas específicas permite aumentar de manera muy significativa la señal y disminuir el campo de exploración (*field of view, FOV*) hasta 16 cm y el espesor de corte hasta 3-4 mm para obtener la mayor resolución posible. Estas antenas multicanal mejoran de manera muy significativa la señal de la imagen.

Un protocolo estándar para el útero debe incluir cortes desde los hilos renales hasta la sínfisis del pubis para descartar adenopatías. Hoy en día, con antenas con amplio FOV se pueden realizar cortes desde los diafragmas sin necesidad de resituar la antena. Además, debe incluir secuencias potenciadas en T2 en los planos sagital y axial de la pelvis, así como oblicuos axiales perpendiculares al plano sagital del útero precontraste y secuencias T1 rápidas 2D o 3D tras la administración de contraste intravenoso.

Los estudios dinámicos con gadolinio, con secuencias eco de gradiente potenciadas en T1, han demostrado su superioridad a la hora de definir la invasión miometrial frente a las secuencias potenciadas en T2 y en T1 con contraste, con precisiones del 85 %, 58 % y 68 %, respectivamente, y por tanto deben realizarse siempre que se sospeche un carcinoma de endometrio. La administración de contrastes, basados en nanopartículas de hierro (USPIO), es una herramienta novedosa en investigación, que permite detectar de manera no invasiva las metástasis linfáticas en ganglios no aumentados de tamaño, lo que permitiría aumentar la sensibilidad y la especificidad para la detección de las micrometástasis (5).

Actualmente, la RM es el método de imagen más preciso en la estadificación de carcinoma de endometrio, ya que no solo determina la invasión miometrial, sino que además muestra la extensión extrauterina y la afectación linfática.

En general, los carcinomas de endometrio se presentan como un engrosamiento de la línea endometrial mayor de 5 mm en pacientes postmenopáusicas. La mayoría de los cánceres de endometrio muestran una señal disminuida respecto al endometrio normal. Estos hallazgos no son específicos del carcinoma de endometrio, sino que pueden observarse en pólipos endometriales, hiperplasia adenomatosa y coágulos.

El carcinoma de endometrio que infiltra el miometrio suele mostrarse como áreas de aumento de señal en la zona de unión o en el miometrio externo.

Además de cortes de alta resolución, sagitales y axiales, potenciados en T2, un protocolo óptimo requiere el uso de secuencias dinámicas postgadolinio. Se usan secuencias preferentemente tridimensionales T1 con saturación grasa sagitales y perpendiculares al cuerpo del útero.

La extensión a los ganglios linfáticos es fundamentalmente a los pélvicos y posteriormente a los paraaórticos, y más raramente a los inguinales. Refleja en gran medida la localización del carcinoma. Los que afectan al tercio medio e inferior del cuerpo suelen drenar lateralmente hacia el parametrio, paracervical y ganglios obturadores. El tercio superior del cuerpo y el fundus drenan a los ganglios iliacos comunes y paraaórticos. Los ganglios inguinales pueden afectarse por extensión a través de los ligamentos redondos. La intensidad de señal no sirve para diferenciar ganglios benignos (hiperplásicos) y malignos. Por tanto, el único criterio que se tenía hasta la fecha era el tamaño. El umbral para considerarlos patológicos es de 10 mm, con una sensibilidad baja de 45-60 % debido a la imposibilidad de detectar micrometástasis en ganglios de tamaño normal y una especificidad del 90-95 %.

En la actualidad hay trabajos de investigación que están validando la eficacia de los contrastes basados en nanopartículas de hierro para la detección de metástasis en ganglios de tamaño normal.

CLASIFICACIÓN FIGO Y TNM

- *T0*: no hay signos de que haya un tumor en el útero.
- *Tis*: cáncer preinvasivo (también conocido como carcinoma *in situ*). Las células cancerosas solo se encuentran en la capa celular superficial del endometrio, sin que se haya propagado hacia las capas celulares subyacentes (capas más profundas).
- *T1*: el cáncer crece solamente en el cuerpo del útero. Puede que también crezca hacia las glándulas cervicales, pero no crece hacia el tejido conectivo de soporte del cuello uterino.
 - *T1a*: el cáncer se encuentra en el endometrio (recubrimiento interior del útero) y puede que haya crecido a través del endometrio a menos de la mitad de la capa muscular subyacente del útero (el miometrio).
 - *T1b*: el cáncer ha crecido del endometrio al miometrio, creciendo a través de más de la mitad de la capa mio-metrial. El cáncer no se ha propagado más allá del cuerpo del útero.
- *T2*: el cáncer se ha propagado desde el cuerpo del útero y crece hacia el tejido conectivo de soporte del cuello uterino (tumor conocido como estroma cervical). El cáncer no se ha propagado fuera del útero.
- *T3*: el cáncer se ha propagado fuera del útero, pero no hacia el recubrimiento interior del recto o de la vejiga urinaria.
 - *T3a*: el cáncer se ha propagado hacia la superficie exterior del útero (la serosa) y/o a las trompas de Falopio o los ovarios (los anexos).
 - *T3b*: el cáncer se ha propagado a la vagina o a los tejidos alrededor del útero (el parametrio).
- *T4*: el cáncer se ha propagado a la superficie interior del recto o de la vejiga urinaria (referida como la mucosa).

Propagación a los ganglios linfáticos (N)

- *NX*: no se puede evaluar la propagación a los ganglios linfáticos cercanos.
- *N0*: no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos.
- *N1*: el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos en la pelvis.
- *N2*: el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos que se encuentran por la aorta (ganglios linfáticos periaórticos).

Propagación a distancia (M)

- *M0*: el cáncer no se ha propagado a otros ganglios linfáticos, órganos o tejidos distantes.
- *M1*: el cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos distantes, la parte superior del abdomen, el epiplón o a otros órganos (como los pulmones o el hígado).

Agrupación por etapas del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y de las etapas de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*

Para asignar una etapa a la enfermedad, se combina la información sobre el tumor, los ganglios linfáticos y cualquier propagación del cáncer. Este proceso se conoce como *agrupación por etapas*. Las etapas se describen usando el número 0 y con números romanos del I al IV. Algunas etapas se dividen en subetapas identificadas por letras y números.

Estadio 0

Tis, *N0*, *M0*: esta etapa también se conoce como carcinoma *in situ*. Las células cancerosas solo se encuentran en la capa celular superficial del endometrio, sin que se haya propagado hacia las capas celulares subyacentes. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes. Esta es una lesión precancerosa. Esta etapa no se incluye en clasificación de etapas del sistema FIGO.

Estadio I

T1, NO, MO: el cáncer crece solamente en el cuerpo del útero. Puede que también crezca hacia las glándulas cervicales, pero no crece hacia el tejido conectivo de soporte del cuello uterino. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.

- *Estadio IA (T1a, NO, MO)*: en esta forma más inicial de la etapa I, el cáncer se encuentra en el endometrio (recubrimiento interior del útero) y puede que haya crecido a través del endometrio hacia menos de la mitad de la capa muscular subyacente del útero (el miometrio). No se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a áreas distantes.
- *Estadio IB (T1b, NO, MO)*: el cáncer ha crecido del endometrio al miometrio, creciendo a través de más de la mitad de la capa miometrial. El cáncer no se ha propagado más allá del cuerpo del útero.

Estadio II

T2, NO, MO: el cáncer se ha propagado desde el cuerpo del útero y crece hacia el tejido conectivo de soporte del cuello uterino (tumor conocido como estroma cervical). El cáncer no se ha propagado fuera del útero. El cáncer no se ha extendido a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.

Estadio III

T3, NO, MO: el cáncer se ha propagado fuera del útero o hacia cualquier tejido cercano en la región pélvica.

- *Estadio IIIA (T3a, NO, MO)*: el cáncer se ha propagado hacia la superficie exterior del útero (la serosa) y/o a las trompas de Falopio u ovarios (los anexos). El cáncer no se ha extendido a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.
- *Estadio IIIB (T3b, NO, MO)*: el cáncer se ha propagado a la vagina o a los tejidos alrededor del útero (el parametrio). El cáncer no se ha extendido a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.
- *Estadio IIIC1 (T1 a T3, N1, MO)*: el cáncer crece en el cuerpo del útero. Puede que se haya propagado hacia algunos tejidos cercanos, pero no crece hacia el interior de la vejiga o recto. El cáncer se ha propagado hacia los ganglios linfáticos de la pelvis, pero no hacia los que están alrededor de la aorta, ni a sitios distantes.
- *Estadio IIIC2 (T1 a T3, N2, MO)*: el cáncer crece en el cuerpo del útero. Puede que se haya propagado hacia algunos tejidos cercanos, pero no crece hacia el interior de la vejiga o el recto. El cáncer se ha extendido hacia los ganglios linfáticos alrededor de la aorta (ganglios linfáticos periaórticos), pero no a sitios distantes.

Estadio IV

El cáncer se ha extendido a la superficie interior de la vejiga urinaria o del recto (la parte inferior del intestino grueso), se ha propagado a los ganglios linfáticos de la ingle, y/o se ha extendido a órganos distantes, como los huesos, el epiplón o los pulmones.

- *Estadio IVA (T4, cualquier N, MO)*: el cáncer se ha propagado a la superficie interior del recto o de la vejiga urinaria (la mucosa). Puede que se haya propagado o no a los ganglios linfáticos adyacentes, pero no se ha propagado a sitios distantes.
- *Estadio IVB (cualquier T, cualquier N, M1)*: el cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos distantes, la parte superior del abdomen, el epiplón o a órganos distantes del útero, como los huesos, el epiplón o los pulmones. El cáncer podrá ser de cualquier tamaño y podrá o no haberse propagado a los ganglios linfáticos.

TRATAMIENTO

En las Tablas 1 a 3 se muestra el tratamiento adyuvante del carcinoma de endometrio.

Tabla 1. Tratamiento adyuvante del carcinoma de endometrio estadios I y II

Estadio FIGO 2009	Estadio FIGO 1998	Grado	Factores de riesgo		
			Sin factores	Con factores de riesgo	Cirugía limitada (sin muestreo ganglionar)
IA	Sin infiltración miometrial IA 1988	G1-2	Observación	Observación	Observación
		G3	Observación o braquiterapia	Observación o braquiterapia	Observación o braquiterapia
	Con infiltración miometrial IB 1988	G1-2	Observación	Observación o braquiterapia	Observación o braquiterapia
		G3	Braquiterapia	Braquiterapia ± RT pélvica	RT pélvica ± braquiterapia
IB	IC 1988	G1-2	Braquiterapia	Braquiterapia ± RT pélvica	Braquiterapia ± RT pélvica
		G3	RT pélvica + braquiterapia	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia
II	II B	G1-2	RT pélvica + braquiterapia	RT pélvica + braquiterapia	RT pélvica + braquiterapia
		G3	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia

Tabla 2. Tratamiento adyuvante del carcinoma de endometrio tipo II

Carcinoma seroso papilar y células claras	IA		Braquiterapia o Quimioterapia ± RT pélvica + braquiterapia
	IB II		Quimioterapia + RT pélvica + braquiterapia
	III	G1-2	Quimioterapia + RT pélvica + braquiterapia
	IV	G3	Quimioterapia ± RT pélvica ± braquiterapia

Tabla 3. Tratamiento adyuvante del carcinoma de endometrio estadios III y IV

III A	Solo con citología peritoneal	IA G1-2	Observación o braquiterapia
		IA G3 IB G1-2	RT pélvica + braquiterapia
		IB G3 II	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia
	Afectación anexial o serosa		RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia
	Afectación de más de una localización		RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia
III B	Afectación vaginal		RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia
III C1	Ganglios pélvicos		RT pélvica ± paraaórtica + braquiterapia ± quimioterapia
III C2	Ganglios paraaórticos		RT pélvica y paraaórtica + braquiterapia ± quimioterapia
IV A	Invasión vejiga o recto		Citorreducción quirúrgica mayor posible + quimioterapia ± RT pélvica
IV B	Metástasis intraabdominales Ganglios inguinales		Citorreducción quirúrgica mayor posible + quimioterapia ± RT pélvica/inguinal

Técnicas de irradiación

Inmovilización y adquisición de imágenes

Se procederá al posicionamiento de la paciente en la mesa del simulador o TC en decúbito supino, con los brazos cruzados sobre el pecho, en postura cómoda y reproducible. La adquisición de imágenes de TC se realizará con la vejiga llena para desplazar el intestino delgado fuera del campo de tratamiento y tras la administración de contraste intravenoso, para la correcta delimitación de órganos y trayectos vasculares y contraste oral para mejorar la estimación de las asas del intestino.

En algunos Servicios se coloca además una sonda vesical, llenando con contraste el balón de Foley y una sonda rectal con marcas radioopacas o contraste.

Se adquirirán imágenes de TC cada 0,5 cm, desde L2-L3 hasta 5 cm por debajo del agujero obturador, ampliando el límite superior a D10 si se quieren incluir las cadenas lumboaórticas o se quiere realizar una buena estimación del NTCP para el intestino.

Volumen blanco

Braquiterapia vaginal

En los tratamientos de braquiterapia vaginal el espesor de tejido tratado es siempre la pared vaginal, que en la mayoría de las pacientes tiene un espesor de 5 mm. La longitud vaginal que se debe tratar dependerá de si el tratamiento braquiterápico es exclusivo o está asociado a radioterapia externa. En el caso de braquiterapia complementaria a radioterapia externa es suficiente con irradiar la cúpula vaginal o un tercio de la longitud vaginal. En el caso de braquiterapia exclusiva, tras cirugía radical se incluirá la mitad de la vagina o una longitud fija de 4 cm. En caso de afectación vaginal se incluirá la vagina en su totalidad.

La prescripción de la dosis se realiza generalmente a una línea de puntos situados, paralelos al aplicador, a 5 mm. En relación con las posiciones activas, colocando algún punto de optimización en el ápex del aplicador a 5 mm.

Radioterapia pélvica y paraaórtica

Volumen tumoral macroscópico

En la mayoría de las situaciones, en los tumores de endometrio el tratamiento radioterápico será postoperatorio, siendo solo necesario delimitar los territorios ganglionares y la vagina.

En el caso de tumores no operables, se debe delimitar con precisión el tumor primario, que se incluirá en su totalidad en toda su extensión en el cuerpo y el cérvix, añadiendo los parametrios si están afectados. Se incluirán en el volumen tumoral macroscópico (GTV) todas las adenopatías consideradas patológicas en la TC, la RM o la TEP, así como las adenopatías visualizadas en una laparotomía y no extirpadas. En la planificación se utilizan las imágenes de la TC y, si es posible, de la RM, ya que mejoran enormemente la definición del volumen tumoral y las estructuras uterinas y cervicales frente a la TC (6). La TEP puede ser de gran ayuda para localizar focos de enfermedad metabólicamente activos y no detectados en los estudios convencionales (TC y/o RM).

Volumen blanco clínico

En el caso de tumores no operados, el volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) incluirá el cuerpo y el cérvix uterino, las trompas y los ovarios, los parametrios, la vagina media en caso de no afectación vaginal y completamente en caso de afectación del tercio inferior. Los territorios ganglionares se incluirán con los mismos criterios que en los tratamientos postoperatorios.

En los tumores operados se incluirá el lecho quirúrgico, los parametrios, la vagina con los mismos condicionantes que en tumores no operados y los territorios ganglionares que pudieran tener enfermedad subclínica: iliacos comunes (desde el límite superior de L5), iliacos internos e iliacos externos (hasta el nivel de las cabezas femorales), obturadores (hasta el tercio superior del agujero obturador), presacros (hasta S3) y adenopatías paraaórticas en los casos indicados.

La radioterapia pélvica y paraaórtica para la irradiación ganglionar se suele planificar para su administración postoperatoria siguiendo referencias óseas: con un límite superior en L5-S1, inferior en el borde inferior del agujero obturador, laterales 2 cm por fuera del marco óseo de la pelvis y el raquis lateral, anteriormente borde superior del pubis y posteriormente espacio S2-3. La cobertura de las cadenas ganglionares siguiendo esta técnica da como resultado una cobertura inadecuada en más del 95 % de las pacientes (7).

Otros autores (8) han demostrado que la cobertura del tumor primario y el fundus uterino con campos convencionales pueden infraestimar su cobertura en la mitad de los casos, derivando en una disminución del control local (7).

La utilización de linfografías, la colocación de clips o la toma de medidas intraoperatorias han demostrado en todos los casos que, utilizando campos convencionales, se producen siempre áreas de infradosificación en los territorios ganglionares (9-11).

En estudios realizados comparativamente entre una planificación convencional y una delimitación de los vasos pélvicos a partir de una TC sin contraste, se concluye que un margen del borde del campo a los vasos de 15-20 mm puede ser suficiente para la cobertura de cualquier enfermedad ganglionar microscópica, situada hasta a 5 mm del borde de los vasos (12).

Otros autores (13), utilizando linfografías bipedales, estiman que para una correcta cobertura de los ganglios pélvicos es necesaria una expansión alrededor de los vasos de 15 mm a nivel de los iliacos comunes y de 20 mm de los iliacos externos para asegurar una cobertura del 83 % de los ganglios. La precisión en la estimación de los territorios ganglionares pélvicos con enfermedad subclínica, tras siluetear los territorios vasculares, mejora cuando se realiza la TC con contraste, y se añade un margen fijo alrededor de los vasos.

La utilización de RM en la planificación de los tumores pélvicos comienza a implantarse y ofrece ventajas en la visualización de las vísceras pélvicas y sobre todo con los nuevos contrastes denominados *ultra small superparamagnetic iron oxide particles* (USPIO) posibilita, mediante la captación del contraste por parte de los macrófagos, la visualización de ganglios normales, que se presentan en color negro en la RM (12).

En el estudio de Taylor, una vez visualizados y dibujados los ganglios tras la inyección del contraste, se contornearon los vasos pélvicos y se realizó una expansión de 15, 10 y 7 mm, lográndose una cobertura del 99 %, 96 % y 90 % de los ganglios pélvicos, respectivamente, lo que ocasionó una disminución del intestino radiado en un 22 %.

En una segunda parte del estudio, con un margen alrededor de los vasos de 7 mm y alguna modificación para la correcta inclusión de los ganglios: obturadores, uniendo el contorno de los vasos iliacos externos e internos por una tira de 18 mm de ancho, iliacos externos en su porción lateral, añadiendo anterolateralmente a lo largo del músculo íleo psoas 10 mm adicionales y presacros añadiendo una tira de 10 mm por delante del sacro para incluir los ganglios presacros, se logra una cobertura ganglionar del 99 %.

En el caso de estar indicada radioterapia externa, se colocará el límite superior de los campos 1 cm superior a L5, y el límite inferior 1 cm por debajo de los agujeros obturadores, límites suficientes para incluir los grupos ganglionares iliacos comunes y obturadores; el resto de los límites se colocarán en relación con el contorno del resto de las estructuras vasculares y ganglionares, según las reglas referidas en la Tabla 4, y las estructuras pélvicas a las que se les añadirán los márgenes oportunos, contrayéndose las protecciones conformadas a estas estructuras (14-16).

Volumen blanco de planificación

El volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV) se construirá añadiendo al CTV 1 cm para compensar el movimiento de órganos y las incertidumbres en el posicionamiento.

ÓRGANOS DE RIESGO

Son los mismos y con las mismas indicaciones que los del cáncer de cérvix.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE

Toxicidad general del tratamiento

La radiación ejerce su acción terapéutica a través de un mecanismo que transforma los efectos físicos y químicos de las radiaciones ionizantes en efectos biológicos a nivel celular y, como consecuencia de ello, obtenemos la modifi-

cación del patrón de muerte celular, tanto a nivel de las células tumorales como de las células normales, consiguiendo con ello un doble efecto, terapéutico por un lado y tóxico por otro (17).

La alteración de las células de recambio rápido de las mucosas y la piel, las células sanguíneas, las vellosidades intestinales, las células germinales, etc., ocasiona efectos secundarios que aparecen rápido en el tiempo y que condicionan la toxicidad aguda del tratamiento.

En cambio, células maduras con recambio lento, como tejidos adultos maduros conectivos, musculares, nerviosos, etc., ocasionan efectos secundarios que se manifiestan tiempo después de finalizar el tratamiento de radioterapia y que serán los que condicionen de forma importante la vida de las pacientes sometidas a este tipo de tratamiento.

Toxicidad aguda y crónica

La irradiación pélvica ocasiona efectos secundarios a nivel local, que podríamos resumir:

- *Intestino delgado*: enteritis aguda y sus manifestaciones, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor cólico abdominal, flatulencia y malabsorción.
- *Recto*: proctitis aguda y sus manifestaciones, como tenesmo rectal, descarga mucosa, dolor, disminución de la consistencia y aumento del número de deposiciones, urgencia y rectorragias.
- *Vejiga urinaria y uretra*: cistitis, uretritis y sus manifestaciones, disuria, nicturia, frecuencia y urgencia urinaria.
- *Vagina*: vaginitis y vaginosis (18).
- *Piel*. Dermatitis aguda: enrojecimiento, hiperpigmentación, ulceración, necrosis, prurito y dolor.

Los *efectos tardíos* que se puede esperar que aparezcan como consecuencia de la irradiación pélvica son:

- *Intestino delgado*: enteritis crónica, manifestándose con síntomas como dolor abdominal, diarrea, malabsorción grasa con esteatorrea y estenosis intestinal en diferentes grados.
- *Recto*. Proctitis aguda: tenesmo rectal, descarga mucosa, dolor, disminución de la consistencia y aumento del número de deposiciones, urgencia y rectorragias. Úlcera rectal y fístula recto-vaginal.
- *Vejiga urinaria y uretra*: hematuria indolora, frecuencia y espasmo vesical doloroso. Incontinencia urinaria.
- *Vagina*: vaginitis crónica, estenosis vaginal, sequedad y dispareunia.
- *Piel*: dermatitis crónica, telangiectasias, fibrosis y úlcera crónica.

Toxicidad digestiva y su manejo

La irradiación abdominal ocasiona, de forma aguda, alteraciones a nivel de la mucosa, las vellosidades y las arterias y arteriolas, que producen la sintomatología propia de la enteritis aguda, que se manifiesta en sintomatología de náuseas, vómitos, flatulencia, dolor cólico abdominal y diarrea acuosa.

Ante una paciente con diarrea, se debe proceder a una valoración inicial, que consistirá en una historia clínica encaminada a la valoración del hábito intestinal previo, si existen síntomas asociados como moco, sangre o pus, y el impacto sobre la calidad de vida de la paciente.

Una serie de pruebas analíticas que incluyan función renal y electrolitos y radiografía simple en bipedestación, ayudarán a realizar el diagnóstico diferencial con otras situaciones patológicas.

El primer manejo del paciente con enteritis rádica debería encaminarse hacia los cuidados dietéticos, como restringir alimentos como vegetales crudos, disminuir la ingesta de comida prefabricada, pasteles y bollos industriales, alimentos fritos y ricos en grasas, embutidos y frutos secos y bebidas estimulantes como el té y el café.

Se debe implementar el consumo de alimentos y productos bajos en residuos, favorecer la utilización de frutas como plátano y manzana, patata cocida y puré de patata, vegetales cocidos como zanahorias y espinacas. Comer pescado y carne blanca cocida, al horno o a la parrilla. Recomendar la abundante ingestión de agua o bebidas no carbonatadas o con pocas burbujas. Aconsejar la ingestión de yogures y productos lácteos fermentados.

En casos especialmente graves de enteritis rádica, deberá recurrirse a dietas parcial o totalmente digeridas, que en caso de persistencia obligarían a establecer una pauta de nutrición parenteral.

En caso de que los cuidados dietéticos no sean suficientes para controlar la sintomatología, proponemos la utilización de preparados probióticos como Ultralevura® liofilizada, que en muchas ocasiones controla la diarrea, y de anti-diarreicos como la loperamida y la colestiramina. Los análogos de la somatostatina podrían aportar cierto beneficio, según algunos autores, aunque esta indicación no está aprobada.

Las enzimas digestivas pueden mejorar la flatulencia asociada a la enteritis. La hioscina y los opioides pueden paliar los dolores intensos.

Solo un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan enteritis crónica, considerando algunos autores que solo el 1 % de los pacientes que reciben radioterapia pélvica a dosis de 45-50 Gy la desarrollan, y que este porcentaje aumenta al 5 % cuando la dosis recibida por el intestino es superior a 70 Gy.

Los cuidados con antidiarreicos, dietas bajas en residuos, grasas y lactosa serían adecuados para controlar la diarrea y la esteatorrea. En casos graves, sería adecuada la inclusión de dietas predigeridas y complementos nutricionales para la malabsorción. En situaciones de no mejoría se recomienda el uso de colestiramina y enzimas pancreáticas.

Si la clínica no remite, deberían utilizarse corticosteroides por vía general.

Toxicidad rectal y su manejo

Los corticosteroides en enema, enemas de sucralfato, mesalazina local o ácido hialurónico tópico son algunos de los tratamientos que pueden mejorar la inflamación rectal secundaria al tratamiento. Deben mantenerse un mínimo de 2 semanas. Ninguna molécula ha demostrado su utilidad en la prevención de la proctitis rádica crónica, aunque se ha preconizado el uso de mesalazina oral o tópica, sin encontrar ninguna evidencia clínica sobre su beneficio. Si la rectorragia es el síntoma predominante en la proctitis, se indica el uso de ácido aminocaproico como hemostático. Se recomienda minimizar las manipulaciones en el recto (biopsias), por el alto riesgo de complicaciones como úlceras y fístulas en pacientes irradiados.

Toxicidad urinaria y su manejo

La disuria es uno de los síntomas presentados con mayor frecuencia. Debe descartarse la existencia de un proceso infeccioso asociado. El alivio de la sintomatología disúrica puede hacerse con fenazopiridina o añadir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), aunque su eficacia clínica no está probada. Los espasmos vesicales se tratan con antiespasmódicos urológicos, como tolterodina, oxibutinina o flavoxato (19). También estaría indicado el uso de antiespasmódicos generales como la hioscina.

La orgoteína intravesical está indicada para la prevención y el tratamiento de la cistitis rádica.

La cistitis actínica crónica debe manejarse con extremo cuidado por su gravedad e influencia en la calidad de vida de los enfermos. En caso de hematuria macroscópica, valorar el ingreso hospitalario si se constata repercusión hemodinámica.

Sonda vesical de tres vías para el lavado vesical con suero fisiológico y ácido aminocaproico intravenoso durante 16 horas, y posteriormente pasar a terapia oral.

Valorar la cistoscopia para la extracción de coágulos y la terapia específica como la electrocoagulación.

En caso de cistitis crónica no hemorrágica no hay tratamiento específico, pero para aliviar el dolor y la urgencia miccional se recomiendan instilaciones de ácido hialurónico intravesical. La incontinencia urinaria constituye una complicación extraordinaria en pacientes sometidas a radioterapia pélvica; no obstante, este problema es de una gran importancia en el contexto de pacientes portadoras de tumores ginecológicos. Medidas generales como la disminución de la ingesta de líquidos, tener un fácil acceso al baño y tratamientos de base de la cistitis o el espasmo vesical pueden contribuir a minimizar los efectos. Los ejercicios del suelo pélvico pueden mejorar la competencia del esfínter.

Toxicidad genital y su manejo

La mucositis vaginal (20) es con frecuencia leve, siendo recomendable una buena higiene para evitar la sobreinfección, si esta estuviera presente (más habitual en las pacientes con tumor activo), y antisépticos tópicos como la povidona yodada o la bencidamina. Se ha propuesto la utilización de ácido hialurónico tópico intravaginal como protector y cicatrizante de la mucosa vaginal.

La estenosis vaginal secundaria a la radioterapia constituye un importante problema para las pacientes y el personal sanitario, debiendo recomendarse el uso de tampones o dilatadores de goma para evitar adherencias vaginales que impidan las relaciones sexuales o la exploración ginecológica; en pacientes que mantienen relaciones sexuales podría omitirse la utilización de los dilatadores.

La utilización de cremas tópicas como lubricantes al agua o cremas de estrógenos, estas últimas en debate, facilita la adhesión de las pacientes al uso de los dilatadores (21).

SEGUIMIENTO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El cáncer de endometrio es una patología que presenta un índice de recidivas en estadios precoces que está por debajo del 14 % en la mayoría de los estudios (22).

La recidiva a distancia es la más frecuente en las pacientes con cáncer de endometrio que han recibido radioterapia pélvica. En el estudio de Mourice (23) con 90 pacientes, el índice de recidivas fue del 8 %, localizada a distancia en el 70 % de los casos.

La citología vaginal rutinaria, en ausencia de enfermedad visible, es una técnica diagnóstica ineficaz en la detección de recidivas confinadas a la vagina (24).

Recomendaciones para el seguimiento

– *Pacientes de bajo riesgo:*

- Historia clínica y exploración pélvica semestral o anual.
- Recomendable seguimiento de 3 años.

– *Pacientes de alto riesgo:*

- Historia clínica y exploración pélvica cada 3 a 6 meses, durante 3 años y semestral hasta los 5 años.

Se recomienda informar a las pacientes de la posible sintomatología asociada a recidiva, para que establezcan contacto con su médico.

En la actualidad no existe suficiente evidencia científica para el uso rutinario de citología, radiografía de tórax, TC, ecografía abdominal, niveles de CA 125 o TEP para detectar recidivas asintomáticas y mejorar la supervivencia de estas pacientes. Futuros estudios con mayor número de pacientes, estratificados por grupos pronósticos, podrían mejorar el rendimiento de estas pruebas y modificar estos esquemas de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, et al. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III; 2003.
2. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1984; 63: 825-32.
3. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176: 603-6.
4. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz FJ. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000; 78: 67-70.
5. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, Babar SA, Singh N, Jeyarajah AR, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2813-21.
6. Kim SH, Choi BI, Han JK, Kim HD, Lee HP, Kang SB, et al. Preoperative staging of uterine carcinoma: Comparison of CT and MR in 99 patients. *J Comput Asist Tomog.* 1993; 17: 633-40.
7. Greer BE, Koh WJ, Figge DC, Russell AH, Cain JM, Tamimi HK. Gynecologic radiotherapy fields defined by intra-operative measurements. *Gynecol Oncol.* 1990; 38: 421-4.
8. Zunino S, Rosato O, Lucino S, Jauregui E, Rossi L, Venencia D. Anatomic study of the pelvis in carcinoma of the uterine cervix as related to the box technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44: 53-9.
9. McAlpine J, Schlaerth JB, Lim P, Chen D, Eisenkop SM, Spirtos NM. Radiation fields in gynecologic oncology (Correlation of soft tissue (surgical) to radiologic landmarks). *Gynecol Oncol.* 2004; 92: 25-30.
10. Bonin SR, Lanciano RM, Corn BW, Hogan WM, Hartz WH, Hanks GE. Bony landmarks are not an adequate substitute for lymphangiography in defining pelvic lymph node location for the treatment of cervical cancer with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 34: 167-72.
11. Pendlebury SC, Cahill S, Crandon AJ, Bull CA. Role of bipedal lymphangiogram in radiation treatment planning for cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27: 959-62.
12. Finlay MH, Ackerman I, Tirona RG, Hamilton P, Barbera L, Thomas G. Use of CT simulation for treatment of cervical cancer to assess the adequacy of lymph node coverage of conventional pelvic fields based on bony landmarks. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2006; 64: 205-9.
13. Chao KSC, Lin BS. Lymphangiogram assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54: 1147-52.
14. Keys HM. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004; 92: 744-51.
15. Rose P. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1992; 24: 229-33.

16. Corn B. Endometrial cancer with para aortic adenopathy: Patterns of failure and opportunities for cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 24: 223-7.
17. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editores). *Cáncer: Principios y práctica de oncología.* 5ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997; p. 2705-806.
18. Flay LD, Matthews JH. The effects of radiotherapy and surgery on the sexual function of women treated for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31: 399-404.
19. Grigsby PW, Russell A, Bruner D, Eifel P, Koh WJ, Spanos W, et al. Late injury of cancer therapy on female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31: 1281-99.
20. Norelle LJ, Philip AMJ. Palliative care and pain management. En: Berek JS, Hacker NF (editores). *Practical gynecologic oncology.* 4ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005; p. 835-62.
21. Oncology Nursing Society. Latest evidence to treat mucositis. *ONS News.* 2005; 20: 1-16.
22. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000; 20: 1977-84.
23. Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, Pautier P, Haie-Meder C, Lhomme C, et al. Value and cost evaluation of routine follow up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J C.* 2001; 37: 985-90.
24. Cooper AL, Dornfeld-Finke JM, Banks HW, Davey DD, Modesitt SC. Is cytologic screening and effective method of surveillance to detect vaginal recurrence of uterine cancer? *Obstet Gynaecol.* 2006; 107: 71-6.

CÁNCER DE VULVA Y VAGINA



S. Córdoba Largo¹, H. González Suárez², I. Rodríguez Rodríguez³

Servicio de Oncología Radioterápica

¹*Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid*

²*Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*

³*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

CÁNCER DE VULVA

Introducción

El carcinoma de vulva es una neoplasia rara, con una incidencia del 2-3 % por cada 100.000 mujeres; la edad media de presentación es de 65-70 años. El 90 % corresponde a carcinomas epidermoides. Los factores de riesgo para desarrollar la neoplasia son: hábito tabáquico, infección por el virus del papiloma humano 16-18-31 de alto riesgo y liquen escleroso vulvar (1). Los factores pronósticos más importantes son la afectación ganglionar regional y el estadio. La profundidad de la invasión del tumor primario está directamente relacionada con la probabilidad de afectación ganglionar regional (2) (Tabla 1). La afectación ganglionar regional es el factor pronóstico más importante y se relaciona directamente con la supervivencia (3) (Tabla 2). La supervivencia a 5 años y 10 años varía dependiendo del estadio (Tabla 3).

Tabla 1. Relación entre la invasión del tumor primario y la afectación ganglionar regional	
Profundidad de la invasión	Porcentaje de afectación ganglionar
≤ 1 mm	~ 0 %
1,1-3 mm	7-8 %
>3 mm	26-34 %

Tabla 2. Influencia de la afectación ganglionar regional en la supervivencia	
Estatus ganglionar	Supervivencia a 5 años
Negativo	70-93 %
Positivo	25-41 %

Tabla 3. Supervivencia de acuerdo con el estadio		
Estadio	Supervivencia global a 5 años	Supervivencia global a 10 años
I	93 %	87 %
II	79 %	69 %
III	53 %	46 %
IV	29 %	16 %

Drenaje linfático

Los vasos linfáticos drenan los labios hacia la zona del monte de Venus, desde allí a las cadenas inguinales superficiales, a las profundas o femorales y finalmente a los ganglios pélvicos, principalmente iliacos externos y obturadores, y posteriormente a los aórticos. Globalmente, la tasa de afectación ganglionar regional en el cáncer de vulva es del 30-35 %. Si existe afectación inguinal, la posibilidad de afectación ganglionar pélvica es del 20-30 % (4).

Los labios drenan un 95 % en los ganglios ipsilaterales y solo un 5 % contralateralmente. Clítoris, horquilla, uretra y periné, en sus zonas centrales, drenan directamente de manera bilateral. Si existe afectación inguinal ipsilateral de más de 2 ganglios, la posibilidad de afectación contralateral es del 30 % (si es a menos de 2 ganglios, la posibilidad es del 5 %).

Diagnóstico

Clínicamente, en la mayoría de los casos se aprecia una masa vulvar, entre el 60-80 % de los casos se localiza en los labios mayores; la afectación del clítoris puede verse en el 5 al 15 % de las pacientes y en un 10 % puede ser multifocal. Se recomienda realizar una biopsia mediante *punch* para alcanzar en profundidad el tejido graso subcutáneo; dicha biopsia puede ser incisional o escisional (nivel de evidencia 1C). Siempre se debe realizar una exploración cervicovaginal y una colposcopia si procede. La exploración de las regiones inguinofemorales bilaterales es fundamental; así, en el caso de ser positiva se recomienda realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF). En el caso de no afectación inguinal clínica se utilizan estudios como la ecografía inguinal o la tomografía computarizada (TC) abdómino-pélvica, con el objetivo de detectar ganglios patológicos o no accesibles a la exploración clínica. Para el estudio de la posible afectación a distancia, la radiografía de tórax se incluye dentro del estudio preoperatorio y se complementará con una TC de tórax si hay sospecha de metástasis pulmonares. Otros estudios opcionales son la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada por emisión de positrones (TEP-TC).

Estadificación TNM de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO)

En la Tabla 4 se muestra la estadificación TNM de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (5,6).

Tabla 4. Estadificación	
Estadio FIGO	Descripción de los hallazgos
FIGO I	Tumor limitado a vulva o vulva y perineo sin metástasis ganglionares
IA	Lesiones ≤ 2 cm con invasión estromal ≤ 1,0 mm (2)
IB	Lesiones > 2 cm o con invasión estromal > 1,0 mm (2)
FIGO II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios negativos
FIGO III	Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios inguinofemorales positivos
IIIA	(I) Con 1 ganglio linfático metastásico (≥ 5 mm) (II) 1-2 ganglio(s) linfático(s) metastásico(s) (< 5 mm)
IIIB	(I) Con 2 o más ganglios linfáticos metastásicos (≥ 5 mm) (II) 3 o más ganglios linfáticos metastásicos (< 5 mm)
IIIC	Con ganglios positivos con extensión extracapsular
FIGO IV	Tumor que invade otras estructuras regionales (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o a distancia

(continúa en la página siguiente)

Tabla 4. Estadificación			
IVA	Tumor invade cualquiera de las siguientes: (I) Mucosa de uretra superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo a hueso pélvico (II) Ganglios inguino-femorales fijados o ulcerados		
IVB	Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos		
FIGO	T	N	M
Estadio I	T1-T2	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
Estadio III	T1-T3	N1-N3	M0
Estadio IIIA	T1-T3	N1	M0
Estadio IIIB	T1-T3	N2	M0
Estadio IIIC	T1-T3	N3	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVA	Cualquier T	N4	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1
Tumor primario (T)			
TX	No se puede evaluar el tumor primario		
T1	Lesiones ≤ 2 cm de diámetro, localizadas en vulva o periné y con invasión estromal ≤ 0,1 cm		
T2	Lesiones > 2 cm de diámetro o de cualquier tamaño con invasión estromal > 0,1 cm, localizadas en vulva o periné		
T3	Lesiones de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 distal de uretra, 1/3 distal de vagina, afectación anal)		
T4	Tumores de infiltren alguna de estas estructuras: 2/3 proximales de uretra, 2/3 proximales de vagina, mucosa vesical, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico		
Ganglios linfáticos regionales (N)			
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos < 0,5 cm o metástasis en un ganglio linfático ≥ 0,5 cm		
N2	Metástasis en 3 o más ganglios linfáticos < 0,5 cm o metástasis en 2 o más ganglios linfáticos ≥ 0,5 cm		
N3	Metástasis en ganglio/s linfático/s con extensión extracapsular		
N4	Ganglios linfáticos inguino-femorales fijados o ulcerados		
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis		
M1	Metástasis a distancia (incluyendo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos)		

Tratamiento

Cirugía

La cirugía es el tratamiento local y regional de primera elección en el cáncer de vulva invasivo.

La base del tratamiento quirúrgico actual es la resección local radical, conservando los genitales externos no afectados, considerada una *alternativa* a la vulvectomía radical (7). Esto implica la exéresis lesional con un margen

macroscópico de al menos 15-20 mm y escisión en profundidad hasta la fascia inferior del diafragma urogenital, la fascia profunda del muslo o el periostio del pubis. La cirugía debe garantizar márgenes de seguridad suficientemente amplios (margen quirúrgico microscópico óptimo considerado entre 8 y 10 mm). Márgenes < 8 mm en la pieza fijada, incrementa el riesgo de recurrencia.

Es obligado el abordaje quirúrgico de las áreas ganglionares de drenaje. Se recomienda la extirpación de al menos 6 ganglios en cada ingle, linfadenectomía inguinfemoral bilateral, aunque existe controversia respecto al pronóstico en función del número de ganglios extirpados (8). Las complicaciones postoperatorias más frecuentes son: linfedema en los miembros inferiores (47 %), linfoceles (40 %), dehiscencia de la cicatriz (38,3 %) y erisipela (29,1 %) (9). Teniendo en cuenta que solo en un tercio de los casos existe afectación ganglionar regional y la morbilidad asociada a la linfadenectomía, actualmente la tendencia es realizar biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) intraoperatoria en estadios precoces; utilizando como marcador el tecnecio-99 o coloide con tasas de detección de hasta el 100 % y un bajo índice de falsos negativos (entre el 2-8 %).

Actualmente, la BSGC está indicada en el cáncer de vulva unifocal, tumores < 4 cm y clínicamente sin evidencia de adenopatías inguinales (10,11). Un estudio prospectivo multicéntrico alemán (GROINSS-V), con 403 pacientes, demostró que tras BSGC negativa la linfadenectomía inguinal no disminuía la tasa de recurrencias ni afectaba a la supervivencia; por el contrario, la BSGC positiva debe ser seguida de linfadenectomía reglada. No está claro el significado de la micrometástasis focos > 0,2 a 2 mm (pN1mi) o células aisladas tumorales focos ≤ 0,2 mm (pN0) en la BSGC, de modo que actualmente se recomienda linfadenectomía reglada (12).

Debido a la alta morbilidad de la linfadenectomía, algunos autores recomiendan la irradiación de las áreas ganglionares; sin embargo, una reciente revisión (Revisión Cochrane, 2011) demuestra que la irradiación ganglionar se relaciona con menos morbilidad pero mayor índice de recurrencias y menor supervivencia (13).

Radioterapia

Tres escenarios clínicos: radioterapia radical (con/sin quimioterapia), radioterapia adyuvante y radioterapia preoperatoria (Tabla 5).

– *Radioterapia radical*. Indicaciones:

- Tumores irresecables.
- Tumores precoces centrales muy próximos a estructuras de la línea media.
- Tumores precoces en pacientes inoperables.

El tratamiento puede realizarse con radioterapia externa, con braquiterapia exclusiva en el caso de los tumores precoces, o con la combinación de ambas. Con intención radical, el tratamiento combinado de radioquimioterapia en el cáncer de vulva ha demostrado beneficio en el control locorregional. El estudio GOG 101, fase II, demostró hasta un 70 % de respuestas patológicas completas con radioterapia con técnica *split* y quimioterapia basada en cisplatino y 5-fluorouracilo (14). Más recientemente, el mismo grupo condujo el estudio GOG 205 (15), y demostró un 78 % de respuestas completas patológicas tras radioterapia (fraccionamiento estándar) y cisplatino semanal.

– *Radioterapia adyuvante*:

- *Lecho de vulvectomía*: los factores de riesgo relacionados con un incremento de la recaída locorregional tras vulvectomía son: márgenes quirúrgicos próximos (< 8 mm) o afectados, invasión linfovascular asociada o invasión en profundidad del tumor primario > 5 mm. No existen estudios aleatorizados en este contexto, pero las series retrospectivas son consistentes en estos tres criterios.
- *Irradiación ganglionar*: el beneficio de la radioterapia adyuvante parece demostrado en pacientes con afectación de 2 o más ganglios; puede considerarse en caso de afectación de un solo ganglio de gran tamaño o con afectación extracapsular, pero hay discusión respecto a la indicación en caso de un solo ganglio afectado sin EEC (16).
- El riesgo de *afectación pélvica* es muy bajo si no hay afectación inguinfemoral, por lo que en este caso no estaría indicado el tratamiento electivo con radioterapia.

– *Radioterapia preoperatoria*: tumores potencialmente resecables; se valorará la resecabilidad clínicamente y con ayuda de técnicas de imagen como la TC y/o la RM.

Técnica de irradiación

– *Simulación*: TC de simulación con contraste intravenoso, opcional contraste oral, que ofrece además una adecuada información de la profundidad de los ganglios inguinfemorales. Posición en decúbito supino. Inmovilización

Tabla 5. Volúmenes y dosis (tres escenarios)

Tratamiento radical		
GTVt tumoral	Tumor vulvar	
GTVn ganglionar	Adenopatías patológicas	
CTVt	GTVt + toda la vulva + 1,5-2 cm	
CTV1n	GTVn cadenas inguinofemorales y pélvicas (cadenas iliacas externas, internas) + 1 cm En el caso de sospecha o afectación de iliacos internos o externos, se deben incluir iliacos comunes	
CTV2n (boost)	GTVn + 1,5-2 cm	
PTV1	CTVt + CTVn + 10-15 mm	45-50 Gy (1,8-2 Gy/fracción)
PTV2	CTVt + 10-15 mm	16-20 Gy
PTV3	GTVn + 10-15 mm	16-20 Gy
Tratamiento postoperatorio		
CTVt	Lecho vulvectomía + 1,5-2 cm	
CTV1n	GTVn cadenas inguinofemorales y pélvicas (cadenas iliacas externas, internas) + 1 cm En el caso de sospecha o afectación de iliacos internos o externos, se deben incluir iliacos comunes	
CTV2n (boost)	GTVn + 1,5-2 cm	
Estadio precoz:		
R1 (< 5 mm): PTV2 CTVt + 10-15 mm		60 Gy en PTV2 60-66 Gy
R2: PTV2 CTVt + 10-15 mm		66 Gy en PTV2 66-70 Gy
Estados avanzados N+		
PTV1	CTVt + CTVn + 10-15 mm	50 Gy
Si R2: PTV2	CTVt + 10-15 mm	16-20 Gy
PTV3	GTVn + 10-15 mm	16-20 Gy
Tratamiento preoperatorio		
GTVt tumoral	Tumor vulvar	
GTVn ganglionar	Adenopatías patológicas	
CTVt	GTVt + toda la vulva + 1,5-2 cm	
CTVn	GTVn cadenas inguinofemorales y pélvicas (cadenas iliacas externas, internas) + 1 cm En el caso de sospecha o afectación de iliacos internos o externos, se deben incluir iliacos comunes	
PTV	CTVt + CTVn + 10-15 mm	45-50 Gy

CTV, volumen blanco clínico; GTV, volumen tumoral macroscópico; PTV, volumen blanco de planificación.

con colchón de vacío/cuna alfa opcional, vejiga con llenado controlado, marcas externas si hay lesión visible en la región vulvar/perineal o afectación vaginal/anal.

– Los volúmenes y dosis de irradiación varían dependiendo del tipo de radioterapia, radical o adyuvante, y de la indicación de tratamiento (Tabla 3).

Órganos de riesgo (17)

- Vejiga: V65 ≤ 50 %.
- Recto: V60 < 30 %.
- Intestino delgado: V45 < 195 ml.
- Cabezas femorales: V50 < 10 %.

Planificación-técnicas

Fotones de alta energía ≥ 6 MV. Para el PTV1 se utilizará radioterapia externa conformada tridimensional o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con fotones de alta energía; para el PTV2t dependiendo de la localización, la extensión y la respuesta se utilizarán fotones, electrones o braquiterapia. Si es necesario tras valorar la dosimetría, se puede agregar un bolo.

Braquiterapia

Indicaciones:

- Braquiterapia adyuvante: estadio precoz, márgenes quirúrgicos próximos o afectados.
- Sobreimpresión del tumor primario tras la radioterapia externa.
- Braquiterapia radical en lesiones pequeñas y sin afectación ganglionar.

Complicaciones

- *Agudas*: dermatitis de grado variable en la vulva, la región perianal y las ingles, vulvovaginitis (18). Diarrea y síntomas urinarios a partir de la segunda semana. La toxicidad hematológica está relacionada con la administración de quimioterapia, la dosis y el esquema utilizado.
- *Tardías*: dependiendo de la técnica, la dosis y el fraccionamiento, los efectos más frecuentes son: grados variables de atrofia de la piel, fibrosis y estenosis vaginal (19). La necrosis avascular de la cabeza femoral, así como el linfedema distal, son infrecuentes.

Seguimiento

Valoración clínica, respuesta y toxicidades tras haber finalizado la radioterapia externa \pm la quimioterapia; los estudios por imagen dependerán de los estudios valorados antes del tratamiento y de los hallazgos en la exploración física, los síntomas o los signos.

- Primero: a las 4-6 semanas.
- Segundo: hasta 2 años cada 3 o 4 meses.
- Tercero: 3 a 5 años: cada 6 meses.
- Cuarto: anualmente.

Algoritmo terapéutico (Figura 1)

Enfermedad limitada (estadios IA-IB-II). Tumores de menos de 4 cm de diámetro máximo y a más de 1,5 cm de las estructuras de la línea media.

CÁNCER DE VAGINA

Introducción

Representa el 1-2 % de los cánceres ginecológicos. El 70 % se dan en mujeres mayores de 60 años. El 75 % son metastásicos. Las células sobreexpresan poco Her-2, aunque su presencia implica peor pronóstico.

Factores de riesgo

Infección por el virus del papiloma humano (20). Alteraciones del sistema inmunitario. Promiscuidad sexual. Inicio prematuro de la actividad sexual. Fumadora habitual. Irradiación pélvica previa. Prurito vulvar crónico. Hábito tabáquico.

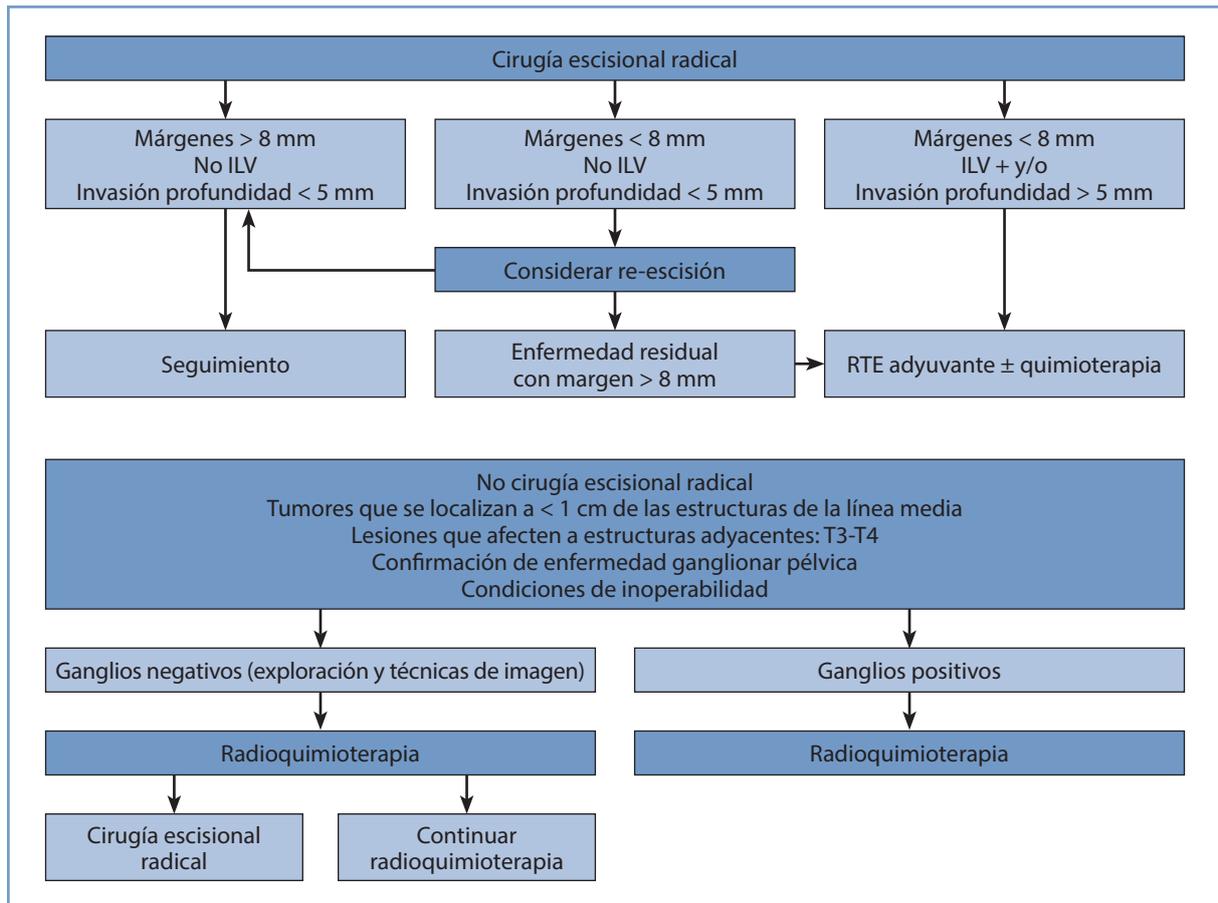


Figura 1. Algoritmo terapéutico del cáncer de vulva.

Tipos histológicos

- *Carcinoma de células escamosas* (85-90 %). Subtipo: verrugoso como variedad infrecuente (20).
- *Adenocarcinoma* (15-20 %). El de células claras en relación con la exposición a dietilestilbestrol.
- Otros: enfermedad de Paget, basocelular, sarcoma, melanoma.

Vías de drenaje ganglionar

- Dos tercios superiores: obturadores, iliacos internos, iliacos externos, iliacos comunes y presacros.
- Tercio inferior: ganglios inguinales y pélvicos.

Síntomas

El 14 % de las pacientes están asintomáticas. Las manifestaciones clínicas son: sangrado, prurito crónico, dispareunia y flujo vaginal. Dolor y/o alteraciones urinarias o digestivas en la enfermedad avanzada.

Localización de las lesiones

La pared posterior del tercio superior es la más frecuente; el 31 % en el tercio inferior; y el 52 % toda la vagina (20).

Diagnóstico

Examen clínico bajo anestesia. Cistoscopia y colonoscopia en caso de enfermedad avanzada. Hemograma con bioquímica. Radiografía de tórax.

Se pueden realizar estudios de imagen (TC, RM y TEP) para el diagnóstico de extensión y planificación del tratamiento.

Clasificación TNM de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*

- I. Tumor confinado a la vagina.
- II. Invasión de los tejidos paravaginales pero no de la pared pélvica.
- III. Afectación de la pared pélvica.
- IVa. Invasión de la mucosa vesical, rectal o invade más allá de la pelvis verdadera (la presencia de un edema bulloso no lo justifica).
- IVb. Metástasis a distancia.

Se excluye la neoplasia vaginal intraepitelial.

La presencia de tumor en la vulva o el cérvix impide considerar el tumor de la vagina como un primario (20).

Tratamiento

- *Radioterapia*: es el tratamiento más adecuado (21), incluye la externa, la endocavitaria y la intersticial.
- *Radioquimioterapia concomitante*: pocos estudios hay para valorar la eficacia de dicha combinación. Pueden extrapolarse los datos del cáncer de cérvix por poseer algunos rasgos comunes. No ha sido probado el valor del tratamiento neoadyuvante previo a la radioterapia.
- *Cirugía*: en casos muy específicos.
 - Neoplasia vaginal intraepitelial: escisión quirúrgica, vaporización por láser o aplicaciones tópicas de 5-fluorouracilo (20).

Estadios

- Estadio I. Cirugía en lesiones pequeñas y superficiales.
 - Braquiterapia con cilindro vaginal en lesiones de profundidad de 0,5 cm. Dosis 60-70 Gy (baja tasa de dosis, LDR) a toda la vagina y un *boost* de 20-30 Gy al tumor.
 - Lesiones más profundas. Cilindro vaginal más implante intersticial. Dosis de 60-65 Gy más 15-20 Gy a 0,5 cm del plano del implante intersticial. Dosis total 80-100 Gy.
 - En caso de alta tasa de dosis (HDR) 5-6 fracciones de 5-7 Gy a 0,5 cm de profundidad. DEQ 2 Gy 38-50 Gy. Radioterapia externa en tumores agresivos (2).
- Estadio II: Radioterapia externa. Dosis 45-50 Gy a la pelvis.
 - Braquiterapia intracavitaria e intersticial combinada entre sí y como sobreimpresión a la radioterapia externa. Dosis 45-55 Gy (LDR) prescrito a 0,5 cm del margen más profundo del tumor.
 - Si HDR, 3-4 fracciones de 5-7 Gy.
- Estadios III y IV: radioterapia externa. Dosis 60 Gy a la pelvis con protección central a los 40 Gy.
 - Braquiterapia intracavitaria e intersticial como sobreimpresión. Dosis 35-40 Gy (LDR).
 - Si HDR 2-3 fracciones de 5-7 Gy.
 - Si hay invasión parametrial profunda: braquiterapia intersticial 20-25 Gy.

En estadios avanzados puede asociarse cisplatino semanal con la radioterapia externa.

Técnicas de irradiación (Figura 2)

- *Radioterapia pélvica*. Volúmenes a irradiar:
 - Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV): tumor macroscópico + ganglios afectados.
 - Volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) 1: GTV + 1,5 cm de margen y toda la vagina y paracolpos.

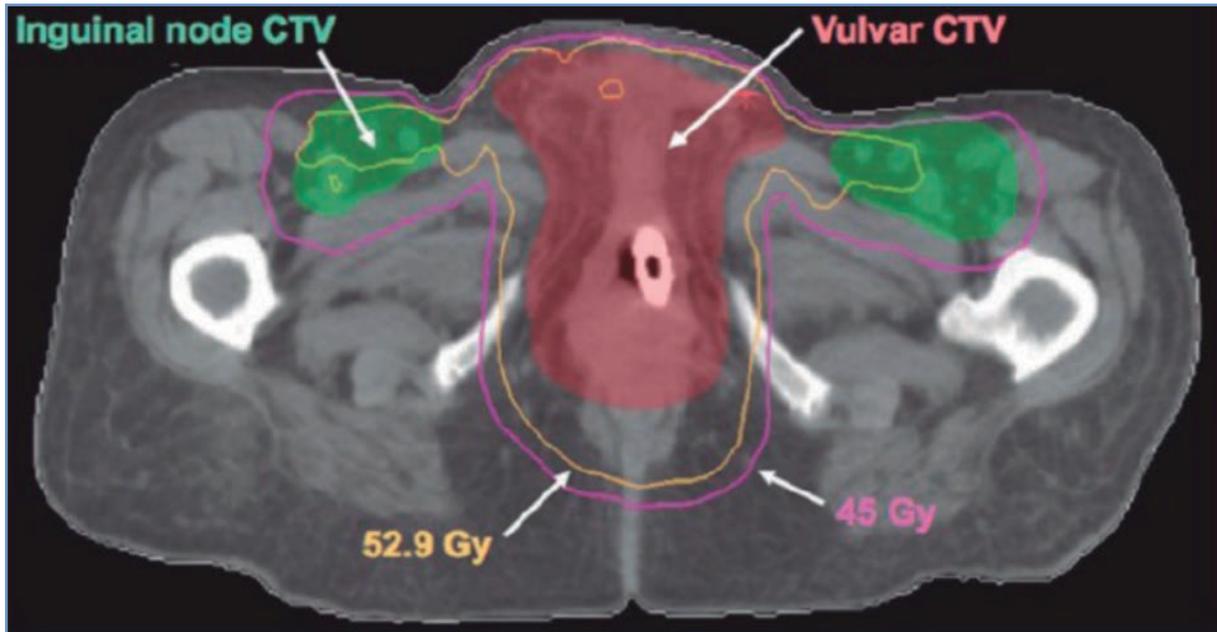


Figura 2. Delimitación de volúmenes de tratamiento.

- CTV2: ganglios profilácticos.
- Volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV) 1: CTV1 y CTV2 + margen de 1 cm.
- Braquiterapia:
 - Braquiterapia endocavitaria con cilindros vaginales. Canalizar el útero para cubrir fondos de saco vaginales en lesiones del tercio superior.
 - En lesiones voluminosas, braquiterapia intersticial.
 - Dosis > 98 Gy en la vagina distal aumenta la tasa de complicaciones. En la vagina superior es posible dosis > 140 Gy. DEQ 2 Gy a 2 cc de recto. Dosis total: 75 Gy y 85 Gy en la vejiga. No sobrepasar la dosis total de 80-85 Gy en la mucosa vaginal (hasta 100-120 Gy).

Resultados

En la Tabla 6 se muestran los resultados del tratamiento en cada uno de los estadios.

Tabla 6. Resultados del tratamiento por estadios		
Estadio	Control local (5 años)	Supervivencia (5 años)
I	80 %	75 %
II	70 %	60 %
III-IV	55 %	40 %
Global	70 %	60 %

Complicaciones y tratamiento de soporte

- *Agudas*: cistitis, tromboflebitis, disestesias, proctitis, vulvovaginitis y dermatitis inguinal (22).
- *Crónicas*: prolapso, cistitis e incontinencia urinaria, estenosis y necrosis vaginal, fístulas rectovaginales, vesicovaginales y vesicoperitoneales/cutáneas (22).

BIBLIOGRAFÍA

1. Madsen BS, Jensen HL, Van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina-population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer*. 2008; 122: 2827-34.
2. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Prognostic factors for groin node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva (a gynecologic oncology group study). *Gynecol Oncol*. 1993; 49: 279-83.
3. Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 60: 227-41.
4. Bajo Arenas JM, Lailla Vicens JM, Xercavins Montosa J. *Fundamentos de ginecología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
5. Meeting Report. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix and endometrium. *Gynecol Oncol*. 2009; 115: 325-8.
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105: 103-4.
7. Ansink A, Van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 (2): CD002036.
8. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. New York: Springer; 2002.
9. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguino-femoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13: 522-7.
10. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2000; 82: 295-9.
11. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 884-9.
12. Woelber L, Kock L, Giesecking F, Petersen C, Trillsch F, Choschzick M, et al. Clinical management of primary vulvar cancer. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 2315-21.
13. Van der Velden J, Fons G, Lawrie TA. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 (5): CD002224.
14. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the gynecologic oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42: 79-85.
15. Moore DH, Ali S, Koh WJ, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2011; 120: S2-133.
16. Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 1095-9.
17. QUANTEC Dose/Volume/Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76: S10-9.
18. Montana GS, Kamg S. Carcinoma of the vulva. En: Pérez CA, Brady LW (editores). *Principles and practice of radiation oncology*. 5.ª edición. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997; p. 1692-707.
19. Rusell A. Cancer of the vulva. En: Leibel S, Phillips TL (editores). *Textbook of radiation oncology*. 2.ª edición. Philadelphia: Saunders; 2004; p. 1177-97.
20. Cardenes H, Pérez CA. Vagina. En: Pérez CA, Brady LW (editores). *Principles and practice of radiation oncology*. 6.ª edición. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2008; p. 1708-34.
21. De Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A, Morice P, Pomel C, et al. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol*. 2007; 85: 362-70.
22. Eifel P, Berek JS, Tate Thippen J. Cáncer de cérvix, vagina y vulva. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editores). *Cáncer: principios y práctica de Oncología*. 7.ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007; p. 1295-397.



**TUMORES
PEDIÁTRICOS**



TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



M. D. Badal Iranzo

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*

INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales son los tumores sólidos más frecuentes en la infancia, ya que ocupan el segundo lugar tras las leucemias. Existen diferencias respecto a los tumores cerebrales del adulto, ya que en los niños predomina la localización infratentorial (excepto en el primer año de vida), son más frecuentes los tumores embrionarios primitivos y se asocian en ocasiones (4 %) a síndromes hereditarios o enfermedades genéticas: neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y 2 (NF2), síndrome de Li-Fraumeni, cáncer de células basales nevoides, *xeroderma pigmentosum* y síndrome de Turcot. Dada su gran heterogeneidad, nos referiremos únicamente a los más frecuentes.

DIAGNÓSTICO

- Anamnesis, exploración clínica y neurológica completa.
- Ecografía transfontanelar: aunque no es muy específica, puede utilizarse como primera técnica de imagen en neonatos y lactantes ante sintomatología inespecífica.
- Resonancia magnética (RM) cerebral (es más sensible que la tomografía computarizada [TC]). En tumores con tendencia a la diseminación se realizará una RM craneoespinal (meduloblastoma, ependimoma, germinales etc.). Tras la cirugía, el control debe efectuarse en < 72 horas.
- TC cerebral (superior en la detección de hemorragias y lesiones óseas).
- Citología del líquido cefalorraquídeo (LCR): se realiza al menos 15 días postcirugía para evitar interpretaciones erróneas, y solo en aquellos tumores con tendencia a la diseminación.
- Marcadores tumorales en sangre y LCR (alfa-fetoproteína, beta-HCG) en tumores secretores (tumores germinales).
- Evaluación endocrina, auditiva, oftalmológica, neurocognitiva y de calidad de vida, que servirán de estudios basales para su seguimiento posterior.

MEDULOBLASTOMA

Introducción

El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente en la infancia, constituye el 20-25 % de todos los tumores del sistema nervioso central (SNC). Tiene tendencia a diseminarse por el espacio subaracnoideo (presente en el 35 % de los pacientes al diagnóstico). En el 7-10 % pueden observarse M1 extraneurales, principalmente óseas (80 %) (1).

En el año 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció los siguientes subtipos histológicos: clásico, desmoplásico/nodular, con extensa nodulación, de células grandes y anaplásico. El estudio del cariotipo muestra alteraciones estructurales, siendo la más frecuente (40-50 %) la delección del brazo corto del cromosoma 17.

Clasificación y factores pronóstico

Para su estadificación se sigue utilizando la clasificación de Chang descrita en el año 1969:

- T1: tumor < 3 cm, limitado a la línea media, el techo del IV ventrículo o los hemisferios.
- T2: tumor > 3 cm y/u ocupación parcial del IV ventrículo.
- T3a: ocupación completa del IV ventrículo, extensión al acueducto de Silvio, el agujero de Magendie o el de Luschka.
- T3b: afectación del tronco cerebral, suelo del IV ventrículo.
- T4: afectación del III ventrículo, mesencéfalo, médula cervical alta.
- M0: ausencia de M1 hematógenas y subaracnoideas.
- M1: células tumorales en el LCR.
- M2: nódulo tumoral en el espacio subaracnoideo cerebeloso/cerebral.
- M3: nódulos tumorales en el espacio subaracnoideo espinal.
- M4: M1 fuera del SNC.

Son múltiples los factores pronóstico descritos en la literatura médica, unos están basados en criterios clínicos, y se consideran desfavorables el sexo masculino, la edad < 3 años, la afectación del tronco y/o suelo del IV ventrículo, la presencia de M1 en el SNC, los subtipos histológico de células grandes y anaplásico y un deficiente *performance status* tras cirugía, y otros son dependientes del tratamiento, de modo que se consideran desfavorables la presencia de resto tumoral > 1,5 cm, una dosis en la fosa posterior < 50 Gy, la demora en el inicio de la radioterapia > 28 días o la duración de esta más de 48 días (2).

Pero a efectos de estrategia terapéutica se estratifican en dos grandes grupos:

- *Riesgo estándar*: pacientes > 3 años con resección completa o resto ≤ 1,5 cm y ausencia de diseminación en el SNC.
- *Alto riesgo*: el resto.

Hoy se buscan además marcadores biológicos moleculares; en este sentido, se consideran desfavorables la expresión de la proteína ERBB2, la amplificación del MyCC, la aneuploidía, el índice proliferativo Ki-67 elevado y favorable la expresión TrkC, todo ello basado en los resultados de los protocolos PNET-III, HIT-91 (3).

Tratamiento

Meduloblastoma riesgo estándar

El tratamiento estándar es la extirpación quirúrgica lo más amplia posible, seguida de la irradiación del neuroeje a dosis bajas (23,4 Gy) con sobreimpresión en la fosa posterior (55,8 Gy) y quimioterapia posterior (esquemas con platino). Gracias a la contribución de esta última, se ha podido disminuir la dosis del neuroeje, respecto a los 36 Gy clásicos, con excelentes resultados (supervivencia global [SG] 70-79 %). A pesar de ello, la morbilidad es importante, con pérdidas del IQ de 4,3 puntos anuales, como muestra el *Children's Cancer Group Study* (4), por ello se siguen investigando diversas estrategias para lograr disminuirla.

Por una parte, se intenta reducir aún más la dosis del neuroeje (18 Gy), sobre todo en los menores de 5 años, y aunque las primeras experiencias no fueron buenas, el estudio del *Children's Oncology Group* ACNS0031 intenta conocer la respuesta. Otra estrategia es disminuir el volumen del *boost* al lecho tumoral exclusivamente; a este respecto, la experiencia de St. Jude (5) es muy positiva, con un porcentaje de fracaso en la fosa posterior del 4,9 %. Otro intento de mejora fue utilizar el hiperfraccionamiento, los resultados del HIT-SIOP PNET IV (6) no sugieren ventaja alguna, por lo que en el diseño del último protocolo no se utiliza.

El protocolo SIOP/PNET V, que se iniciará en breve, subdivide este grupo (meduloblastoma clásico y desmoplásico) en: bajo riesgo biológico y estándar, según tengan por inmunohistoquímica beta-catenina positiva o no, respectivamente. Así, en bajo riesgo beta-catenina positivo, tras la cirugía se realiza la irradiación del neuroeje (23,4 Gy) y *boost* sobre el lecho tumoral exclusivamente (54 Gy) a 1,8 Gy/s, seguido de quimioterapia (6 ciclos alternantes de cisplatino [CDDP] + vincristina [VCR] + lomustina [CCNU] y ciclofosfamida [CFM] + VCR). En riesgo estándar beta-catenina ne-

gativo se distribuye aleatoriamente a administrar la radioterapia de las mismas características con o sin carboplatino, y la quimioterapia posterior es similar pero algo más larga (8 ciclos).

Meduloblastoma de alto riesgo

No existe acuerdo sobre el protocolo de tratamiento más efectivo. El PNET-III ya demostró sus malos resultados si tras la cirugía se administraba una quimioterapia de inducción (CFM + carboplatino [CBDCA] + etopósido [VP-16] + VCR) y radioterapia a dosis clásicas (35 Gy en el neuroeje y 55,8 Gy en la fosa posterior \pm *boost* en M1 40-45 Gy) con supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG (5 años) del 35-44 %, poniendo de manifiesto la necesidad de un tratamiento más intensivo.

En este sentido, cabe destacar al grupo alemán (HIT-2000) que tras la cirugía realiza una quimioterapia de inducción (2 x CDDP + VCR y 2 x metotrexato [MTX] + VCR + CBDCA + VP-16 + MTX intraventricular) con radioterapia (hiperfraccionada): 40, 60 y 68 Gy en el neuroeje, la fosa posterior y el lecho, respectivamente (1 Gy/s, 2 v/d), con quimioterapia de mantenimiento (VCR + CCNU). Si alcanzaban la remisión completa megaterapia + TAMO, con cifras de SLE (3 años) del 68 %. El CCG 9931 (7) tras la cirugía realiza 5 ciclos alternantes (CDDP + CFM + VP-16 + VCR y CBDCA + VP-16) seguidos de radioterapia (hiperfraccionada): 40 y 72 Gy en el neuroeje y el lecho tumoral, respectivamente (1 Gy/s, 2 v/d), con SLE y SG (5 años): 43 % y 52 %, no influyendo la respuesta de la quimioterapia. St. Jude (8), tras la cirugía, realiza una radioterapia sobre el neuroeje 36-39 Gy y en la fosa posterior 55,8 Gy seguida de una quimioterapia intensiva con CFM + TAMO con SLE (5 años) del 70 %.

Excelentes resultados son los obtenidos en el Instituto de Tumores de Milán, que tras cirugía administraron quimioterapia de inducción (dosis altas de MTX + dosis altas de VP-16 + CBDCA + CFM + VCR) seguida de radioterapia hiperfraccionada acelerada (esquema HART): 31,2-39 Gy (1,3 Gy/s, 2 v/d) en el neuroeje y 59-60 Gy en la fosa posterior (1,5 Gy, 2 v/d) dependiendo si es menor o mayor de 10 años. SLE y SG (5 años) del 70-75 % (9).

Meduloblastoma en niños menores de 3 años

Es un grupo problemático con resultados escasos y secuelas importantes. En la década de 1990 se inició la estrategia de administrar una quimioterapia post-cirugía con el propósito de retrasar e incluso evitar la irradiación. A día de hoy, los estudios siguen esta misma línea y la radioterapia suele evitarse si existe remisión completa, de modo que únicamente se irradia ante la existencia de tumor residual o progresión, generalmente de forma local, salvo que exista diseminación.

Destacamos el estudio CCG 9921 (10) que tras cirugía administraron quimioterapia de inducción, 5 ciclos (CFM + VCR + VP-16 frente a ifosfamida [IFo] + CBDCA + VCR + VP-16) seguidos de 8 ciclos de mantenimiento (CBDCA + CFM + VCR + VP-16) irradiando únicamente si existe resto tumoral o progresión. La SLE y la SG (5 años) fueron del 32 % y del 43 %, respectivamente. El grupo alemán HIT-2000 (11) tras cirugía realizaron 3 ciclos de quimioterapia (VCR + MTX + CBDCA + VP-16 + MTX intraventricular), si alcanzaban la remisión completa y eran meduloblastomas desmoplásicos o con extensa nodulación consolidaban con 2 ciclos de quimioterapia, en otros subtipos consolidaban con radioterapia local desde 2006. Si restaba tumor, irradiaban con 24 Gy el neuroeje y con 54,6 Gy la fosa posterior en niños \geq 18 meses, seguido de 4 ciclos de quimioterapia de consolidación (CDDP + CCNU + VCR), destacando que el subtipo histológico es un factor pronóstico importante e independiente en este grupo de edad.

Tumor primitivo de origen neuroectodérmico supratentorial

Se considera el equivalente hemisférico del tumor primitivo de origen neuroectodérmico (PNET) de la fosa posterior o el meduloblastoma. Su tratamiento óptimo se desconoce, pero en general, y dado su carácter agresivo, se tratan como el meduloblastoma de alto riesgo, aunque los resultados obtenidos son menores, con SLE (5 años) $<$ 50 %.

Técnicas de irradiación

La TC de simulación debe incluir todo el cráneo y el raquis con cortes de 5 mm, aunque en la zona de la lámina cribiforme, la base del cráneo y la unión craneocervical se recomienda de 2-3 mm. Se deben emplear las técnicas

de inmovilización de acuerdo con las prácticas habituales de los servicios (colchón de vacío, máscaras termoestables etc.).

Volumen

- *Neuroeje*: el volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) abarca el cerebro, la médula espinal y el saco tecal. En el volumen craneal hay que prestar atención a la protección facial: debe distar al menos 5 mm por debajo de la lámina cribiforme y del borde anterior de la columna cervical y 1 cm de la base del cráneo (Figura 1). El campo craneal se extiende inferiormente para abarcar el máximo de columna cervical y proteger así el tiroides. El CTV de la columna dorsolumbar incluye todo el raquis hasta el borde inferior de S2 o 1 cm por debajo del saco tecal en la RM, lateralmente debe cubrir la foramina intervertebral. Se añade 1 cm lateral (volumen blanco de planificación, *planning target volume*, PTV).
- *Fosa posterior*: el CTV incluye superiormente el tentorio, inferiormente la tabla externa a nivel del agujero magno con un margen de seguridad de 1 cm, posteriormente la tabla interna craneal y lateralmente las meninges cerebelosas, anteriormente 1,5 cm por delante del lecho tumoral, suele coincidir detrás de los clinoides posteriores (Figura 2).

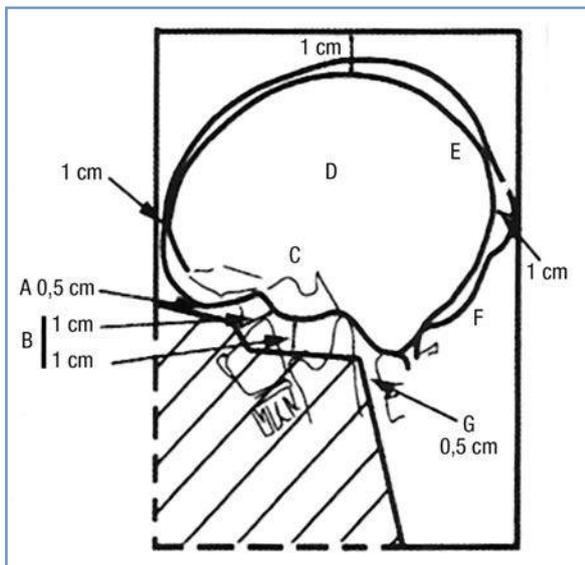


Figura 1. Volumen de irradiación del neuroeje.

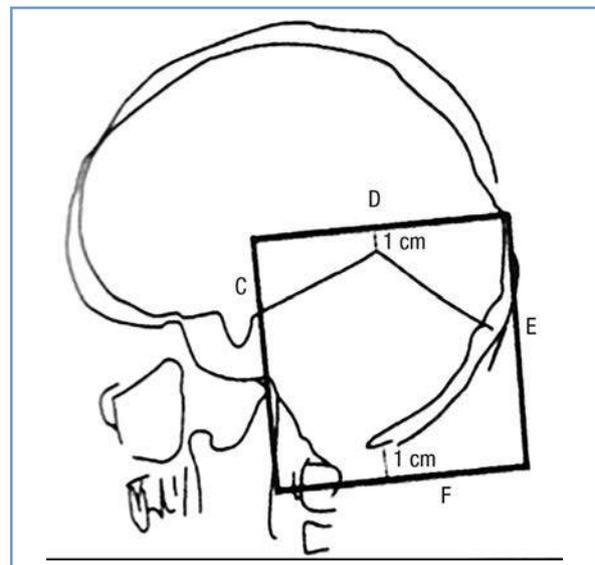


Figura 2. Volumen de irradiación de la fosa posterior.

- *Lecho tumoral*: el volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV) incluye el lecho postoperatorio y/o el resto tumoral, al CTV se le añaden 1-2 cm de margen y al PTV entre 3-5 mm.
- *Órganos de riesgo*: tanto para la planificación tridimensional como para la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se debe delinear el cerebro supratentorial (cerebro menos el volumen de la fosa posterior), la fosa posterior, ambas cócleas, los lóbulos temporales y los hipocampos, los cristalinos, el quiasma óptico, el tiroides y la hipófisis.

Técnicas

- *Radioterapia tridimensional conformada*. Para irradiación del cráneo: 2 campos laterales conformados. Debe tenerse en cuenta la corrección de divergencias con el giro del colimador y la mesa en las zonas colindantes del campo craneal-raquis superior y variarlas a lo largo del tratamiento (diaria o semanalmente). El raquis se trata mediante 1 o 2 campos directos posteriores; si fuera necesario más de uno, debe dejarse un *gap* o separación entre ellos, que también debe desplazarse diaria o semanalmente (sistema de bandas deslizantes) para evitar posibles puntos fríos o calientes.
- *IMRT/IMAT/tomoterapia helicoidal*. El empleo de estas técnicas está cada vez más extendido. Su diferencia con la técnica convencional tridimensional es una mayor conformación al PTV con una reducción de dosis a los órganos de riesgo como corazón, esófago, tiroides, excepto en los riñones y el pulmón, que es algo mayor (12-14). Algu-

nos restringen su uso al *boost* en la fosa posterior o el lecho tumoral, observando una dosis menor en los lóbulos temporales y la cóclea, sin recidivas marginales (15). La principal desventaja inherente a la propia técnica es el mayor volumen irradiado con dosis bajas y su incremento de riesgo teórico de tumores secundarios a largo plazo.

– *Protones*. Su ventaja frente a las otras técnicas es que el volumen irradiado con dosis bajas es menor, pero la falta de disponibilidad en nuestro país hace difícil su utilización.

Dosis y ritmo

– *Dosis*:

- Neuroeje: 23,4 Gy (ritmo estándar) y 31-39 Gy (hiperfraccionada).
- Fosa posterior: 54-55,8 Gy (ritmo estándar) y 59-60 Gy (hiperfraccionada).
- Lecho tumoral: 54-55,8 Gy (ritmo estándar) y 68-72 Gy (hiperfraccionada).

– *Ritmo*:

- 1,8 Gy/s, 5 v/semana (estándar).
- 1-1,3 Gy/s, 2 v/día (neuroeje, hiperfraccionada).
- 1-1,5 Gy/s, 2 v/día (fosa posterior, hiperfraccionada).

Algoritmo de tratamiento

En la Figura 3 se muestra el algoritmo del tratamiento del meduloblastoma.

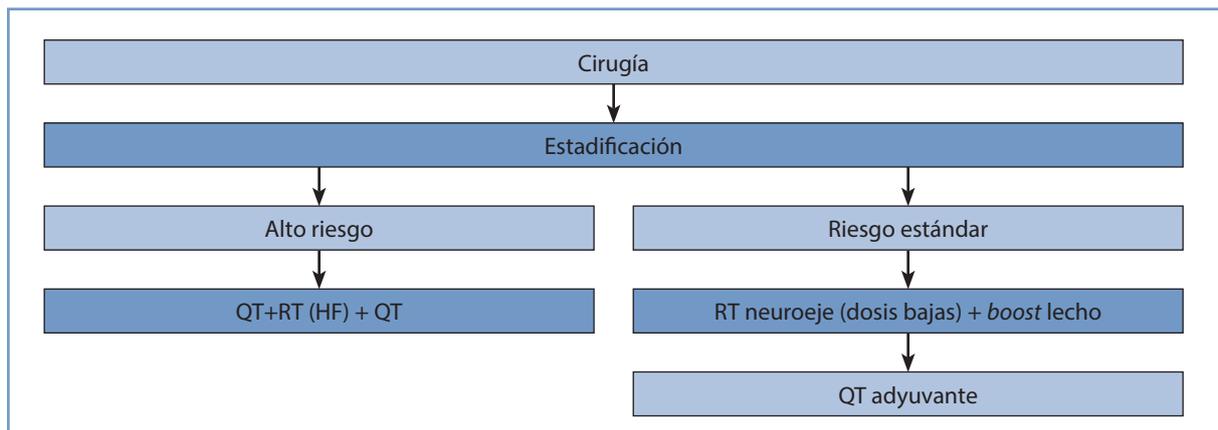


Figura 3. Algoritmo de tratamiento del meduloblastoma. HF, hiperfraccionado; QT, quimioterapia; RT, radioterapia.

GLIOMAS

Bajo esta denominación se incluyen todos los tumores de la célula de la glía, es decir, astrocitomas, oligodendrogliomas y gliomas mixtos. Representan el 35 % de todos los tumores cerebrales. Se clasifican, al igual que los adultos, en bajo grado (I-II) y alto grado (III-IV).

Gliomas de bajo grado

Los astrocitomas representan el 70 % de los gliomas. En estos se incluyen el astrocitoma pilocítico juvenil (grado I), preferentemente situado en las vías ópticas-cerebelo, y el astrocitoma difuso (grado II), que a su vez se diferencia en fibrilar, protoplásmico y gemistocítico. Su etiología es desconocida, pero existen factores de riesgo, como la predisposición familiar, las radiaciones ionizantes y síndromes hereditarios como la NF-1 o el síndrome de Li-Fraumeni. Estudios moleculares recientes han observado alteraciones genómicas en el gen BRAF que induce al crecimiento a través de la proteína-cinasa (MAPK) en astrocitomas pilocíticos o mutaciones en los genes TSC1 y TSC2, identificando posibles nuevos *targets* moleculares.

Factores pronóstico

Su comportamiento es muy diverso, aunque generalmente es indolente. Los factores relacionados con una evolución más desfavorable son: edad < 5 años, localización en las vías ópticas o profunda (tálamo), histología no pilocítica, ausencia de NF-1 y resección quirúrgica incompleta, esta última es el factor de mayor impacto en la supervivencia (16).

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento de elección. Si la resección es completa, el porcentaje de supervivencia es > 90 % (17,18) y no requiere ningún otro tipo de tratamiento.

En los casos de resección subtotal, hoy la actitud es muy conservadora, indicando observación, salvo que exista indicación de tratamiento, bien por sintomatología o por progresión. En estos casos, la quimioterapia es el tratamiento de elección en los niños < 8 años con el fin de retrasar o evitar la irradiación (el protocolo vigente es SIOP LGG-2004).

Entre los estudios, cabe destacar el fase III del *Children's Oncology Group* (COG) A9952 (19), recientemente completado, que compara entre CBDCA + VCR y 6-tioguanina + procarbina + lomustina + VCR, mostrando ambos su eficacia, pero ligeramente superior en pacientes con NF-1 y el régimen con lomustina. El estudio ADVL0515 (20), por su parte, muestra la actividad independiente de la vinblastina (VLB), y el ACNS0223 examina la eficacia de administrar temozolomida junto a CBDCA + VCR. Diversos estudios fase I y II ensayan nuevos agentes biológicos como el bevacizumab, la lenalidomida o el everolimús (inhibidor mThor) (21,22).

La radioterapia se indica únicamente en aquellos pacientes \geq 8 años con enfermedad progresiva y/o sintomatología, o en aquellos en los que la quimioterapia ha fracasado.

Técnica de irradiación

La TC de simulación debe incluir todo el cráneo, con cortes de 1-3 mm. Se deben emplear las técnicas de inmovilización de acuerdo con las prácticas habituales de los Servicios (máscara termoestable convencional o reposicionable estereotáxica).

Volumen

El GTV comprende el tumor sólido-quístico visible/lecho quirúrgico en la TC o la RM (secuencias T2 o FLAIR). Es aconsejable realizar la fusión de imagen TC-RM para su delineación. Para el CTV se añade un margen de 0,5-1 cm al GTV y de 2-3 mm para el PTV (según el tipo de máscara). En la radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF) el margen es menor: GTV = CTV y se añaden 2-3 mm para el PTV.

Técnicas

Se deben utilizar técnicas de alta conformación para preservar el máximo de tejido nervioso posible, además de la tridimensional conformada habitual se recomienda sobre todo la radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF), la IMRT o incluso la utilización de protones.

En aquellos tumores de forma esférica, bordes bien definidos, < 5 cm y de difícil acceso a la cirugía también se ha utilizado la braquiterapia con semillas temporales de ^{125}I (23). Esta modalidad constituye una alternativa de tratamiento o bien puede utilizarse en combinación con las otras terapias referidas (incluida en el protocolo SIOP LGG-2004).

Dosis y ritmo

Dosis de 50-54 Gy (1,8 Gy/s, 5 v/semana).

Algoritmo de tratamiento

En la Figura 4 se muestra el algoritmo de tratamiento de los gliomas de bajo grado.

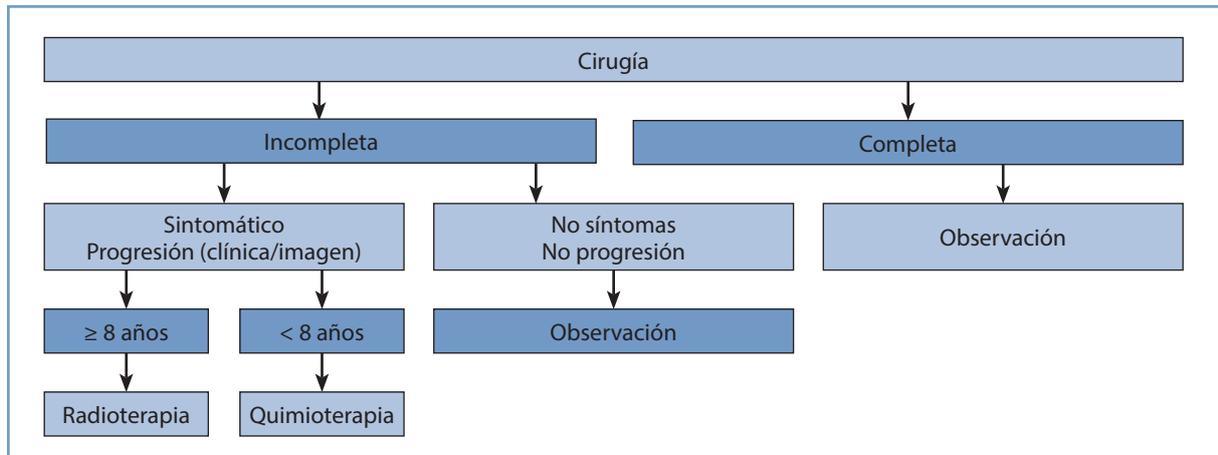


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de los gliomas de bajo grado.

Gliomas de alto grado

Son poco frecuentes en la infancia, ya que representan solo el 7 % de los tumores del SNC. Se clasifican (según la OMS) en grado III: astrocitoma anaplásico, y grado IV, glioblastoma multiforme. Algunos autores engloban en este grupo al tumor difuso de tronco. Existen diferencias moleculares entre los adultos y la población infantil, ya que en los niños se observa con mayor frecuencia la ganancia en el cromosoma 1q y es menos común la ganancia del 7q y la pérdida del 10q (24). Su comportamiento es agresivo y los resultados pobres, aunque algo mejores que en adultos, con cifras de SG (5 años) del 5-15 % en glioblastoma multiforme y del 20-40 % en astrocitoma anaplásico.

Factores pronóstico

Los más importantes son el grado histológico y la extensión de la cirugía, pero hoy se suman factores moleculares como son el efecto negativo en la supervivencia de la sobreexpresión o mutación de la p53 (25) y de la over-expresión de la MGMT (26).

Tratamiento

El tratamiento estándar incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia en todos los casos.

La cirugía debe ser lo más amplia posible, ya que es un factor influyente en la supervivencia, como se demostró en los estudios anteriores CCG-945 y HIT-GBM (27,28).

Respecto a la quimioterapia, el esquema óptimo todavía se desconoce. El estudio fase III CCG-943 ya demostró la ventaja de asociar pCV (CCNU + VCR + prednisona) a la cirugía y radioterapia, obteniendo una SLE (5 años) del 46 % frente al 18 % y una SG del 43 % frente al 17 %. El estudio CCG-945 (27) lo comparó con "8 drogas en 1", pero sin observar diferencias, e incluso los resultados fueron algo menores. En esta última década, la administración de temozolomida (TMZ) concomitante y adyuvante a la radioterapia ha sido el esquema habitual; sin embargo, un estudio reciente del COG (26) no muestra beneficio alguno en la SLE y la SG comparada con el CCG-945. Tampoco son eficaces los estudios con regímenes mieloablativos (29). En este sentido, es interesante la experiencia reciente del protocolo HIT-GBM-C (30) que, tras la cirugía administra quimioterapia (PEV: CDDP + etopósido + VCR) durante la primera semana de radioterapia, seguida de VCR semanal y quimioterapia (PEI: CDDP + etopósido + ifosfamida) durante la última semana radioterapia, prosiguiendo con 4 ciclos adyuvantes de PEI y ácido valproico. La SLE (5 años) obtenida fue del 63 % en aquellos con cirugía completa, frente al 17 % del grupo histórico.

Ante los pobres resultados, hoy se ensayan nuevas dianas terapéuticas como el valproato, ya aludido anteriormente (preventivo de convulsiones), que potencia el efecto antiangiogénico de la VCR, disminuye la resistencia al CBDCA

y actúa como sensibilizador con la radioterapia (31), o el radiosensibilizante olaparib (inhibidor PARP) (32). Actualmente, se ha puesto en marcha el primer protocolo internacional fase II (SIOP-E + Canadá + Australia) que distribuye aleatoriamente entre TMZ concomitante y adyuvante a la radioterapia y asociada a bevacizumab (antiangiogénico) administrado de manera concomitante y adyuvante.

Técnica de irradiación

La TC de simulación debe incluir todo el cráneo, con cortes de 3-5 mm. Se deben emplear las técnicas de inmovilización de acuerdo con las prácticas habituales de los Servicios (colchón de vacío, máscara termoestable convencional, etc.).

Volumen

El GTV lo constituye el tumor residual (captante en T1) junto con el lecho quirúrgico en la TC o la RM (secuencias T2 o FLAIR) y la extensión tumoral previa. Para el CTV se añade un margen de 2 cm al GTV y de 3-5 mm para el PTV (según el tipo de máscara). Es aconsejable realizar la fusión de imagen TC-RM y/o de las imágenes TEP-TC (si se dispone de ellas), para su correcta delineación y conocimiento de las zonas más activas del tumor (zonas susceptibles de individualizar un incremento de dosis).

Técnicas

La técnica estándar más ampliamente utilizada es la tridimensional conformada, pero también pueden actualmente emplearse otras como la IMRT.

Dosis y ritmo

- Dosis de 54-59,4 Gy (1,8 Gy/s, 5 v/semana).
- Dosis menores: < 6 años.
 - Dosis mayores: resto tumoral y en > 6 años.

Algoritmo de tratamiento

En la Figura 5 se muestra el algoritmo de tratamiento de los gliomas de alto grado.

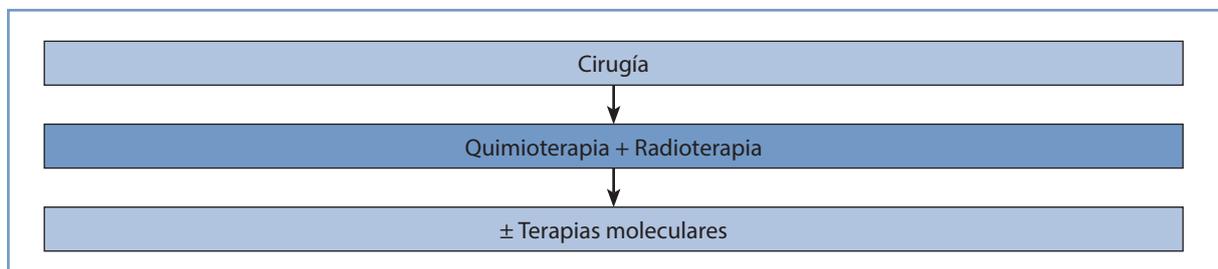


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de los gliomas de alto grado.

TUMOR DIFUSO DE TRONCO

Introducción

Los tumores difusos del tronco representan el 60-80 % de los tumores en esta localización. Su origen es la protuberancia, pero suelen afectar de manera difusa al tronco. La mayoría son astrocitomas II-IV. Existe poca información sobre las alteraciones genéticas, dado que la biopsia no es necesaria para el diagnóstico; no obstante, se han observado mutaciones en la p53 y over-expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El factor pronóstico más reconocido es la presencia de clínica neurológica y el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.

Tratamiento

La cirugía tiene un papel muy limitado, ya que la biopsia puede entrañar morbilidad y únicamente se puede resear si existe un componente exofítico.

La radioterapia ha sido y es el tratamiento estándar; no obstante, aunque tienen unas tasas de respuesta del 70 %, estas no son duraderas y las cifras de SG (2 años) son < 10 %. Los estudios aleatorizados (33) con radioterapia hiperfraccionada y escalada de dosis (66-70,2, 72-75,6 y 78 Gy) o hipofraccionada (45 Gy a 3 Gy/s) no han sido efectivos (34).

La quimioterapia también se ha mostrado ineficaz. Estudios recientes (35-37) han demostrado la falta de efectividad de la temozolomida concomitante y adyuvante a la irradiación; tampoco la adición de altas dosis de tamoxifeno ha mejorado la supervivencia (38).

Hoy se investigan nuevas dianas terapéuticas, y existen diversos estudios fase I y II con fármacos como nimotuzumab, tipifarnib o vandetanib, aunque sin demasiado éxito. Algo más esperanzado es el gefitinib (inhibidor del EGFR), que ha conseguido aumentar ligeramente la SG (2 años) al 19 %, frente al 3 % con otros esquemas (39).

Técnicas de irradiación

La TC de simulación se realizará según lo comentado para los gliomas de alto grado.

- *Volumen:* el GTV lo constituye el tumor sobre la imagen fusionada en la RM en secuencias T2 o FLAIR, para el CTV se añade un margen de 0,5-1 cm y para el PTV otros 3-5 mm (según el tipo de máscara).
- *Técnicas:* la más habitual es la tridimensional conformada, pero pueden emplearse otras como la IMRT, etc.
- *Dosis y ritmo:* 54 Gy (1,8 Gy/s, 5 v/semana).

Algoritmo de tratamiento

En la Figura 6 se muestra el algoritmo de tratamiento del tumor difuso de tronco.

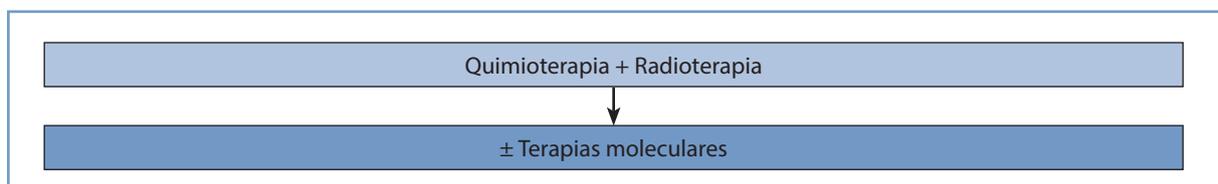


Figura 6. Algoritmo de tratamiento del tumor difuso de tronco.

EPENDIMOMA

Introducción

Representa el 6-12 % de los tumores cerebrales. El 90 % son intracraneales, situándose el 60 % en la fosa posterior y, con menor frecuencia, en el canal medular. En el año 2007, la OMS los clasificó en tres grados: I-II (diferen-

ciados), III (anaplásicos), y en seis subtipos: subependimoma, mixopapilar (grado I), celular, papilar, células claras y tancítico (grado II). La afectación leptomenígea al diagnóstico es del 7 %. La alteración genética más frecuente es la monosomía del cromosoma 22 (30 %), otras anomalías descritas incluyen la ganancia 1q y pérdidas 6q, 9 y 13 (40).

Factores pronóstico

Se han descrito como factores desfavorables la edad < 3 años, la localización infratentorial y la histología anaplásica, aunque no todos los especialistas están de acuerdo. Actualmente, el grado de radicalidad quirúrgica es el factor más importante y unánimemente aceptado (41). Hoy se estudian factores moleculares que puedan tipificar mejor el riesgo, así el Ki-67 > 20, la ganancia 1q25, la expresión hTERT, la pérdida RAC2 se relacionan con peores resultados.

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento principal, por lo que se debe intentar que sea radical, aunque esto solo es posible en el 40-60 % de los casos. Dada su importancia, si existe resto tumoral se debe valorar siempre un *second look* bien inmediato o tras la quimioterapia (42).

La radioterapia ha sido y es el tratamiento adyuvante estándar, a pesar de no existir estudios aleatorizados y estar basada su utilización en estudios retrospectivos históricos. Sin embargo, su indicación en los pacientes con resección completa tumoral sigue suscitando controversias (43,44). El protocolo del COG fase III ACNS0831 en los casos OMS-II, supratentoriales y con cirugía completa, únicamente realizan observación.

La quimioterapia tiene un papel más limitado que en otros tumores, los esquemas con platino son los más eficaces. Se utiliza en pacientes con resto tumoral tras cirugía para intentar disminuir el tumor y facilitar el *second look*, en niños < 3 años para retrasar la radioterapia, aunque en este tumor se han observado peores resultados (44) y la tendencia actual es a tratar a partir de los 12 meses de edad (protocolo SIOP) y también, aunque en menor medida, como mantenimiento.

Los resultados actuales muestran una SLE del 40-70 % y una SG (5 años) entre el 65-85 %.

Técnicas de irradiación

La TC de simulación se realiza de forma similar a lo referido en los gliomas de bajo grado.

- *Volumen*. El GTV lo constituye el lecho tumoral ± resto tumoral fusionado en la RM (secuencias T2 o FLAIR). El CTV se obtiene al añadir 0,5-1 cm (preferiblemente 5 mm) al GTV, y para el PTV 3-5 mm (según el tipo de máscara). En caso de administrar la dosis máxima, a los 54 Gy debe realizarse una reducción final de volumen en el sentido GTV = CTV. Solo en caso de diseminación se realizará la irradiación del neuroeje.
- *Técnicas*. Se utilizarán técnicas de alta conformación: tridimensional conformada, IMRT, RTEF y protones.
- *Dosis y ritmo*. Lecho/resto: 54-59,5 Gy, 1,8 Gy/s, 5 v/semana (en < 18 meses 54 Gy).

Algoritmo de tratamiento

En la Figura 7 se muestra el algoritmo de tratamiento del ependimoma.

TUMORES GERMINALES

Introducción

Son poco frecuentes en Occidente (0,5 %). Representan un grupo heterogéneo de tumores, ya que proceden de una misma célula pluripotencial, que en su transformación maligna da lugar al germinoma por un lado, por diferenciación somática al carcinoma embrionario y teratoma, y por diferenciación extraembrionaria al coriocarcinoma y tumor *yolk sac*. Otra característica es la producción de marcadores específicos, que pueden elevarse en el suero y en el LCR: alfa-fetoproteína (*yolk sac*), beta-HCG (coriocarcinoma, algún germinoma), y no son secretores el teratoma

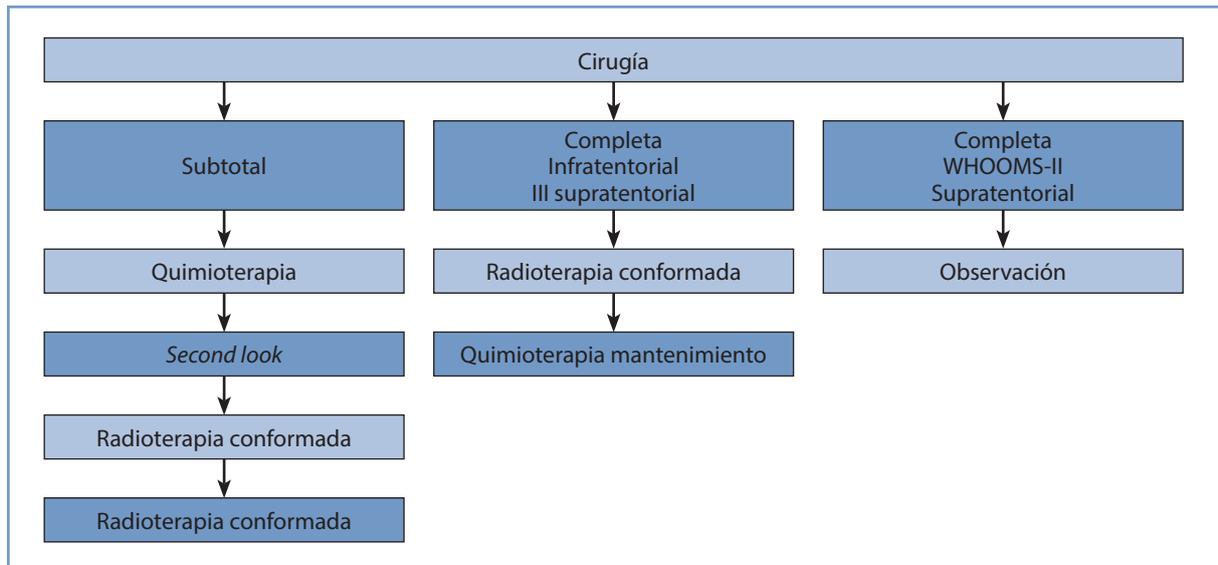


Figura 7. Algoritmo de tratamiento del ependimoma.

y el carcinoma embrionario. Habitualmente se localizan en la línea media, el 70 % en la región supraselar y pineal, pudiendo ser bifocales en el 5-10 % de los pacientes. Se han descrito anomalías cromosómicas como pérdida de 1p y 16p, delección 1p36 y amplificación del N-myc, C-myc.

Factores pronóstico

El pronóstico principal depende del subtipo histológico, siendo peor en los tumores no germinomatosos. Otros factores desfavorables son: la presencia de diseminación en el SNC, cifras de alfa-fetoproteína > 1.000 ng/ml y edad < 6 años (SIOP-96).

Tratamiento

Se dividen en dos grandes grupos a este efecto: germinoma y tumores no germinoma.

Germinoma

Aunque históricamente se trataban con radioterapia exclusiva por su gran radiosensibilidad, hoy se aboga por el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia para disminuir su morbilidad.

En este sentido, cabe destacar la experiencia del grupo francés *French Paediatric Oncology Society* (SFOP) que obtuvo una SLE del 83 % con 4 ciclos alternantes de CBDCA + VP-16 + CFM y radioterapia local (40 Gy), observando que la localización principal de las recidivas fue ventricular (46). El grupo japonés también muestra una SLE del 90 % con 4 ciclos de CBDCA + VP-16 ± ifosfamida, seguida de radioterapia ventricular (24 Gy) y *boost* local si no se alcanza la remisión completa.

El protocolo actual de la SIOP CCG-II iniciado en junio de 2011 contempla 4 ciclos alternantes: CBDCA + VP-16/Ifos + VP-16). Si hay remisión completa: radioterapia ventricular junto al lecho tumoral primario (24 Gy), y si hay remisión parcial añadir *boost* en el lecho (40 Gy).

Tumores no germinomas

La cirugía solo es de elección como primer tratamiento, si el tumor está muy localizado y tiene aspecto de teratoma maduro. En general, se inicia con la quimioterapia de inducción, y si existe remisión completa y es > 6 años se concluye con radioterapia local (54 Gy). Si hay remisión parcial se intenta la resección quirúrgica (si es posible) y posterior irradiación local si > 6 años. Solo si existe diseminación se trata el neuroeje.

Técnicas de irradiación

Volumen

- *Volumen ventricular + lecho*: el GTV lo constituye el sistema ventricular (III, IV y laterales) junto con el lecho tumoral primario en el momento de la radioterapia. Para el CTV se añaden 5 mm al GTV y para el PTV otros 5 mm.
- *Volumen lecho tumoral primario*: el GTV incluye el tumor inicial previo a la quimioterapia y cualquier resto post-quimioterapia o postcirugía. Para el CTV se añaden 5 mm en la localización pineal o supraselar, o 1 cm en el tálamo o los ganglios basales, y para el PTV otros 5 mm.
- *Volumen neuroeje*: similar a lo descrito en el meduloblastoma.

Técnicas

La radioterapia tridimensional conformada es la técnica más convencional, siendo cada vez más utilizadas otras, como la IMRT, tanto para el volumen ventricular como para el lecho, ya que disminuyen el tejido cerebral irradiado (47,48).

Dosis y ritmo

- *Germinoma*:
 - Radioterapia ventricular y neuroeje: 24 Gy (1,6 Gy/s, 5 v/s).
 - Radioterapia lecho (si no RC) o M1: 40 Gy (total) (1,6 Gy/s, 5 v/s).
- *No germinoma*:
 - Radioterapia lecho: 54 Gy (total) (1,8 Gy/s, 5 v/s).
 - Radioterapia neuroeje: 30 Gy (1,6 Gy/s, 5 v/s).

Algoritmo de tratamiento

En la Figura 8 se muestra el algoritmo de tratamiento de los tumores germinales.

SEGUIMIENTO

Debe estar encaminado tanto a la detección de recidivas, como de posibles secuelas. Se debe realizar una exploración física y neurológica completa. Como prueba de imagen, llevar a cabo una RM craneal o craneoespinal (según el tipo de tumor) cada 3-4 meses el primer año, cada 6 meses hasta completar los 3 años y posteriormente anualmente. En tumores secretores, realizar su determinación en suero.

Para el cribado de secuelas: evaluación neurocognitiva y de la calidad de vida mediante los tests apropiados, además de los exámenes oftalmológico, auditivo y endocrino que se requieran según los tratamientos efectuados.

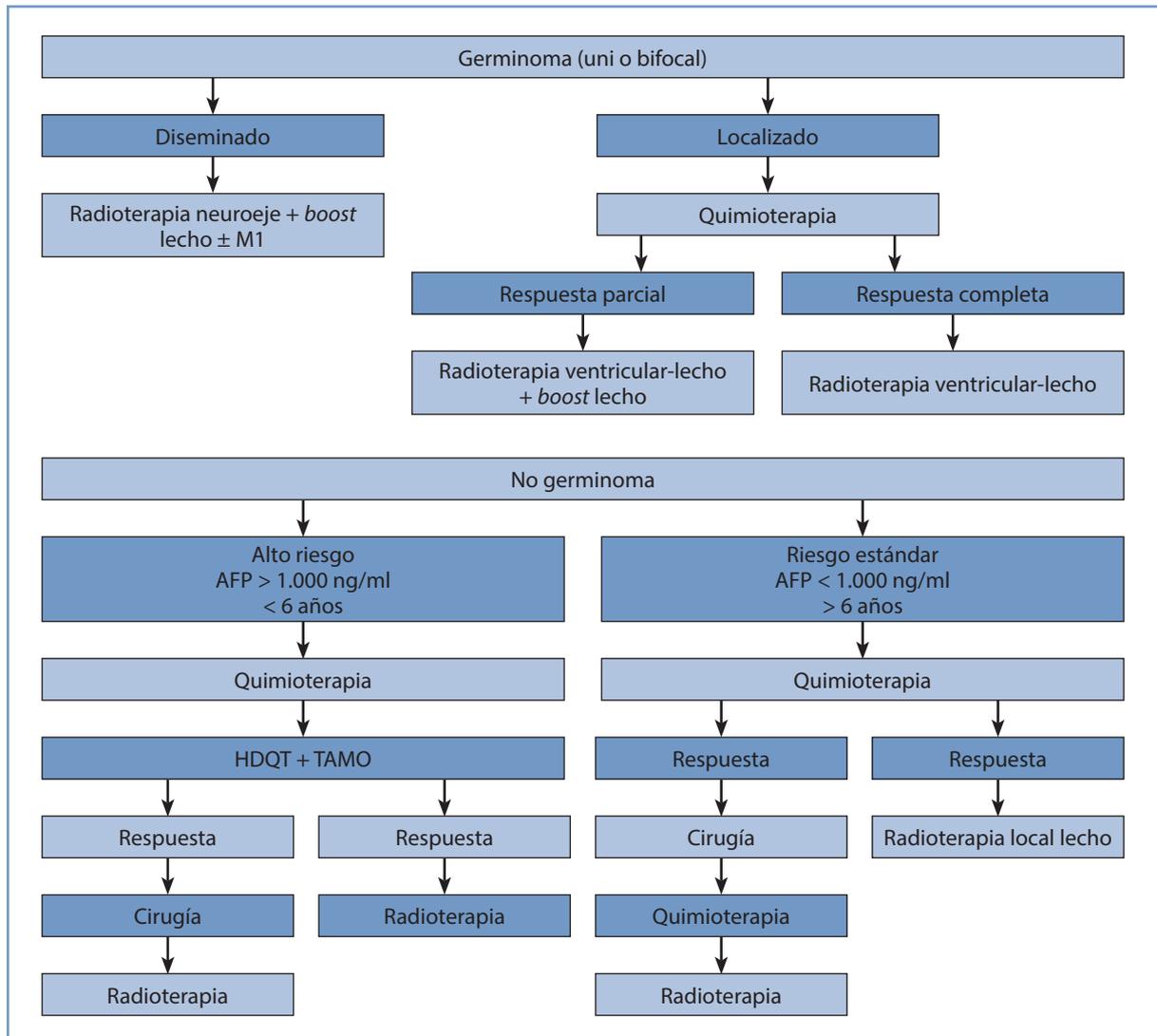


Figura 8. Algoritmo de tratamiento de los tumores germinales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazloom A, Zangeneh AH, Paulino AC. Prognostic factors after extraneural metastasis of medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2010; 78: 72-8.
2. Rieken S, Mohr A, Habermehl D, Welzel T, Lindel K, Witt O, et al. Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2011; 81: 7-13.
3. Rutkowski SA. Prognosis relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: Results of patients treated in a prospective multicentre trial HIT-91. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 2651-7.
4. Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3470-6.
5. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, Wallace D, Chintagumpala MM, Woo SY, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4Gy) followed by conformal posterior fossa (36Gy9 and primary site irradiation (55.8Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: 782-7.
6. Lannering BS. HIT-SIOP PNET IV. A randomized multicentre study of hyperfractionated (HFRT) versus standard radiotherapy (STRT) in children with standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2010; 12: 5.
7. Allen J, Donahue B, Mehta M, Miller DC, Rorke LB, Jakacki R, et al. A phase II study of preradiotherapy chemotherapy followed by hyperfractionated radiotherapy for newly diagnosed high-risk medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: A report from the children's oncology group (CCG 9931). *Int J Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 1006-11.
8. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, et al. Risk adapted craniospinal radiotherapy followed by high dose chemotherapy and stem cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma: Long term results from prospective multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 813-20.
9. Gandola L, Massimo M, Cefalo G, Solero C, Spreafico F, Pecori E, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 566-71.

10. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: A report from the children's cancer group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7621-30.
11. Von Bueren AO, Von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, et al. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: Results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol.* 2011; 13: 669-79.
12. Lee YK, Brooks CJ, Bedford JL, Warrington AP, Saran FH. Development and evaluation of multiple isocentric volumetric modulated arc therapy technique for craniospinal axis radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 1006-12.
13. Beltran C, Gray J, Merchant T. Intensity-modulated arc therapy for pediatric posterior fossa tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 299-304.
14. Paulino AC, Mazloom A, Teh BS, South M, Okcu MF, Su J, et al. Local control after craniospinal irradiation, intensity-modulated radiotherapy *boost*, and chemotherapy in childhood medulloblastoma. *Cancer.* 2011; 117: 635-41.
15. Polkinghorn WR, Dunkel IJ, Souweidane MM, Khakoo Y, Lyden DC, Gilheeny SW, et al. Disease control and ototoxicity using intensity-modulated radiation therapy tumor-bed *boost* for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 5-20.
16. Oh KS, Hung J, Robertson PL, Garton HJ, Muraszko KM, Sandler HM, et al. Outcomes of multidisciplinary management in pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 481-8.
17. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, Sposto R, Burger PC, Yates AJ, et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: A prospective multi-institutional study from the children's oncology group. *Neurosurgery.* 2011; 68: 1548-55.
18. Pollack IF. Multidisciplinary management of childhood brain tumors: A review of outcomes, recent advances, and challenges. *J Neurosurg Pediatrics.* 2011; 8: 135-48.
19. Ater J, Holmes E, Zhou T, et al. Results of COG protocol A9952: a randomized phase III study of two chemotherapy regimens for incompletely resected low-grade glioma in young children. *Neuro Oncol.* 2008; 10: 451-2.
20. Lafay-Cousin L, Holm S, Qaddoumi I, Nicolin G, Bartels U, Tabori U, et al. Weekly vinblastine in pediatric low-grade glioma patients with carboplatin allergic reaction. *Cancer.* 2005; 103: 2636-42.
21. Warren KE, Goldman S, Pollack IF, Fangusaro J, Schaiquevich P, Stewart CF, et al. Phase I trial of lenalidomide in pediatric patients with recurrent, refractory or progressive primary CNS tumors: Pediatric Brain Consortium study PBTC-018. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 324-9.
22. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *New Engl J Med.* 2010; 363: 1801-11.
23. Korinthenberg R, Neuburger D, Trippel M, Ostertag C, Nikkha G. Long-term results of brachytherapy with temporary iodine-125 seeds in children with low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79: 1131-8.
24. Paugh BS, Qu C, Jones C, Liu Z, Adamowicz-Brice M, Zhang J, et al. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3061-8.
25. Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, Burnham J, Holmes EJ, Hamilton RL, et al. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *N Engl J Med.* 2002; 346: 420-7.
26. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, et al. Temozolamide in the treatment of high-grade gliomas in children: A report from the children's oncology group. *Neuro Oncol.* 2011; 13: 317-23.
27. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, Brant C, Li H, Yates AJ, et al. Current neurosurgical management and impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: A report of the children's cancer group trial N.º CCG-945. *J Neurosurg.* 1998; 89: 52-9.
28. Wolff JE, Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Urban C, Graf N, et al. Pre-radiation chemotherapy for pediatric with high-grade glioma. *Cancer.* 2002; 94: 264-71.
29. Massimino M, Cohen KJ, Finlay JL. Is there a role for myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue in the management of childhood high-grade astrocytomas? *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54: 641-3.
30. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: Results of the HIT-GBM-C Protocol. *Cancer.* 2010; 116: 705-12.
31. Felix FH, Trompieri NM, de Araujo OL, da Trindade KM, Fontenele JB. Potential role for valproate in the treatment of high-risk brain tumors of childhood—results from a retrospective observational cohort study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 28: 556-70.
32. Van Vuurden DG, Hulleman E, Meijer OL, Wedekind LE, Kool M, Witt H, et al. PARP inhibition sensitizes childhood high-grade glioma, medulloblastoma and ependymoma to radiation. *Oncotarget.* 2011; 2: 984-96.
33. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, Douglass EC, Fontanesi J, Cohen ME, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: Results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43: 959-64.
34. Negretti L, Bouchireb K, Levy-Piedbois C, Habrand JL, Dhermain F, Kalifa C, et al. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of diffuse intrinsic glioma in children: A single institution's experience. *J Neurooncol.* 2011; 104: 773-7.
35. Jalali R, Raut N, Arora B, Gupta T, Dutta D, Munshi A, et al. Prospective evaluation of radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolamide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 113-8.
36. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, Holmes EJ, Lavey RS, Bouffet E, et al. Temozolamide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: A report from the children's oncology group. *Neurooncology.* 2011; 13: 410-6.
37. Chassot A, Canale S, Varlet P, Puget S, Roujeau T, Negretti L, et al. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolamide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2012; 106: 399-407.
38. Michalski A, Bouffet E, Taylor RE, Hargrave D, Walker D, Picton S, et al. The addition of high-dose tamoxifen to standard radiotherapy does not improve the survival of patients with diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2010; 100: 81-8.
39. Pollack IF, Stewart CF, Kocak M, Poussaint TY, Broniscer A, Banerjee A, et al. A phase II study of gefitinib and irradiation in children with newly diagnosed brainstem gliomas: A report from the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Neuro Oncol.* 2011; 13: 290-7.
40. Chan MD, McMullen KP. Multidisciplinary management of intracranial ependymoma. *Curr Probl Cancer.* 2012; 36: 6-19.
41. Pejavar S, Polley MY, Rosenberg-Wohl S, Chennupati S, Prados MD, Berger MS, et al. Pediatric intracranial ependymoma: The roles of surgery, radiation and chemotherapy. *J Neurooncol.* 2012; 106: 367-75.

42. Massimino M, Solero CL, Garrè ML, Biassoni V, Cama A, Genitori L, et al. Second-look surgery for ependymoma: The Italian experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2011; 8: 246-50.
43. Little AS, Sheean T, Manoharan R, Darbar A, Teo C. The management of completely resected childhood intracranial ependymoma: The argument for observation only. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25: 281-4.
44. Venkatramani R, Dhall G, Patel M, Grimm J, Hawkins C, McComb G, et al. Supratentorial ependymoma: To observe or to treat following gross total resection? *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 58: 380-3.
45. Koshy M, Rich S, Merchant TE, Mahmood U, Regine WF, Kwok Y. Post-operative radiation improves survival in children younger than 3 years with intracranial ependymoma. *J Neurooncol.* 2011; 105: 583-90.
46. Alapetite C, Brisse H, Patte C, Raquin MA, Gaboriaud G, Carrie C, et al. Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: The SFOP experience. *Neuro Oncol.* 2010; 12: 1318-25.
47. Chen MJ, Santos Ada S, Sakuraba RK, Lopes CP, Gonçalves VD, Weltman E, et al. Intensity-modulated and 3D-conformal radiotherapy for whole-ventricular irradiation as compared with conventional whole-brain irradiation in the management of localized central nervous system germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 608-14.
48. Sakanaka K, Mizowaki T, Hiraoka M. Dosimetric advantage of intensity-modulated radiotherapy for whole ventricles in the treatment of localized intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 273-80.

SARCOMA DE EWING



J. Giralt López de Sagredo
*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital General de la Vall d'Hebron. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo más frecuente después del osteosarcoma. A pesar de que su mayor incidencia es en la segunda década de la vida, un 20-30 % de los casos se diagnostican en la primera década. Afecta a ambos sexos, aunque con una incidencia ligeramente superior en el varón.

El principal síntoma es el dolor, que se puede acompañar de parestesias o de una masa palpable. En un 74 % de los casos se diagnostica en estadio localizado. Generalmente metastatiza en los pulmones (10 %) y otros huesos (10 %). Los principales huesos afectados son: pelvis (26 %), fémur (20 %), pared torácica (16 %) y tibia (10 %). Se recomienda que para el diagnóstico se realice una biopsia incisional. La familia del sarcoma de Ewing incluye: sarcoma de Ewing del hueso, sarcoma extraóseo, tumor de Askin y tumor neuroectodérmico primitivo. Macroscópicamente se observa destrucción cortical, reacción perióstica y extensión a partes blandas. Sus características histológicas son células pequeñas y redondas con una relación núcleo/citoplasma alta, y que marcan para CD99. La traslocación entre los cromosomas 11 y 22, t(11;22)(q24;q12) está presente en el 85 % de los tumores y es patognomónica.

CLASIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

La estadificación incluye: radiografías de todos los huesos sospechosos, resonancia magnética (RM) del hueso afectado y de las articulaciones, biopsia incisional, tomografía computarizada (TC) torácica, biopsia y aspirado de médula ósea, gammagrafía ósea y tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC).

Son factores de mal pronóstico: enfermedad metastásica al diagnóstico, tamaño del tumor > 8 cm o > 100 ml, mala respuesta histológica tras quimioterapia, mutación EWS-Fli-1, edad < 14 años y localización en la pelvis o regiones centrales.

TRATAMIENTO

El tratamiento del sarcoma de Ewing se basa en la combinación de quimioterapia de inducción, tratamientos locales y quimioterapia adyuvante. Esta estrategia multidisciplinaria permite obtener porcentajes de curación superiores al 50 %. El régimen de quimioterapia VACD, que consiste en la asociación de vincristina, actinomicina, ciclofosfamida y adriamicina, fue el primero en obtener largas supervivencias. El esquema alternante VACD-IE (ifosfamida, etopósido) demostró una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad al compararlo con VACD (54 % frente al 69 %) en el ensayo INT-0091, por lo que es el tratamiento estándar. En pacientes de alto riesgo o metastásicos, la quimioterapia intensiva con trasplante de células *stem cells* mejora los resultados y está siendo evaluada en ensayos clínicos.

Al considerar el tratamiento local, la evaluación multidisciplinaria es esencial. No hay estudios aleatorizados que comparen cirugía y radioterapia. En estudios retrospectivos parece que se obtiene mejor control local con cirugía, pero en estos estudios los pacientes tratados con radioterapia presentan peores factores pronósticos. El tratamiento local deberá ser individualizado y adaptado en función de la localización y el tamaño del tumor, las estructuras próximas al tumor, la edad y las preferencias individuales. El tratamiento quirúrgico implica resección en bloque con márgenes negativos y reconstrucción siempre que sea posible. Los márgenes de resección deben ser: hueso mínimo 1 cm, aunque es preferible 2-5 cm; fascia, periostio y septo > 2 mm; grasa, músculo y hueso medular > 5 mm. La cirugía se prefiere en niños pequeños. Las localizaciones más favorables para la resección son: clavícula, cuerpo de la escápula, isquion, pubis, costillas y los huesos de manos y pies.

La radioterapia puede ser un tratamiento radical en tumores inoperables o tras la progresión a quimioterapia. Se puede realizar de forma postoperatoria si se ha realizado cirugía marginal o intralesional, con márgenes positivos, en la enfermedad residual microscópica o con una escasa respuesta histológica. En la enfermedad diseminada está indicada en el tratamiento de las metástasis pulmonares y de la metástasis ósea única. En relación con el volumen de tratamiento, Donaldson y cols. realizaron un ensayo aleatorizado en que compararon la irradiación de todo el hueso con la irradiación del volumen afectado, con un margen de 2 cm. En ambos brazos la dosis total fue de 55,8 Gy a 1,8 Gy/día. No se observaron diferencias en el control local. Basarse en la RM para determinar el volumen de tratamiento es suficiente. También observaron que un control de calidad adecuado repercute significativamente en el control local.

Así pues, en el tratamiento radical definiremos dos volúmenes de tratamiento. El volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV) es el volumen inicial por RM incluyendo el hueso y partes blandas. El volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) 1 será GTV y un margen de 2 cm de alto y 1 cm de ancho. En el CTV2 se reduce el margen a 1 cm de alto y 0,5 cm de ancho. Para generar los volúmenes blanco de planificación (*planning target volume*, PTV) se añade un margen de 0,5-1 cm. En cavidades sin infiltración residual se puede utilizar el volumen postquimioterapia. En los tratamientos postoperatorios el volumen consistirá en el CTV1. Si hay derrame pleural hay que incluir toda la cavidad pleural.

La radioterapia hiperfraccionada no mejora el control local sobre la radioterapia convencional. La dosis recomendada es de 55-60 Gy en fraccionamiento estándar. En el tratamiento postoperatorio, la dosis oscila entre 45 y 55 Gy en función de los márgenes y la respuesta histológica. En metástasis pulmonares se administrará una dosis total de 14-18 Gy a ambos pulmones a fraccionamiento de 1,4-1,6 Gy.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dunst J, Schuck A. Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 465-70.
2. Lin C, Donaldson SS, Meza JL, Anderson JR, Lyden ER, Brown CK, et al. Effect of radiotherapy techniques (IMRT vs. 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803-a report from the children's oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: 1764-70.
3. Munier FL, Verwey J, Pica A, Balmer A, Zografos L, Abouzeid H, et al. New developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: From lens to normal tissue-sparing techniques. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008; 36: 78-89.

LINFOMA DE HODGKIN



I. Rodríguez Rodríguez, A. Escribano Uzcudun, A. Mañas Rueda

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario La Paz. Madrid*

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin pediátrico se cura en más del 90 % de los casos. Representa el 6 % de los cánceres en niños. Ocupa el tercer lugar tras leucemias y tumores del sistema nervioso central. Hay un ligero predominio del sexo masculino en niños menores de 15 años, siendo esta diferencia más llamativa en niños menores de 10 años, mientras que en adolescentes la incidencia es prácticamente igual en ambos sexos. Es raro el diagnóstico antes de los 5 años y, en estos casos, la relación es aproximadamente de 5:1. Hoy en día se intenta reducir la toxicidad producida por la quimioterapia y la radioterapia.

Siguiendo la clasificación de Rye también son algo diferentes los subtipos histológicos en función de la edad. El predominio linfocítico es más común en niños que en adultos, y la celularidad mixta es más frecuente en niños menores de 10 años.

DIAGNÓSTICO

- Historia clínica completa incluyendo síntomas sistémicos.
- Exploración clínica.
- Pruebas de laboratorio que incluyan hemograma, velocidad de sedimentación, pruebas de función hepática y renal, inmunoglobulinas y virología basal.
- El diagnóstico histopatológico se debe realizar mediante biopsia abierta de un ganglio linfático o biopsia de otro órgano que se sospeche afectado (Figura 1).
- Actualmente, la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (TEP-FDG) con tomografía computarizada (TC) se utiliza tanto en la estadificación de la enfermedad como en la evaluación de la respuesta. Teniendo en cuenta que la TEP-TC es un estudio de imagen metabólico y morfológico, permite distinguir mejor que la TC o la resonancia magnética (RM) masas con viabilidad tumoral o masas residuales

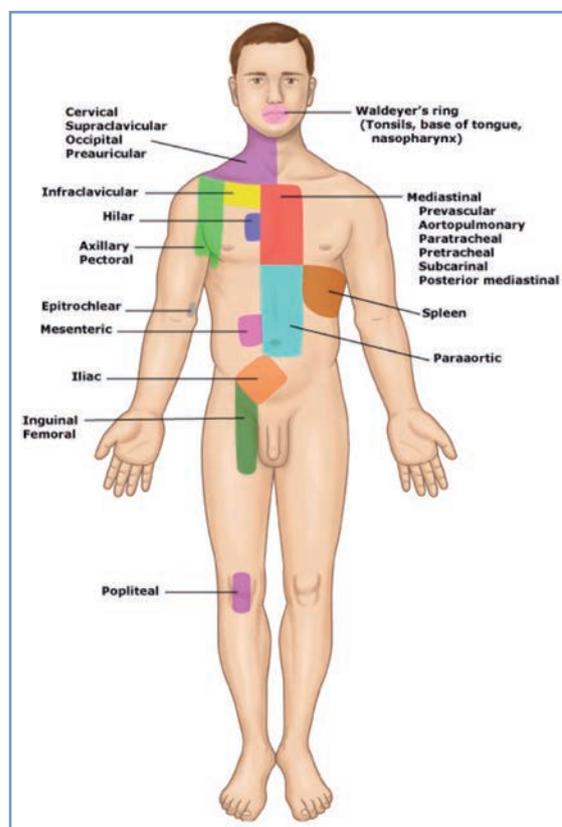


Figura 1.

fibróticas o necróticas. Tiene, además, la ventaja de captar imágenes de todo el cuerpo, pudiendo cambiar el estadio y por tanto el grupo de tratamiento de algunos pacientes.

- Gammagrafía ósea solo en caso de sospecha de afectación esquelética basada en la TEP o en los síntomas clínicos.
- Ecografía abdominal para la valoración del hígado y el bazo.
- Se debe además valorar el desarrollo puberal y de fertilidad.
- Radiografía de tórax en caso de masa mediastínica para valorar el volumen tumoral con respecto al diámetro torácico medido a nivel de T5-T6.

CLASIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

La clasificación se basa en la revisión de Cotswolds del año 1989 del sistema de estadificación clásico de Ann Arbor de 1971 (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de linfoma de Hodgkin	
Estadio	Definición
I	Afectación de una región de ganglios linfáticos independiente o de un ganglio linfático
II	Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos independientes en el mismo lado del diafragma
III	Afectación de regiones de ganglios linfáticos o de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma
IV	Afectación de sitios extra-nodales diferentes de los sitios diferentes como "E"

A: no síntomas B. B: al menos uno de los siguientes síntomas: pérdida inexplicable de peso de más del 10 % en los últimos 6 meses, fiebre inexplicable persistente o recurrente superior a 38 °C, sudores nocturnos. E: afectación de un solo sitio extranodal contiguo o próximo a un sitio ganglionar conocido.

Factores pronóstico

- El estadio de la enfermedad es el factor pronóstico más importante.
- Enfermedad *bulky*, si el número de sitios afectados es más de 3, o masa mediastínica o extensión esplénica (más de 4 nódulos).
- Síntomas B, fundamentalmente fiebre y pérdida de peso mayor del 10 % en los 6 meses previos.
- Estudios de laboratorio: velocidad de sedimentación globular elevada > 50 mm/h, hemoglobina < 11 g/dl, leucocitos > 1,3 x 10³/UI.
- El sexo masculino es peor pronóstico, como se ha demostrado en algunos estudios.
- El predominio linfocítico tiene un comportamiento de menor agresividad que el resto, ya que en el 90 % de los casos se diagnostica en estadios I-II. Clásicamente, la depleción linfocítica y la celularidad mixta han tenido peor pronóstico, pero hoy en día con el tratamiento combinado no se encuentran diferencias con el subtipo histológico.

TRATAMIENTO

El tratamiento más utilizado es la quimioterapia. La radioterapia se asocia tras la valoración de la respuesta a la quimioterapia y dependiendo de los grupos de riesgo.

Seis generaciones de estudios sucesivos DAL/GPOH paso a paso han optimizado el tratamiento del linfoma de Hodgkin pediátrico desde 1978 y han establecido el tratamiento estándar.

Radioterapia

El ensayo DAL-EH82 fue el primero que demostró que la dosis de radioterapia se podía reducir manteniendo una supervivencia libre de enfermedad a 5 años superior al 90 %. En el ensayo GPOH-HD95, la dosis de radioterapia se redujo 20 Gy y la radioterapia no se administró en los pacientes con respuesta completa, demostrándose que solo

podía omitirse la radioterapia en pacientes de bajo riesgo, ya que no afectaba a la supervivencia libre de enfermedad (Tablas 2 a 4).

Estudio	Estadios en TG-2	Quimioterapia	Radioterapia
DAL-HD 78	> IIA	2 × OPPA, 4 × COPP	36-40 Gy en campo extenso
DAL-HD 82	IIB, IIIA	2 × OPPA, 2 × COPP	30 Gy en campos afectados, <i>boost</i> en resto tumoral: 35 Gy
DAL-HD 85	IIB, IIIA	2 × OPA, 2 × COMP	30 Gy en campos afectados, <i>boost</i> en resto tumoral: 35 Gy
DAL-HD 87	IIB, IIIA	2 × OPA, 2 × COPP	25 Gy en campos afectados, <i>boost</i> en resto tumoral: 35 Gy
DAL-HD 90	IE, IIB, IIEA, IIIA	Niñas: 2 × OPPA, 2 × COPP. Niños: 2 × OEPA, 2 × COPP	25 Gy en campos afectados, <i>boost</i> en resto tumoral: 30/35 Gy
GPOH-HD 95	IE, IIB, IIEA, IIIA	Niñas: 2 × OPPA, 2 × COPP. Niños: 2 × OEPA, 2 × COPP	RC no radioterapia, no-RC 20 Gy en campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: 30/35 Gy
GPOH-HD 2002 Pilot	IE, IIB, IIEA, IIIA	Niñas: 2 × OPPA, 2 × COPP. Niños: 2 × OE*PA, 2 × COPDAC	Todos: 20 Gy campos efectos; <i>boost</i> en resto tumoral: 30/35 Gy
EuroNet-PHL-C1	IE, IIB, IIEA, IIIA	Niñas y niños: 2 × OE*PA y 2 × COPP o COPDAC	No radioterapia en los pacientes al menos en RP y TEP negativo tras dos ciclos de OEPA; 20 Gy en campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: máx. 30 Gy

Estudio	Estadios en TG-1	Quimioterapia	Radioterapia
DAL-HD 78	I, IIA	2 × OPPA	36-40 Gy campo extenso
DAL-HD 82	I, IIA	2 × OPPA	35 Gy campos afectados
DAL-HD 85	I, IIA	2 × OPA	35 Gy campos afectados
DAL-HD 87	I, IIA	2 × OPA	30 Gy campos afectados, <i>boost</i> en resto tumoral 30/35 Gy
DAL-HD 90	I, IIA	Niñas: 2 × OPPA. Niños: 2 × OEPA	25 Gy campos afectados, <i>boost</i> en resto tumoral 30/35 Gy
GPOH-HD 95	I, IIA	Niñas: 2 × OPPA. Niños: 2 × OEPA	RC: no radioterapia .non-RC 20 Gy campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: 30/35 Gy
GPOH-HD 2002 Pilot	I, IIA	Niñas: 2 × OPPA. Niños: 2 × OE*PA	RC no radioterapia .non-RC 20 Gy campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: 30/35 Gy
EuroNet-PHL-C1	I, IIA	Niñas y niñas: 2 × OE*PA	RC o no-RC pero TEP negativo: no radioterapia. Todos los demás: 20 Gy en campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: máx. 30 Gy

Tabla 4. Grupo 3			
Estudio	Estadios en TG-3	Quimioterapia	Radioterapia
DAL-HD 78	como TG-2	2 × OPPA, 4 × COPP	36-40 Gy campo extendido
DAL-HD 82	IIIB, IV	2 × OPPA, 4 × COPP	25 Gy en campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: máx. 30 Gy
DAL-HD 85	IIIB, IV	2 × OPA, 4 × COMP	25 Gy en campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: máx. 30 Gy
DAL-HD 87	IIIB, IV	2 × OPPA, 2 × COPP	25 Gy en campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: máx. 30 Gy
DAL-HD 90	IIEB, IIIB, IIIEA, IV	Niñas: 2 × OPPA, 4 × COPP. Niños: 2 × OEPA, 4 × COPP	20 Gy en campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: máx. 30/35 Gy
GPOH-HD 95	IIEB, IIIB, IIIEA, IV	Niñas: 2 × OPPA, 4 × COPP. Niños: 2 × OEPA, 4 × COPP	IF-RT: no-RC 20 Gy, máx. 35 Gy
GPOH-HD 2002 Pilot	IIEB, IIIB, IIIEA, IV	Niñas: 2 × OPPA, 4 × COPP. Niños: 2 × OE*PA, 4 × COPDAC	Todos: 20 Gy en campos afectados, <i>boost</i> en resto tumoral: máx. 30 Gy
EuroNet-PHL-C1	IIEB, IIIB, IIIEA, IV	Niñas y niños: 2 × OE*PA y 4 × COPP o COPDAC	No radioterapia en los pacientes al menos en RP y TEP negativo tras dos ciclos de OEPA; 20 Gy en campos afectados; <i>boost</i> en resto tumoral: un máx. 30 Gy

Volúmenes de tratamiento con radioterapia

La radioterapia moderna debe administrarse mediante aceleradores lineales de alta energía 4-6 MV; se recomienda realizar la simulación y la planificación mediante imágenes tridimensionales (Figuras 2 y 3).

En función del estadio y de la respuesta al tratamiento se pueden planificar dos volúmenes de tratamiento radioterápico con dos niveles de dosis:

- *Volumen 1*: debe incluir todas las regiones ganglionares afectadas inicialmente, con un margen de seguridad de 1-2 cm; en el caso de afectación mediastínica, el margen lateral se puede reducir, pero deberá incluir todo el mediastino, manteniéndose en el eje craneocaudal los 2 cm de margen. Si hay afectación paraaórtica, se deberán

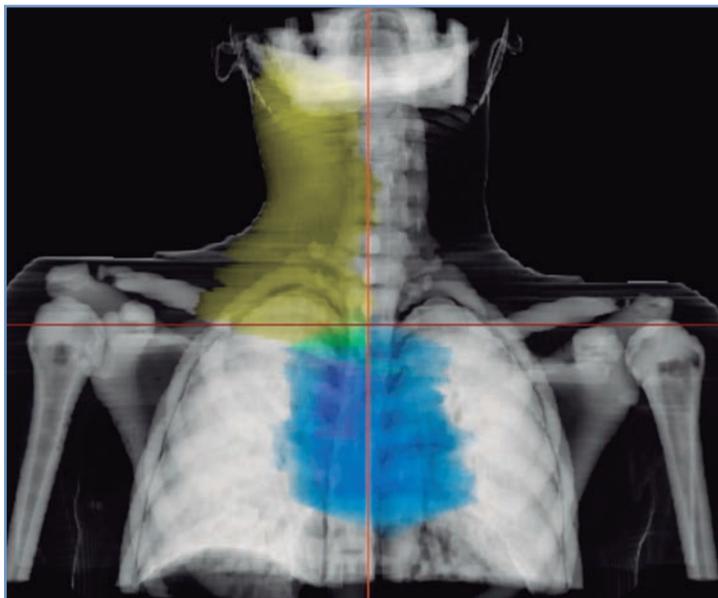


Figura 2.

incluir los ganglios paraaórticos, los paracava, los interaortocavos y la región proximal del bazo, el margen craneocaudal en este caso será al menos de 1 cm, aunque los márgenes laterales sean inferiores. El bazo solo se debe incluir en el caso de afectación del mismo o del hilio esplénico. La dosis a este volumen es de 20 Gy, con un fraccionamiento diario de 2 Gy en un esquema de 5 días a la semana.

- *Volumen 2*: este volumen solo se delimitará si hay tumor residual tras la quimioterapia. Se deberá especificar un GTV (volumen tumoral visible/residual), el margen de seguridad será de 1-2 cm. La dosis a este volumen es de 10 Gy, con un fraccionamiento diario de 2 Gy en un esquema de 5 días a la semana.

Complicaciones del tratamiento

Se han descrito complicaciones menores (hipotiroidismo y alteración inmunitaria de larga duración), serias (problemas psicosociales, disfunción cardiopulmonar, esterilidad, anomalías en el crecimiento óseo y de los tejidos blandos, infecciones oportunistas y víricas) y potencialmente fatales, como segundo tumor (LMA, síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, sarcomas, cáncer de mama, tiroides, hueso, etc.). El periodo de latencia para desarrollar segundos tumores sólidos es mucho más largo que para el desarrollo de leucemias o linfomas (generalmente 10 o más años después del tratamiento) y sepsis bacteriana fulminante.

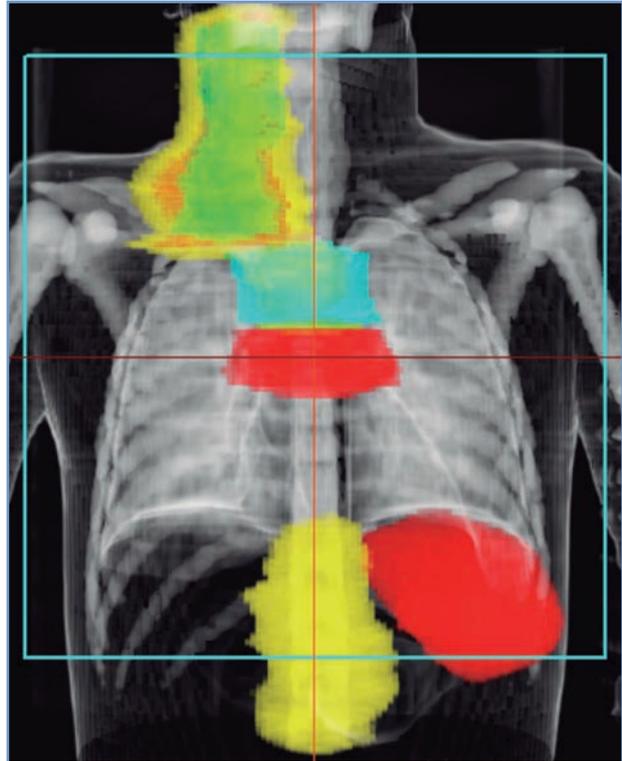


Figura 3.

TUMOR DE WILMS. NEFROBLASTOMA



F. Casquero Ocio

Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital de Cruces. Baracaldo

INTRODUCCIÓN

El tumor de Wilms representa un 6 % en la incidencia de tumores pediátricos; la edad media al diagnóstico es de 3-4 años, y la mayoría de los casos (75 %) se dan en menores de 5 años. La clínica de presentación en el momento del diagnóstico suele ser una masa abdominal, ocasionalmente acompañada de dolor, fiebre y hematuria. Factores pronósticos desfavorables son: enfermedad diseminada, afectación ganglionar, tumores diploides, histología de tumor anaplásico y pérdida cromosómica en 1p o 16p, según el *National Wilms' Tumor Study-5* (NWTS).

DIAGNÓSTICO

En Estados Unidos se realiza primero un estudio de extensión completo y a continuación el tratamiento quirúrgico, después del cual se instaura el tratamiento quimioterápico y radioterápico según el estadio y el grupo de riesgo. Para realizar el diagnóstico y el tratamiento se siguen las recomendaciones del NWTS.

En Europa se siguen preferentemente los protocolos de la *International Society of Paediatric Oncology* (SIOP), en los cuales el tratamiento se inicia siempre con quimioterapia y la confirmación histológica tiene lugar generalmente con la cirugía. La secuencia de pruebas diagnósticas es la siguiente.

- *Paso 1.* Orina de 24 horas para determinar las catecolaminas y el ácido vanilmandélico y para excluir neuroblastoma. Ecografía abdominal: para el estudio de la masa renal, el riñón contra lateral y para excluir metástasis hepáticas. Radiografía de tórax.
- *Paso 2.* Tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen.
- *Paso 3.* Biopsia con aguja dirigida por ecografía. Se realiza en contadas ocasiones. Las contraindicaciones para su realización son: sospecha de ruptura o hemorragia, tumor quístico por completo, en cuyo caso está indicada la intervención quirúrgica como tratamiento inicial para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tratamiento preoperatorio

En el protocolo de la SIOP, todos los pacientes empiezan el tratamiento con quimioterapia:

- *Quimioterapia preoperatoria:* vincristina 1,5 mg/m²/intravenosa (máximo 2 mg) semanal durante 4 semanas.
- *Cirugía:* en la quinta semana se realiza la cirugía, que tiene como objetivo el diagnóstico del tumor renal, la determinación del subtipo histológico que ayudará a clasificarlo según el grupo de riesgo y a completar la estadificación con datos proporcionados por el cirujano de una posible ruptura del tumor intraoperatoriamente.

Clasificación postquirúrgica: estadio y grupo de riesgo

Una vez realizada la cirugía, en razón de los hallazgos macroscópicos y microscópicos en el riñón, la extensión a los ganglios o estructuras vecinas y la presencia de restos microscópicos o macroscópicos, se clasifican los nefroblastomas en estadios y grupos de riesgo.

Grupos de riesgo

- *Bajo riesgo*: nefroma mesoblástico, nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado, nefroblastoma completamente necrótico.
- *Riesgo intermedio*. Nefroblastoma: epitelial, estromal, mixto, regresivo, con anaplasia focal.
- *Alto riesgo*: nefroblastoma blastemal, nefroblastoma con anaplasia difusa, sarcoma de células claras, tumor rabdoide renal.

Estadio SIOP 2001

- *Estadio I*: tumor limitado al riñón o rodeado de una pseudocápsula. La cápsula renal la pseudocápsula puede estar infiltrada la cara interna, pero no la cara externa y tiene que estar extirpada con márgenes. Sin infiltración de la pelvis renal ni el uréter. No se deben infiltrar los vasos del seno renal, aunque los vasos intrarrenales pueden estar infiltrados.
- *Estadio II*: el tumor se extiende más allá del riñón o se extiende a través de la cápsula en la grasa perirrenal; resección con márgenes de seguridad.
 - El tumor infiltra el seno renal e invade los vasos o linfáticos fuera del parénquima renal, pero ha sido reseado completamente.
 - El tumor infiltra órganos adyacentes o la vena cava con resección completa.
- *Estadio III*: tumor con resección incompleta, macroscópica o microscópica.
 - Infiltración de ganglios abdominales. Ruptura del tumor intraoperatoriamente. Infiltración del peritoneo. Trombo tumoral en el margen de resección vascular.
 - Biopsia incisional del tumor antes de la quimioterapia o cirugía.
- *Estadio IV*: metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc.), o metástasis ganglionares fuera del abdomen o pelvis.
- *Estadio V*: tumor bilateral.

Tratamiento postoperatorio en razón del estadio y grupo de riesgo

En la Tabla 1 se muestra el tratamiento postoperatorio del tumor de Wilms.

Tabla 1. Tratamiento postoperatorio			
	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Riesgo bajo	No más tratamiento	Actinomicina D Vincristina 27 semanas	Actinomicina D Vincristina 27 semanas
Riesgo intermedio	Actinomicina D Vincristina 4 semanas	Actinomicina D Vincristina 27 semanas	Actinomicina D Vincristina 27 semanas Radioterapia*
Riesgo alto	Actinomicina D Vincristina Doxorubicina 28 semanas	VP 16 carboplatino Ciclofosfamida Doxorubicina 34 semanas Radioterapia	VP 16 Carboplatino Ciclofosfamida Doxorubicina 34 semanas Radioterapia

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Tratamiento postoperatorio en flanco

- *Riesgo intermedio*: estadio III, ganglios positivos, enfermedad residual tras cirugía, ruptura del tumor.
- *Riesgo alto*: estadio II excepto tipo blastemal, estadio III, estadio IV y V de acuerdo con el estadio local.

Volúmenes de tratamiento. Volumen blanco clínico de irradiación del flanco

Se debe tratar el volumen del tumor en una tomografía computarizada (TC) con contraste antes de la cirugía con un margen de 1 cm. Es de gran utilidad el marcaje con clips quirúrgicos de la localización del tumor; a este volumen se le añadirá 1 cm de margen. Se debe incluir en su totalidad el volumen de los cuerpos vertebrales.

Dosis: 14,4 Gy. *Boost* a enfermedad residual macroscópica, con 1 cm de margen, 10,8 Gy. Total 25,2 Gy/1,8 Gy por fracción.

Tratamiento radioterápico postoperatorio. Baño abdominal

Para tumores intraabdominales difusos y ruptura tumoral preoperatoria o intraoperatoria masiva.

Volumen blanco clínico de irradiación en baño abdominal

Incluye todo el contenido abdominal, desde las cúpulas diafrágicas al suelo de la pelvis, localizado a nivel del borde inferior del agujero obturador.

Dosis: dosis máxima de 21 Gy/1,5 Gy por fracción. Se puede considerar un *boost* de 10,8 Gy a un volumen limitado, como en la irradiación del flanco.

En niños menores de un año la dosis total se debe reducir a 10-12 Gy.

Tratamiento radioterápico pulmonar

Tumor residual en la resonancia magnética (RM) o la TC después de quimioterapia o tumor residual tras cirugía.

Si tras el tratamiento de quimioterapia se produce una remisión completa, no está indicado añadir irradiación pulmonar.

Volumen blanco clínico de irradiación pulmonar

Incluye ambos pulmones desde los vértices pulmonares a los ángulos costofrénicos.

Dosis: 15 Gy/1,5 Gy por fracción, a ambos pulmones con corrección pulmonar. Se puede considerar un *boost* de 10 Gy sobre áreas de tumor residual tras la cirugía.

Tratamiento radioterápico en localizaciones metastásicas

- *CTV de irradiación de metástasis cerebrales*. Se debe incluir el cerebro completo. *Dosis*: 25,5 Gy/1,5 Gy por fracción.
- *CTV de irradiación de metástasis hematógenas*. No hace falta incluir todo el hueso, es suficiente con incluir la lesión radiológica con un margen de 3 cm, metástasis óseas, irradiación focal. *Dosis* 30 Gy/3 Gy por fracción.
- *CTV de irradiación de metástasis hepáticas*. Se debe incluir el volumen de la metástasis no resecada con un margen de 2 cm.
 - Las metástasis hepáticas se tratarán con radioterapia si no han alcanzado una remisión completa con quimioterapia y no pueden ser resecadas con márgenes negativos. *Dosis*: 20 Gy/5 Gy por fracción.

Equipamiento e inmovilización

Acelerador lineal y fotones de 4-6 MV. Colchón de vacío o cuna alfa. En razón de la edad del paciente puede ser necesario realizar el tratamiento bajo sedación.

Órganos de riesgo y dosis limitantes

Se deben irradiar completamente los cuerpos vertebrales en el campo de irradiación para evitar escoliosis. La dosis de radiación a la cresta iliaca debe limitarse a 15 Gy para evitar problemas de crecimiento y asimetría. En la irradiación en baño abdominal se debe proteger la cabeza femoral. Los hombros no deben ser incluidos en la irradiación pulmonar.

- *Hígado*: dosis limitante 15-20 Gy a todo el órgano. Si se realiza un boost por encima de 20 Gy, se debe preservar un cuarto del hígado.
- *Riñón*: la dosis al riñón único no debe sobrepasar 12 Gy.
- *Testes*: se debe evitar la radiación dispersa o que esta esté por debajo del 5 % de la dosis prescrita en las irradiaciones abdominales.
- *Ovarios*: se debe intentar que un ovario no reciba nada de dosis o esta sea menor del 10-15 % de la prescrita. En la irradiación abdominal los ovarios recibirán una dosis superior a 15 Gy.
- *Botón mamario*: se debe intentar evitar su irradiación, ya que es una estructura muy sensible y dosis de 1-3 Gy pueden producir hipoplasia. En la irradiación pulmonar se puede evitar su irradiación utilizando energías altas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Burri RJ. Wilms Tumor. En: Chao C, Pérez CA, Brady LW (editores). Radiation oncology management decisions. Philadelphia: Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins; 2011; p. 737-44.
2. International Committee on Radiation Units and Measurement. ICRU Report 50 and 62. ICRU Publications; 1993/1999.
3. Nephroblastoma clinical trial and study SIOP 2001. A therapeutic trial and prospective study protocol. Amsterdam, Netherlands: SIOP Nephroblastoma Trial & Study Office; 2001.
4. Stuart YT, Chan LW, Haas Kogan DA. Pediatric non CNS tumor. En: Hansen E, Roach III M (editores). Handbook of evidence based radiation oncology. New York: Springer; 2010; p. 629-34.

NEUROBLASTOMA



M. D. Badal Iranzo

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma se considera el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia. Es típico de los primeros años de vida (el 35 % de los cánceres en el primer año). Procede de las células de la cresta neural primitiva y, por tanto, se observa en los ganglios paravertebrales simpáticos y en la glándula suprarrenal, siendo esta última su localización más frecuente. Se caracteriza por una presentación clínica y un pronóstico muy heterogéneos, desde la maduración y regresión tumoral, hasta un comportamiento agresivo y fatal. La clasificación de Shimada los divide en neuroblastomas de histología favorable y desfavorable, basándose en la edad, las células de Schwann, el patrón nodular o difuso, el grado de diferenciación y el índice mitótico.

DIAGNÓSTICO

- Anamnesis y exploración clínica completa.
- Laboratorio: hemograma, bioquímica, función renal, hepática, lactato deshidrogenasa, catecolaminas en orina (ácido vanililmandélico y ácido homovanílico).
- Imagen: ecografía abdominal, tomografía computarizada (TC)/resonancia magnética (RM).
- Gammagrafía de metayodobencilguanidina (MIBG) y de tecnecio (Tc) si sospecha de M1 óseas y/o MIBG negativa.
- Biopsia y aspirado de médula ósea.

CLASIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

Los factores de riesgo definidos por imagen han sido diseñados para el manejo quirúrgico en el momento del diagnóstico, pero puede aplicarse también al tratamiento y seguimiento.

- *Factores de riesgo por imagen:*
 - *Cuello:* tumor que engloba la carótida y/o la arteria vertebral y/o la vena yugular interna, la base del cráneo; compresión de la tráquea.
 - *Unión cérvico-torácica:* tumor que engloba el plexo braquial, los vasos subclavios y/o vértebras y/o carótida; compresión de la tráquea.
 - *Tórax:* tumor que engloba la aorta y/o las ramas principales, compresión de la tráquea y/o de los bronquios principales, infiltración de la unión costo-vertebral D9-D12.
 - *Tóraco-abdominal:* el tumor engloba la aorta y/o la cava.

- *Abdomino-pélvico*: infiltración porta-hepatis, ligamento hepato-duodenal, arterias mesentéricas, tronco celiaco, pedículo renal, aorta/cava, venas ilíacas; atraviesa la escotadura ciática.
- *Otros*: extensión en dos compartimentos del cuerpo, invasión de más de un tercio del canal, infiltración de órganos adyacentes (pericardio, riñón, diafragma, etc.).

De forma *prequirúrgica* se realiza la *estadificación internacional por grupos de riesgo* (INR) (1):

- L1: tumor localizado que no afecta a estructuras vitales definidas en la lista anterior.
- L2: tumor localizado con uno o más factores de riesgo por imagen.
- M: metástasis a distancia.
- Ms: metástasis en < 18 m en la piel, el hígado y la médula ósea.

Para la *estadificación postquirúrgica* se utiliza el *International Neuroblastoma Staging System* (INSS):

- 1: tumor localizado con resección completa ± resto microscópico, ganglios ipsilaterales negativos (pueden existir ganglios positivos adheridos al tumor).
- 2A: tumor localizado resecado parcialmente, ganglios ipsilaterales negativos.
- 2B: tumor localizado con ganglios ipsilaterales positivos y contralaterales negativos.
- 3: tumor irreseccable, cruzan la línea media ganglios contralaterales positivos.
- 4: M1 a ganglios distantes, hueso, hígado, médula ósea, piel y otros.
- 4S: < 1 año, estadio local 1 a 2B con M1 limitada a piel, hígado y médula ósea.

Tradicionalmente, los factores pronóstico que han influido en la supervivencia global (SG) han sido la edad (\leq 12-18 meses se considera favorable) (2) y el estadio INSS. Hoy, sin embargo, es impensable no tener en cuenta además el genotipo del tumor; se consideran desfavorables: la amplificación del N-myc (3), las alteraciones cromosómicas segmentarias (pérdidas 1p, 3p, 4p, 11q o ganancias 1q, 2p, 17q) y el índice DNA (diploide) (4).

TRATAMIENTO

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, se clasifican en tres grupos de riesgo: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo, como se observa en la Tabla 1.

INRG	Edad (meses)	Histología	Grado diferenciación	N-myc	11q	Ploidía	Riesgo
L1/L2		GN en maduración GNB mixto		No			Muy bajo
L1		Cualquiera		No			Muy bajo
		No GN en maduración o GNB mixto		Amplificado			Alto
L2	< 18	Cualquiera		No	No	No	Bajo
		No GN en maduración GNB nodular			Sí		Intermedio
	\geq 18	GNB nodular neuroblastoma	Diferenciado	No	No		Bajo
			Poco diferenciado	No Amplificado	Sí		Intermedio Intermedio Alto
M	< 18			Amplificado			Alto
				No			Hiperdiploide
	No			Diploide			Intermedio
	\geq 18			Amplificado			Alto
Ms	< 18			No	No		Muy bajo
					Sí		Alto
				Amplificado			Alto

Bajo riesgo

Se realiza cirugía si no existen factores de riesgo por imagen. Si la resección es completa, únicamente se indica observación. Si existen factores de riesgo por imagen y/o síntomas amenazantes para la vida (alteración hepática, insuficiencia renal y/o respiratoria o gastrointestinal) se inicia el tratamiento con quimioterapia (carboplatino [CBDCA] + etopósido [VP-16]) y se difiere la cirugía hasta que no haya riesgo. En aquellos niños ≤ 12 meses, Ms y sin síntomas vitales no existe indicación de resección y solo se mantiene la observación. La radioterapia no se realiza en ningún caso, salvo que exista dificultad respiratoria por hepatomegalia masiva que no responde a la .

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) (5 años) es del 75-85 % en tumores de bajo riesgo, y > 85 % en los de muy bajo riesgo; la SG es > 90 %.

Riesgo intermedio

Se valora la cirugía, y si el tumor es resecable se interviene y posteriormente se administra quimioterapia (CBDCA + VP-16 y CADO). Si se considera irresecable, se realiza quimioterapia preoperatoria y la cirugía se difiere hasta que no haya factores de riesgo. En general, no se indica radioterapia, pero el protocolo de la *International Society of Paediatric Oncology* (SIOP) actual sí la contempla en los pacientes L2, > 18 m con tumor poco diferenciado y en los casos L1, estadio 1 pero con N-myc amplificado.

La SLE (5 años) es del 50-75 % y la SG del 70-90 %.

Alto riesgo

Es el grupo más numeroso (80 %), ya que incluye todos los estadios IV > 1 año y estadios 1 y 2 con N-myc amplificado.

El protocolo actual de la SIOP (HR-NBL-1) contempla una quimioterapia de inducción (esquema COJEC) seguida de la resección quirúrgica, posterior terapia mieloablativa acondicionada con busulfan-melfalán (BUMEL) o carboplatino, etopósido y melfalán (CEM) seguido de radioterapia local (día +60 a +100) y posterior terapia diferenciadora (13-cis-retinoico) e inmunoterapia anti-GD2. La radioterapia siempre se indica en este grupo de pacientes, ya que se ha observado que mejora el control local y ello la SG (5,6). Algunos han utilizado la radioterapia intraoperatoria con dosis de 8-15 Gy (7) y otros emplean la irradiación corporal total como parte del acondicionamiento para su trasplante; la dosis más utilizada ha sido de 10 Gy unida a una radioterapia previa local sobre el lecho de 10 Gy (8). El tratamiento con MIBG, aunque principalmente se utiliza en la enfermedad refractaria y en las recidivas (9), también se emplea, junto con la quimioterapia, en el tratamiento de inducción (10).

La SLE (5 años) es < 50 % y la SG (3 años) del 30 %.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Volumen

El volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV) incluye el volumen tumoral postquimioterapia y precirugía. Para el volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) se añaden 2 cm y para el volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV) 5 mm.

Técnicas

La radioterapia tridimensional conformada es la técnica más utilizada, aunque actualmente se van incorporando las nuevas tecnologías como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), etc.

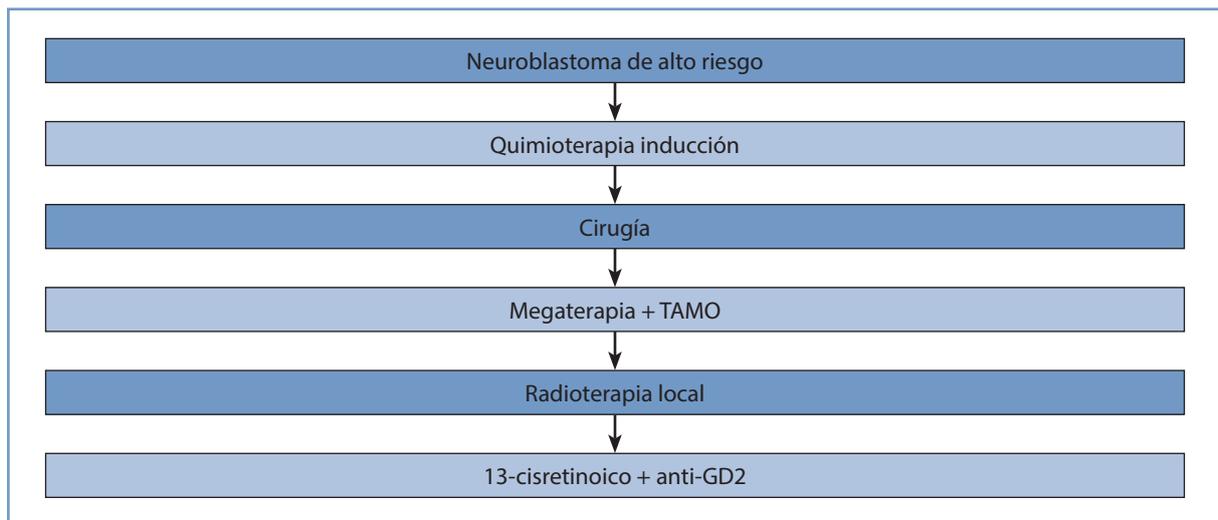
Dosis y ritmo

- Lecho tumoral: 21 Gy (1,5 Gy/s, 5 v/semana).
- Afectación hepática: 4,5 Gy (1,5 Gy/s, 5 v/semana).
- Dosis limitantes:
 - Riñones: 21 Gy es aceptable en el 50 % de un riñón (en pacientes monorrenos \leq 12 Gy).
 - Hígado:
- < 19 Gy (100 % volumen).
- 21 Gy (1 lóbulo).
 - Gónadas: < 5 Gy.

SEGUIMIENTO

El seguimiento va encaminado a la detección de recidivas y de secuelas. Si el paciente está asintomático, para el control del tumor primario se utiliza la ecografía y la TC cada 6 meses durante los 3 primeros años y anualmente hasta el quinto año. Si la MIBG es positiva, se puede repetir cada 3 meses hasta la negativización, y si está estable durante más de un año hacerla anual. Para la detección de secuelas se deben realizar periódicamente estudios de la función renal, cardiológica y auditiva (audiometrías).

ALGORITMO DE TRATAMIENTO



BIBLIOGRAFÍA

1. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 289-97.
2. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, Maris JM, Shimada H, O'Leary M, et al. Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a children's cancer group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6474-80.
3. Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB, Zhang Y, Pearson AD, Matthay KK, et al. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 2 and 2 neuroblastoma: A report from the international neuroblastoma risk group database. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 365-70.
4. Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Michels E, Mosseri V, Ribeiro A, Lequin D, et al. Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1026-33.
5. Pai Panandiker AS, McGregor L, Krasin MJ, Wu S, Xiong X, Merchant TE. Locoregional tumor progression after radiation therapy influences overall survival in pediatric patients with neuroblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2010; 76: 1161-5.
6. Modak S, Cheung NK. Neuroblastoma: Therapeutic strategies for a clinical enigma. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36: 307-17.
7. Kuroda T, Saeki M, Honna T, Masaki H, Tsunematsu Y. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: Does it really make sense? *J Pediatr Surg.* 2003; 12: 1735-8.
8. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, Haase GM, Seeger RC, Gerbing RB, et al. Impact of radiotherapy for high risk neuroblastoma: A children's cancer group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 28-39.

9. Matthay KK, Weiss B, Villablanca JG, Maris JM, Yanik GA, Dubois SG, et al. Dose escalation study of no-carrier-added ¹³¹I-metaiodobenzylguanidina for relapsed or refractory neuroblastoma: New approaches to neuroblastoma therapy consortium trial. *J Nucl Med.* 2012; 53: 1155-63.
10. Mastrangelo S, Rufini V, Ruggiero A, Di Giannatale A, Riccardi R. Treatment of advanced neuroblastoma in children over 1 year of age: The critical role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidina combined with chemotherapy in a rapid induction régime. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56: 1032-40.

RETINOBLASTOMA



J. Giralt López de Sagredo
*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital General de la Vall d'Hebron. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente del niño. Representa el 3 % del total de neoplasias de la infancia, con un caso por cada 24.000 nacimientos, aproximadamente. El retinoblastoma se presenta de forma bilateral en el 40 % de los casos, con una edad media al diagnóstico de un año. En el 60 % de los casos la enfermedad se presenta de forma unilateral, con una edad media al diagnóstico un poco más elevada, en torno a los 2 años. Existe una forma hereditaria de la enfermedad, que constituye el 40 % de los casos. Los niños afectados de retinoblastoma hereditario tienen un mayor riesgo de desarrollar más tumores en la retina y segundas neoplasias en otras localizaciones anatómicas, lo cual condiciona la elección del tratamiento.

TRATAMIENTO

Inicialmente los pacientes recibirán tratamiento con quimioterapia de inducción con carboplatino, vincristina y etopósido, durante un total de seis ciclos, realizando controles por retinografía para la valoración de la respuesta al tratamiento. Posteriormente se realizará un tratamiento local:

- Fotocoagulación con láser si el tumor mide $< 4,5$ mm de base, $< 2,5$ mm de altura o tumores posteriores.
- Crioterapia si el tumor mide $< 3,5$ mm de base, < 2 mm de altura o tumores anteriores.
- Termoterapia si el tumor mide < 4 mm de base, < 2 mm de altura.
- Braquiterapia si el tumor mide < 16 mm de base, < 8 mm de altura.

La radioterapia externa estará indicada en aquellos tumores que miden > 15 mm de base, > 10 mm de altura, en tumores múltiples, aparición de siembras vítreas o tumores localizados muy cerca de la mácula, donde no se pueda utilizar una placa. La dosis total es de 40 Gy en un fraccionamiento de 2 Gy/d. El volumen de tratamiento tiene que abarcar toda la retina.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dunst J, Schuck A. Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 465-70.
2. Lin C, Donaldson SS, Meza JL, Anderson JR, Lyden ER, Brown CK, et al. Effect of radiotherapy techniques (IMRT vs. 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803-A report from the children's oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: 1764-70.
3. Munier FL, Verwey J, Pica A, Balmer A, Zografos L, Abouzeid H, et al. New developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: From lens to normal tissue-sparing techniques. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008; 36: 78-89.

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS: RABDOMIOSARCOMA



J. Giralt López de Sagredo
*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital General de la Vall d'Hebron. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas representan el 8 % de los tumores infantiles. Se clasifican en rabdomiosarcomas, que constituyen el 60 % de los casos, y no-rabdomiosarcomas, que forman un grupo de tumores muy heterogéneo con diferentes orígenes. El rabdomiosarcoma se origina a partir de células mesenquimales primitivas determinadas a la formación de músculo estriado. Es la forma más frecuente de sarcoma de partes blandas de los niños y adultos jóvenes, y representa aproximadamente el 4-5 % de todas las neoplasias malignas del niño, con una incidencia anual de 5,3 casos por millón de niños menores de 15 años. El pico de incidencia se produce en la infancia precoz, con una media de edad de 5 años. Los varones tienen una incidencia mayor que las niñas.

Desde el punto de vista histológico, se distinguen tres tipos de rabdomiosarcoma: el botrioides, de mejor pronóstico (5 %); el embrionario, de pronóstico intermedio (75-80 %), y el alveolar, de mal pronóstico (15-20 %). Los estudios moleculares han identificado dos alteraciones cromosómicas características en el rabdomiosarcoma: las traslocaciones recíprocas $t(2;13)(q35;q14)$ o $t(1;13)(p36;q14)$ en el rabdomiosarcoma alveolar 2, mientras que en el rabdomiosarcoma embrionario se han descrito pérdidas en el cromosoma 11p15.5 3.

CLASIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

Los factores que han mostrado ser más importantes son el estadio, la localización y la histología. Las localizaciones genitourinaria y orbitaria son de buen pronóstico, mientras que las de cabeza y cuello, y extremidad tienen un pronóstico peor. La edad es un factor pronóstico adicional, siendo peor para los de edad > 10 años.

Se definen tres grupos de riesgo: R1 (resección completa, ganglios negativos), R2 (resección extensa, enfermedad microscópica) y R3 (resección incompleta).

TRATAMIENTO

En el tratamiento de los niños con rabdomiosarcoma es necesario un tratamiento multimodal, que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. El momento óptimo y la intensidad de dichas modalidades terapéuticas deben ser guiados en función de los factores pronósticos y teniendo en cuenta los efectos secundarios del tratamiento. Es necesario el control local para curar a los niños con rabdomiosarcoma, lo cual puede conseguirse con cirugía y/o radioterapia. Se recomienda mantener una actitud conservadora, y la resección tumoral o la radioterapia se administran teniendo en cuenta la efectividad de la quimioterapia en la reducción del tumor. Los regímenes usados con mayor frecuencia

son: VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida), VACA (VAC más adriamicina alternando con actinomicina D) e IVA (ifosfamida en lugar de ciclofosfamida).

El objetivo del tratamiento local es curar al paciente con ninguna, o mínimas, secuelas a largo plazo. La opción del tratamiento local dependerá de la localización y del tamaño del tumor primario, de la edad del paciente y de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. La planificación quirúrgica debería incluir todos los procedimientos reconstructivos en un tiempo óptimo de posible radioterapia postoperatoria. La resección primaria está indicada si no hay afectación ganglionar o enfermedad metastásica y el tumor puede extirparse con márgenes adecuados sin mutilación. No se recomiendan los procesos de debulking.

Las indicaciones de tratamiento de radioterapia se establecen en función del grupo de riesgo. Para los pacientes R1, solo estará indicada en histologías desfavorables. En el grupo R2 el tratamiento de radioterapia mejora la supervivencia libre de evento y el control local. Cuando se realiza análisis por subgrupos, la diferencia en la supervivencia es muy significativa en histologías desfavorables (80 % frente a 56 % a 10 años), pero no es tan clara en histologías favorables, por lo que en estos casos, en función de la localización y de la edad, se podría considerar el no irradiar a estos pacientes. En el grupo R3 se recomienda irradiar a todos los pacientes, independientemente del grupo histológico. La irradiación ganglionar solo se realizará si hay evidencia clínica o patológica de enfermedad ganglionar.

El volumen de tratamiento se delimitará según el tumor inicial. Preferiblemente se utilizará la resonancia magnética (RM) en secuencia T1 con contraste. Se deben incluir las cicatrices de biopsia/cirugía. Para generar el volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV) se aconseja un margen de 1-2 cm. En pacientes en crecimiento se ha de prestar atención a dosis homogéneas en el hueso para evitar deformidades. Se recomienda usar un fraccionamiento convencional de 1,8 Gy/d, administrando una dosis total de 41,4 Gy, con una sobreimpresión hasta 50-54 Gy en los grupos de alto riesgo. La dosis ganglionar será de 41,4 Gy.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dunst J, Schuck A. Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 465-70.
2. Lin C, Donaldson SS, Meza JL, Anderson JR, Lyden ER, Brown CK, et al. Effect of radiotherapy techniques (IMRT vs. 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803-A report from the children's oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: 1764-70.
3. Munier FL, Verwey J, Pica A, Balmer A, Zografos L, Abouzeid H, et al. New developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: From lens to normal tissue-sparing techniques. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008; 36: 78-89.



TUMORES TORÁCICOS



CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN



E. Puertas Calvo¹, A. Gómez Caamaño²

Servicio de Oncología Radioterápica

¹*Clínica Quirón Barcelona*

²*Hospital Clínico Santiago de Compostela. A Coruña*

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de pulmón no microcítico (CNMP) en Estados Unidos es del 15 % en varones y del 14 % en mujeres, siendo el segundo tumor más frecuente (tras los tumores prostáticos en varones y de mama en mujeres). En Estados Unidos es la primera causa de muerte por cáncer (30 % en varones y 16 % en mujeres), con una tasa de supervivencia relativa a 5 años inferior al 10 %. La tasa de mortalidad en mujeres presenta un ascenso de un 2 % anual.

El principal factor de riesgo para desarrollar CNMP es el hábito tabáquico. Otros agentes como el asbesto, el alquitrán de hulla, el níquel, el cromo, el arsénico, el radón y los materiales radiactivos también favorecen la carcinogénesis pulmonar.

Respecto a la presentación clínica, dependerá de la histología, la invasión locorregional, la localización y la presencia de metástasis. Los tumores periféricos pueden ser asintomáticos o debutar como dolor torácico tipo pleurítico o disnea (ya sea por invasión o por derrame pleural). Los tumores centrales pueden producir tos persistente, sibilancias o esputo hemoptoico, o en fases más avanzadas presentarse con atelectasia o neumonía por obstrucción. Una forma particular de presentación típica de los tumores apicales es el síndrome de Pancoast (dolor de hombro), parálisis de Horner (ptosis, miosis y anhidrosis ipsilateral) y plexopatía braquial por compresión del plexo braquial.

Otras formas de presentación pueden ser síndrome de vena cava superior, ya sea por compresión extrínseca o trombosis de la vena cava (hasta un 65-90 % de los síndromes de vena cava superior serán ocasionados por carcinoma pulmonar). Otros síntomas comunes incluyen hipo persistente o parálisis hemidiafragmática (afectación del nervio frénico), o ronquera y disfagia (afectación del nervio recurrente). Los pacientes afectados de CNMP pueden presentar síntomas inespecíficos como son anorexia, pérdida de peso o debilidad.

Alguna variante poco frecuente como los tumores carcinoides pueden debutar (15-20 %) con síndrome carcinoide (sudoración profusa, diarrea y sibilancias).

Un 40 % de los CNMP se diagnosticarán en estadio IV, un 30 % en estadios III, un 20 % en estadio II y un 10 % en estadio I. El diagnóstico en fase localmente avanzada y metastásica es la causa de los pobres resultados en supervivencia a largo plazo.

Las principales localizaciones de diseminación hematogena incluyen sistema nervioso central (SNC), huesos, hígado y glándulas suprarrenales.

Los subtipos histológicos (3) más frecuentes son los siguientes:

- *Adenocarcinoma*: representan un 40-50 % de los casos, son de localización periférica y con alta tendencia a diseminarse al SNC. En el estudio inmunohistoquímico es útil la determinación de TTF-1 para diferenciar el adenocarcinoma primario pulmonar de otras localizaciones. Una variante de adenocarcinoma es el carcinoma bronquioalveolar, capaz de diseminarse a través de los alvéolos, sin invadir la membrana basal. No presenta asociación con el tabaco, y puede presentarse como nódulo solitario, condensación neumónica o enfermedad multifocal.
- *Carcinoma de células grandes* (neuroendocrino, basaloide, de células claras y linfoepitelioma-like). Localización periférica y alta tendencia a metastatizar al SNC.

- *Carcinoma escamoso o epidermoide*: de localización habitualmente central y baja frecuencia de metastatizar al SNC.
- *Otros subtipos* menos frecuentes: carcinoma pleomórfico con elementos sarcomatoides, tumor carcinoide pulmonar y carcinoma de tipo glándula salival.

El CNMP incluye un grupo de tumores heterogéneos, y probablemente esta sea otra de las causas de la modesta tasa de supervivencia. El reconocimiento de subgrupos de pacientes, con características clínicas y moleculares específicas, es lo que está permitiendo modificar este panorama y permite plantear estrategias de tratamiento personalizadas (terapias dirigidas), con resultados francamente esperanzadores.

En este sentido, en el CNMP ha sido crucial la investigación de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), vía que se encuentra activada hasta en el 43-83 % de los pacientes, sobre todo en el subtipo escamoso (70-90 %), seguido de los adenocarcinomas (50 %). El EGFR (glucoproteína transmembrana) puede ser activado por diversos ligandos, como el factor de crecimiento epidérmico o el factor alfa transformador de crecimiento, que activarán la cascada de acontecimientos intracelulares (vía de la tirosina-cinasa) y conducirán a la proliferación celular, protección frente a apoptosis, mayor supervivencia y transcripción génica.

Hasta el momento, se dispone de anticuerpos monoclonales humanizados, generados contra la porción extracelular del receptor, que impiden la unión del ligando, bloqueando así la activación del receptor y la transducción de señales postreceptor. En el CNMP, el desarrollo clínico más importante ha sido con moléculas como gefitinib y erlotinib (inhibidores de la tirosina-cinasa), ambas actúan inhibiendo la fosforilación de la tirosina del EGFR.

Los principales factores pronósticos en el CNMP son: estadio clínico, pérdida de peso (> 10 % en los últimos 6 meses), Karnofsky *performance status* inferior a 90, presencia de derrame pleural y estadio N.

DIAGNÓSTICO

Para la obtención de material citológico o histológico pueden emplearse las siguientes técnicas:

- *Citología de esputo*: se aconsejan tres muestras de expectoración matinal. Presenta un rendimiento variable de hasta el 85 %. Su sensibilidad es del 69 % y su especificidad del 96 %.
- *Fibrobroncoscopia*: resulta útil para realizar el diagnóstico y la estadificación. Facilita la obtención de muestras de lesiones endobronquiales o mediastínicas mediante punción transbronquial o transtraqueal. Permite la realización de un lavado bronquioloalveolar o lavado selectivo bronquial. Presenta un rendimiento variable entre 60 % y 95 % (lesiones periféricas o centrales).
- *Punción aspirativa con aguja fina transtorácica*: se puede realizar guiada por tomografía computarizada (TC). Es útil en lesiones periféricas de difícil acceso por fibrobroncoscopia. Presenta una sensibilidad para el diagnóstico de malignidad de hasta el 95-100 %, incluso en nódulos de 10-15 mm. Como complicaciones cabe citar el neumotórax (85 % no requerirán drenaje) y hemorragia pulmonar.
- *Biopsia transtorácica con aguja bajo control radiológico*: para lesiones periféricas.
- *Mediastinoscopia y toracotomía*: abordajes más invasivos, cuando no se ha podido confirmar el diagnóstico de malignidad. Maniobra que también puede ser terapéutica.

Una vez conseguido el diagnóstico de malignidad, se realizarán las exploraciones complementarias para estadificar al paciente:

- *Radiografía de tórax*: útil para valorar la presencia de derrame pleural y como primera exploración para conocer el tamaño y la localización de la tumoración primaria.
- *TC torácica*: de gran utilidad para la valoración de la tumoración parenquimatosa y la afectación mediastínica. Presenta sensibilidad variable (51-95 %) para diagnosticar la enfermedad metastásica mediastínica. Los ganglios mediastínicos con un diámetro mayor de 1 cm se considerarán patológicos. El valor predictivo negativo de la TC para diagnosticar la afectación mediastínica varía desde el 85 % al 92 % (4).
- *Tomografía por emisión de positrones-TC (TEP-TC)*: se considera un estándar en el estudio de extensión del CNMP. Detecta hasta un 30 % de lesiones a distancia no visibles por TC o GGO. Presenta una sensibilidad del 91 % y una especificidad del 86 %.
- *Mediastinoscopia*: se considera el mejor método para la evaluación de la enfermedad paratraqueal (superior, inferior y subcarinal). Tasa de falsos negativos: 10-12 %.
- *Resonancia magnética (RM) craneal*: se aconseja previamente al tratamiento radical.
- *Videotoracoscopia*: permite valorar el mediastino posterior y si se sospecha afectación pleural.

Para valorar el estado funcional del paciente se recomienda la realización de una analítica general con gasometría arterial, una espirometría con DLCO (difusión pulmonar), así como una exploración física exhaustiva y una historia clínica detallada.

Respecto a la detección precoz (*screening*) del CNMP, parece útil la TC helicoidal de baja dosis, en particular para los pacientes > 55 años y fumadores > 30 paquetes/año. En el estudio del National Lung Screening Trial (NLST) se evidenció por primera vez una reducción de las muertes por CNMP del 20 %, de los pacientes estudiados mediante TC de baja dosis, en comparación con aquellos cuyo cribado se había realizado con radiografía de tórax. En la práctica clínica su uso como método de screening es todavía controvertido.

CLASIFICACIÓN TNM (Tabla 1)

– Tumor (T):

- T0: no evidencia de tumor primario.
- Tx: tumor primario no evaluable, o diagnosticado por la presencia de células malignas en el esputo, lavado selectivo bronquial/lavado bronquioloalveolar pero no visualizado por imágenes o broncoscopia.
- Tis: carcinoma *in situ*.
- T1: tumor < 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón/pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión del bronquio principal. T1a: ≤ 2 cm. T1b: > 2 y < 3 cm.
- T2: tumor con cualquiera de los siguientes: > 3 cm y < 7 cm en su diámetro mayor; compromiso de bronquio principal > 2 cm distal de la carina; invasión de la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva hilar. T2a: 3-5 cm, T2b: 5-7 cm.
- T3: tumor con cualquiera de las siguientes características: > 7 cm, que invada directamente cualquiera de los siguientes, pared torácica, diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal, nervio frénico; o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal de la carina, pero sin compromiso de esta; o atelectasia asociada o neumonitis obstructiva del pulmón entero.
- T4: invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales, carina, nervio recurrente laríngeo, o uno o más nódulos tumorales en distinto lóbulo del mismo pulmón.

– Ganglios linfáticos regionales (N):

- NX: ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados.
- N0: no metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en los ganglios linfáticos peribronquial ipsilateral y/o hilar ipsilateral, y compromiso de los ganglios intrapulmonares por extensión directa del tumor primario.
- N2: metástasis de ganglio(s) linfáticos ipsilateral mediastínicos y/o subcarinales.
- N3: metástasis de ganglio(s) linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsilaterales o contralaterales, o supraclaviculares.

– Metástasis a distancia (M):

- MX: presencia de metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
- M0: no metástasis a distancia.

Estadio	Descripción TNM
IA	T1 N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0
T1-2a N0 M0	
IIB	T2b N1 M0
T3 N0 M0	
IIIA	T3 N1 M0
T1-2-3 N2 M0	
T4 N0-1 M0	
IIIB	T4 N2 M0
T1-2-3-4 N3 M0	
IV	Cualquier T cualquier N M1

- M1: metástasis a distancia. M1a: metástasis en pulmón contralateral, nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno. M1b: metástasis a distancia.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Cirugía

Sobre la base de diferentes estudios observacionales, la lobectomía sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en los estadios iniciales (I y II). La neumonectomía tiene mayor morbilidad y mortalidad que las resecciones menores (5-7 % frente a 2-3 %). Se puede considerar la segmentectomía (preferentemente típica) en casos con función respiratoria límite u otras comorbilidades que contraindiquen o desaconsejen la lobectomía, siempre que se mantengan márgenes de resección mayores de 2 cm o un margen mayor que el propio nódulo. En cualquier caso, siempre se debe realizar limpieza o muestreo ganglionar de las estaciones N1 y N2 dependientes.

Nuevas técnicas de videotoroscopia (VATS) se asocian a menor dolor postoperatorio, menor daño tisular y mayor colaboración postoperatoria del paciente, lo que se traduce en una disminución de estancias hospitalarias y costes. Aunque no existen ensayos aleatorizados, diversos estudios observacionales sugieren que la VATS es una técnica válida para los estadios iniciales, permitiendo beneficiarse de la cirugía a pacientes de mayor edad o con ciertas comorbilidades.

Aunque existen discrepancias respecto al tratamiento quirúrgico en pacientes con estadios IIIA y IIIB prequirúrgicos, se puede considerar en casos seleccionados siempre que se pueda llevar a cabo una teórica extirpación total de la enfermedad tumoral y en el contexto de un tratamiento multidisciplinar.

Radioterapia (Tablas 2 y 3)

Radioterapia radical exclusiva

El papel de la radioterapia en los estadios “precoces” (estadio I y II) debe limitarse a los pacientes inoperables por causa médica, pacientes ancianos y aquellos que rechacen la cirugía. Los volúmenes de irradiación se limitan al tumor primario, sin irradiación ganglionar electiva o limitada al mediastino adyacente, y la dosis recomendada oscila entre 60-74 Grays (Gy), con un fraccionamiento convencional de 180 a 200 cGy día. En pacientes con estadio III, la radioterapia exclusiva queda limitada a pacientes no susceptibles de cirugía y/o quimioterapia.

La *radioterapia estereotáxica corporal* (SBRT), también conocida como *radioterapia estereotáxica ablativa* (SABR), es una técnica de alta precisión basada en la administración de altas dosis de radiación de una manera monofraccionada o hipofraccionada. Representa un tratamiento claramente establecido en pacientes con carcinoma no microcítico inoperables o que rechazan la cirugía, con unas tasas de control local y supervivencia superiores a las obtenidas con técnicas conformacionales tridimensionales. Si bien tanto la dosis como el fraccionamiento (1-4 fracciones) permanecen como objeto de investigación, la administración de una dosis biológica efectiva alta (BED > 100 Gy) se asocia a una mejor supervivencia.

Radioquimioterapia radical

El tratamiento de elección en pacientes con estadio III no susceptibles de rescate quirúrgico es la radioquimioterapia radical. En los esquemas de radioterapia, en combinación con quimioterapia concomitante o secuencial, los volúmenes irradiados incluyen en todos los casos el tumor primario y áreas ganglionares afectadas y las dosis recomendadas están en el rango de 60 a 70 Gy, con fraccionamiento convencional de 180-200 cGy/día. Si las dosis a los tejidos normales están estrictamente limitadas a sus límites de tolerancia, se pueden administrar con seguridad esquemas de radioquimioterapia que alcanzan los 74 Gy. En situaciones en las que el plan de tratamiento incluye la irradiación de grandes volúmenes de tejido pulmonar sano, así como en tumores localizados en la proximidad de estructuras vitales críticas (médula), puede plantearse la utilización de técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con el objetivo de evitar toxicidades.

Tabla 2. Prescripción de dosis

RTP radical (fraccionamiento convencional)	63-66 Gy (1,8-2 Gy fracción) 77,4 Gy (sin quimioterapia; mantener V20 < 35 %)
RTP radical (hipofraccionamiento)	48 Gy (4 Gy fracción)
RTP postoperatoria (N2)	50 Gy (1,8-2 Gy fracción)
RTP postoperatoria (margen +)	60-66 Gy (1,8-2 Gy fracción)
RTP postoperatoria (extensión extracapsular)	60-66 Gy (1,8-2 Gy fracción)
Radioterapia estereotáxica extracraneal	60 Gy (20 Gy fracción)

Tabla 3. Restricción de dosis

Órgano	RTP exclusiva	RTP/quimioterapia
Pulmón	V20 ≤ 40 % Dosis media ≤ 20 Gy	V20 ≤ 30-35 % Dosis media ≤ 16-20 Gy V5 ≤ 65 %
Médula	Dosis máxima ≤ 50 Gy	Dosis máxima ≤ 46 Gy
Esófago	V60 ≤ 50 % V55 ≤ 65 % Dosis media ≤ 34 Gy	V55 < 50 % Dosis media ≤ 34 Gy
Corazón	V40 ≤ 80 % V45 ≤ 60 % Dosis media ≤ 35 Gy	V40 ≤ 80 % V45 ≤ 60 % Dosis media ≤ 35 Gy
Plexo braquial	Dosis máxima ≤ 66 Gy	Dosis máxima ≤ 66 Gy

Radioquimioterapia neoadyuvante

Representa una alternativa a la quimioterapia exclusiva en estadio III resecable o potencialmente resecable. Clásicamente, se han utilizado dosis de 45 Gy, si bien en la actualidad se tiende a utilizar dosis más elevadas.

Radioterapia postoperatoria

El papel de la radioterapia postoperatoria sigue siendo objeto de debate, a pesar del tiempo transcurrido desde su introducción en la práctica clínica. Se recomienda en aquellos casos en los que queda enfermedad residual tras la cirugía, los bordes de resección bronquial están afectados o próximos y en los casos N2 postquirúrgicos. En tumores resecaos N2 con márgenes negativos, la quimioterapia adyuvante suele preceder a la administración de radioterapia, si bien la secuencia más adecuada no ha sido establecida. En tumores con márgenes positivos, la radioquimioterapia adyuvante es el tratamiento recomendado en pacientes médicamente aptos, debiéndose iniciar el tratamiento radioterápico lo antes posible, debido a que el patrón de fallo predominante en este grupo de pacientes es fundamentalmente locorregional. En los estadios III clínicos, a los que previamente se les haya administrado quimioterapia neoadyuvante, se recomienda administrar radioterapia postoperatoria, incluyendo las cadenas ganglionares clínicamente afectadas antes de la QMT. Las dosis establecidas de uso común varían de 50 a 70 Gy en función de la ausencia o presencia de enfermedad residual.

Irradiación profiláctica craneal

Si bien disminuye el riesgo de recurrencia local, la irradiación profiláctica craneal no ha demostrado un claro beneficio sobre la supervivencia general en pacientes con carcinoma no microcítico, por lo que no se considera un tratamiento estándar. Su indicación debe establecerse tras valorar con el paciente los posibles beneficios y riesgos, limitando la misma a casos seleccionados (estadio III, respuesta al tratamiento multimodal, histologías desfavorables).

Radioterapia paliativa

Las dosis variarán dependiendo de la localización de la enfermedad, los síntomas que se deben controlar y el estado general del paciente. Las dosis totales más utilizadas varían entre 8 y 40 Gy en función del fraccionamiento utilizado. Se recomienda dosis altas por fracción y volúmenes limitados.

Técnicas especiales

- *Radioterapia guiada por la imagen (IGRT)*. La radioterapia guiada por la imagen está basada en la generación de imágenes anatómicas del paciente inmediatamente antes o durante el propio tratamiento radioterápico. Su objetivo es detectar y corregir errores en el posicionamiento del paciente y evaluar el movimiento del tumor y de los órganos de riesgo.
- *Radioterapia adaptada a la respiración (DART)*. Esta modalidad incluye diferentes técnicas, cuyo objetivo es controlar el movimiento de los tumores pulmonares. Este tipo de intervenciones pueden integrarse durante la planificación del tratamiento, con la inclusión del movimiento respiratorio en la TC de simulación (TC 4D), o bien realizarse durante el propio proceso de tratamiento. Dentro de estas últimas destacan el *dampening* (el campo de irradiación permanece estático y se abre cuando el paciente detiene la respiración en una fase del ciclo respiratorio), el *gating* (el campo de irradiación permanece estático y se abre en una fase del ciclo respiratorio en la que el tumor está en la dirección del campo) y el *tracking* (el campo de irradiación se mueve siguiendo el desplazamiento del tumor).

Quimioterapia

En la actualidad, la mayoría de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón recibirán tratamiento con fármacos antineoplásicos en los diferentes estadios de la enfermedad (adyuvante o neoadyuvante a cirugía, secuencial o concomitante a radioterapia, paliativa). Además de los agentes quimioterápicos clásicos, durante los últimos años se han desarrollado fármacos dirigidos frente a dianas específicas (inhibidores de la tirosina-cinasa y los anticuerpos monoclonales), lo que ha permitido el avance hacia una terapia más individualizada (Tabla 4).

Quimioterapia clásica (1. ^a -2. ^a g)	Quimioterapia moderna (3. ^a g)	Nuevas dianas
Cisplatino	Vinorelbina	Erlotinib
Carboplatino	Gemcitabina	Gefitinib
Ifosfamida	Docetaxel	Cetuximab
Etopósido	Paclitaxel	Bevacizumab
Mitomicina	Irinotecán	Crizotinib
Vindesina	Topotecán	Afatinib
Vinblastina	Pemetrexed	
Vincristina		
Adriamicina, 4-epirrubicina		

TRATAMIENTO SEGÚN LOS ESTADIOS

Estadio I

- Lobectomía (tratamiento estándar) o resección segmentaria (mala función pulmonar).
- Radioterapia radical para pacientes con contraindicación quirúrgica (radioterapia externa convencional, radioterapia hipofraccionada, SBRT).
- Valorar quimioterapia adyuvante después de resección en estadios IB (T > 4 cm).

- En caso de márgenes positivos, la reintervención sería la opción preferible, aunque la radioterapia sería una alternativa como tratamiento complementario.

Estadio II

- Lobectomía (tratamiento estándar) o resección segmentaria (mala función pulmonar).
- Radioterapia radical para pacientes con contraindicación quirúrgica (radioterapia externa convencional, radioterapia hipofraccionada, SBRT). En caso de fraccionamiento convencional, valorar quimioterapia de inducción, concurrente o de consolidación en T3N0.
- Quimioterapia adyuvante basada en cisplatino (tratamiento estándar).
- En caso de márgenes positivos, la reintervención sería la opción preferible, aunque la radioterapia sería una alternativa como tratamiento complementario.

Estadio III

Su manejo requiere un enfoque interdisciplinar con la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, debido a la gran heterogeneidad de presentaciones que excluye una única modalidad de tratamiento. Para ello, es importante tener en cuenta la localización tumoral, la confirmación de la afectación o no ganglionar mediastínica y factores propios del paciente, como son el estado funcional y la función pulmonar.

La selección de tratamiento debe diferenciar entre el estadio IIIA (que puede tener opción quirúrgica) y el estadio IIIB, considerado en general como irresecable. En todo caso, la intención inicial del tratamiento deber ser curativa.

– Estadio III resecable.

- Tumores con estadio clínico I-II prequirúrgico, confirmado como estadio III tras cirugía (afectación ganglionar mediastínica no sospechada): quimioterapia adyuvante con un doblete basado en platino por 4 ciclos. La radioterapia complementaria, de forma secuencial, se debe considerar en caso de bordes de resección positivos o inciertos y si hay afectación ganglionar mediastínica (N2).
- Tumores T3/4 (por nódulos en el mismo o diferente lóbulo) N0/1: cirugía seguida de quimioterapia adyuvante.
- Tumores del sulcus superior (T3/4N0/1): tratamiento preoperatorio con quimioterapia + radioterapia. Si no es resecable, se completa el tratamiento con radioterapia.
- Tumores T4 (mediastino) N0-1 o N2 no voluminoso: opcional quimioterapia de inducción (\pm radioterapia) con posterior rescate quirúrgico. Si no es factible, tratamiento radical concomitante con quimioterapia + radioterapia.

– Estadio III irresecable.

- Si el estado funcional del paciente y la condición médica lo permiten, se indica quimioterapia + radioterapia radical concomitante, con un doblete basado en platino.
- Si el campo de radioterapia, por el tamaño del tumor, implica un mayor riesgo de neumonitis, la quimioterapia de inducción es una opción seguida por radioterapia (\pm quimioterapia) (tratamiento secuencial).
- En pacientes que no puedan tolerar dicho tratamiento se valorará radioterapia radical.
- En pacientes con mal estado funcional (*performance status* 3-4) o con comorbilidades, no candidatos a tratamiento radical, se debe indicar exclusivamente tratamiento paliativo (sintomático, RTP).

Estadio IV

En el estadio IV del CNMP, el tratamiento con quimioterapia frente al mejor tratamiento de soporte incrementa la mediana de supervivencia en 1,5-2 meses, y mejora los síntomas y la calidad de vida en la mitad de los pacientes. Un metaanálisis de 1995 confirmó el incremento en la mediana de supervivencia para las combinaciones basadas en cisplatino (*hazard ratio* [HR] = 0,73) y un aumento de un 10 % en la supervivencia a un año. Independientemente de la utilización de quimioterapia, la RTP representa un excelente tratamiento paliativo para el control de síntomas relacionados con la progresión de la enfermedad y el desarrollo de metástasis a distancia.

– Primera línea:

- EGFR mutado: gefitinib o erlotinib (independientemente del *performance status*).
- EGFR no mutado e histología epidermoide:
 - *Performance status* 0-1: QMT (doblete basada en platino) x 4-6 ciclos.

- *Performance status 2*: QMT (monoterapia).
 - EGFR no mutado e histología no escamosa: quimioterapia basada en platino (cisplatino/pemetrexed; carboplatino/paclitaxel/bevacizumab) x 4-6 ciclos.
 - *Mantenimiento*: pacientes seleccionados con buena tolerancia al tratamiento de primera línea: pemetrexed, erlotinib y bevacizumab.
 - *Segunda línea*:
 - *Performance status 0-2*: quimioterapia (docetaxel, pemetrexed). Erlotinib.
- o PS > 2: tratamiento sintomático.

ESTUDIOS

- *RTP exclusiva frente a RTPQT concurrente*: NSCLC Collaborative Group (Auperin A, 2006). Metaanálisis de nueve ensayos clínicos que incluye 1.764 pacientes y evalúa el papel de la RTP exclusiva frente a RTPQT concurrente. Se detecta un efecto beneficioso con la adición de quimioterapia (disminución del riesgo de muerte de un 11 %, que se traduce en un aumento de la supervivencia a 2 años del 5 %). La combinación de cisplatino con etopósido parece más efectiva que el cisplatino solo.
- *RTPQT secuencial frente a RTPQT concurrente*: NSCLC Collaborative Group (Auperin A, 2010). Metaanálisis de seis ensayos clínicos que incluye 1.205 pacientes y evalúa el papel de la RTPQT secuencial frente a la RTPQT concurrente. Se detecta un efecto beneficioso de los esquemas concomitantes sobre la progresión locorregional y la supervivencia general (aumento de la supervivencia a 5 años del 4,5 %), pero no sobre la progresión a distancia. La RTPQT concomitante aumenta el riesgo de toxicidad esofágica grado 3-4 del 4 al 18 %.
- *RTPQT de inducción seguida de cirugía frente a RTPQT radical*: Intergroup/RTOG 0139 (Albain KS, 2009). Un total de 396 pacientes en estadio III (N2 potencialmente resecable) tratados con RTPQT basada en cisplatino/etopósido (45 Gy) fueron distribuidos aleatoriamente a cirugía frente a RTPQT definitiva (61 Gy). La cirugía aumentó la supervivencia libre de progresión a 5 años (22 % frente a 11 %) y disminuyó la tasa de recurrencia local (10 % frente a 22 %). No se detectaron diferencias significativas en la mediana de supervivencia (23 frente a 22 meses) ni en la supervivencia general a 5 años (27 % frente a 20 %). La mortalidad quirúrgica con neumonectomía fue del 26 %.
- *Quimioterapia de inducción seguida de cirugía frente a RTPQMT secuencial*: EORTC 08941 (van Meerbeeck JP, 2007). Un total de 579 pacientes en estadio III (N2 irreseccable) tratados con quimioterapia de inducción basada en cisplatino (3 ciclos) fueron distribuidos aleatoriamente a cirugía frente a RTP definitiva (60 Gy). La cirugía disminuyó la tasa de recurrencia local (32 % frente a 55 %). No se detectaron diferencias significativas en la mediana de supervivencia (16,4 frente a 17,5 meses), supervivencia general a 5 años (16 % frente a 15 %), ni en la supervivencia libre de progresión (9 frente a 11 meses). La mortalidad quirúrgica con neumonectomía fue del 7 %.
- *Esquemas de radioquimioterapia*: CALGB 9431 (Vokes EE, 2002). Un total de 175 pacientes en estadio III fueron distribuidos aleatoriamente a tres esquemas de QMT de inducción seguidos de RTPQT (cisplatino/gemcitabina; cisplatino/vinorelbina; carboplatino/paclitaxel). No se detectaron diferencias en la supervivencia general a 3 años.
- *Quimioterapia de inducción*: CALGB 39801 (Vokes EE, 2007). Un total de 366 pacientes en estadio III fueron distribuidos aleatoriamente a RTPQT basada en carboplatino/paclitaxel frente a inducción con carboplatino (paclitaxel) (2 ciclos). No se detectaron diferencias en la supervivencia general a 2 años (31 % frente a 29 %) ni en la mediana de supervivencia (12 frente a 14 meses). La quimioterapia de inducción aumenta de manera significativa la toxicidad.
- *Quimioterapia de consolidación*: HOG LUN 01-24 (Hanna N, J Clin Oncol, 2008). Un total de 243 pacientes en estadio III tratados con RTPQT basada en cisplatino/etopósido fueron distribuidos aleatoriamente a observación frente a consolidación con docetaxel (3 ciclos). No se detectaron diferencias en la supervivencia general a 5 años (24 % frente a 16 %), mediana de supervivencia (26 frente a 24 meses) y supervivencia libre de progresión (10,3 frente a 10,8 meses). La quimioterapia de consolidación aumenta de manera significativa la toxicidad.
- *Agente biológico de mantenimiento*: SWOG 0023 (Kelly K, 2008). Un total de 243 pacientes en estadio III tratados con RTPQT basada en cisplatino/etopósido y docetaxel de consolidación y sin evidencia de progresión fueron distribuidos aleatoriamente a recibir placebo frente a gefitinib de mantenimiento. La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con gefitinib era significativamente más corta que los asignados a placebo (23 frente a 35 meses; HR 0,63, intervalo de confianza [IC] 95 % 0,44-0,91).

- *Quimioterapia adyuvante: LACE* (Pignon JP, 2008). Metaanálisis de cinco ensayos clínicos (IALT, BLT, ANITA, ALPI, JBR 10) que incluyó 4.584 pacientes y evaluó el papel de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino frente a la observación. Se detectó un beneficio en la supervivencia a 5 años del 5 % (mayor para los estadios II y III).
- *Quimioterapia neoadyuvante* (Nakamura, 2006). Metaanálisis de cinco ensayos clínicos que incluyó 564 pacientes y evaluó el papel de la quimioterapia neoadyuvante frente a la cirugía exclusiva. El beneficio de la quimioterapia neoadyuvante fue dudoso, especialmente en pacientes con estadio IIIA.
- *RTP adyuvante: PORT* (Meta-analysis Trialist Group, 1998). Metaanálisis de nueve ensayos clínicos que incluyó 2.128 pacientes y evaluó el papel de la radioterapia adyuvante frente a la observación. Se detectó un efecto en detrimento de la radioterapia (aumento de riesgo de muerte en un 21 %, que se tradujo en una disminución de la supervivencia a 2 años del 7 %). Un análisis de subgrupos objetivó un posible efecto beneficioso en pacientes con estadio III.
- *Irradiación craneal profiláctica: RTOG 0214* (Gore EM, 2011). Un total de 356 pacientes en estadio III tratados con intención radical fueron distribuidos aleatoriamente a observación frente a irradiación craneal profiláctica (30 Gy en fracciones de 2 Gy). La incidencia de metástasis cerebrales a un año disminuyó de manera significativa con irradiación craneal profiláctica (18 % frente a 7,7 %). No hubo diferencias ni en la supervivencia libre de enfermedad (51 % frente a 56 %) ni en la supervivencia general (76 % frente a 77 %). La evaluación de calidad de vida no objetivó una alteración importante de la función cognitiva global, si bien se detectó una disminución de la memoria.
- *SBRT: RTOG 0236* (Timmerman R, 2010). Un total de 59 pacientes inoperables con T1-3 N0 (< 5 cm) localizados a más de 2 cm del árbol bronquial principal fueron tratados con SBRT (20 Gy x 3 unas 2 semanas). Resultados a 2 años: control local del 94 %, supervivencia libre de enfermedad del 67 % y supervivencia general del 72 %.
- *Escalada de dosis: RTOG 0617* (Bradley JD, 2011). Un total de 464 pacientes en estadio III fueron distribuidos aleatoriamente en un diseño 2 x 2 a dosis bajas de RTP (60 Gy) frente a dosis altas (74 Gy) concomitantes con carboplatino/taxol y a cetuximab frente a no cetuximab. El brazo de dosis bajas se asoció a un aumento de la supervivencia general a un año (81 % frente a 70,1 %). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad, si bien en el brazo de alta dosis la incidencia de muertes tóxicas fue mayor (4,4 % frente a 2,1 %).

TÉCNICA DE RADIACIÓN

- *TC de simulación:*
 - Posición en supino con los brazos sobre la cabeza.
 - Inmovilización con apoyabrazos o *alpha cradle*.
 - Cortes de 5 mm desde la glotis hasta por debajo del diafragma.
- *Volúmenes:*
 - Radioterapia radical:
 - Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV): tumor primario y adenopatías (N > 1 cm en la TC, captación en la TEP, biopsia o citología positiva en la mediastinoscopia, EBUS o USE).
 - Volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV): GTV más 1-1,5 cm.
 - Volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV): CTV + 0,5-1 cm (pueden disminuirse si IGRT, RART).
 - Órganos de riesgo: pulmón, esófago, médula, corazón, plexo braquial.
 - Radioterapia postoperatoria: los volúmenes deben definirse en función de la localización del tumor primario y la extensión de la afectación mediastínica.
 - N2: regiones ganglionares afectadas + hilio ipsilateral + región subcarinal.
 - Margen positivo: margen afectado (no irradiación ganglionar electiva en N0-N1).
 - SBRT:
 - GTV: tumor primario (generalmente < 4-5 cm).
 - CTV: GTV.
 - PTV: GTV + 0,5 cm (axial) y 1 cm (longitudinal).
- *Planificación:*
 - Radioterapia triimensional o IMRT (recomendable IGRT y RART).
 - Energías de 6-10 MV (riesgo de infradosificación del tumor con altas energías en la interfase tumor-parénquima pulmonar).

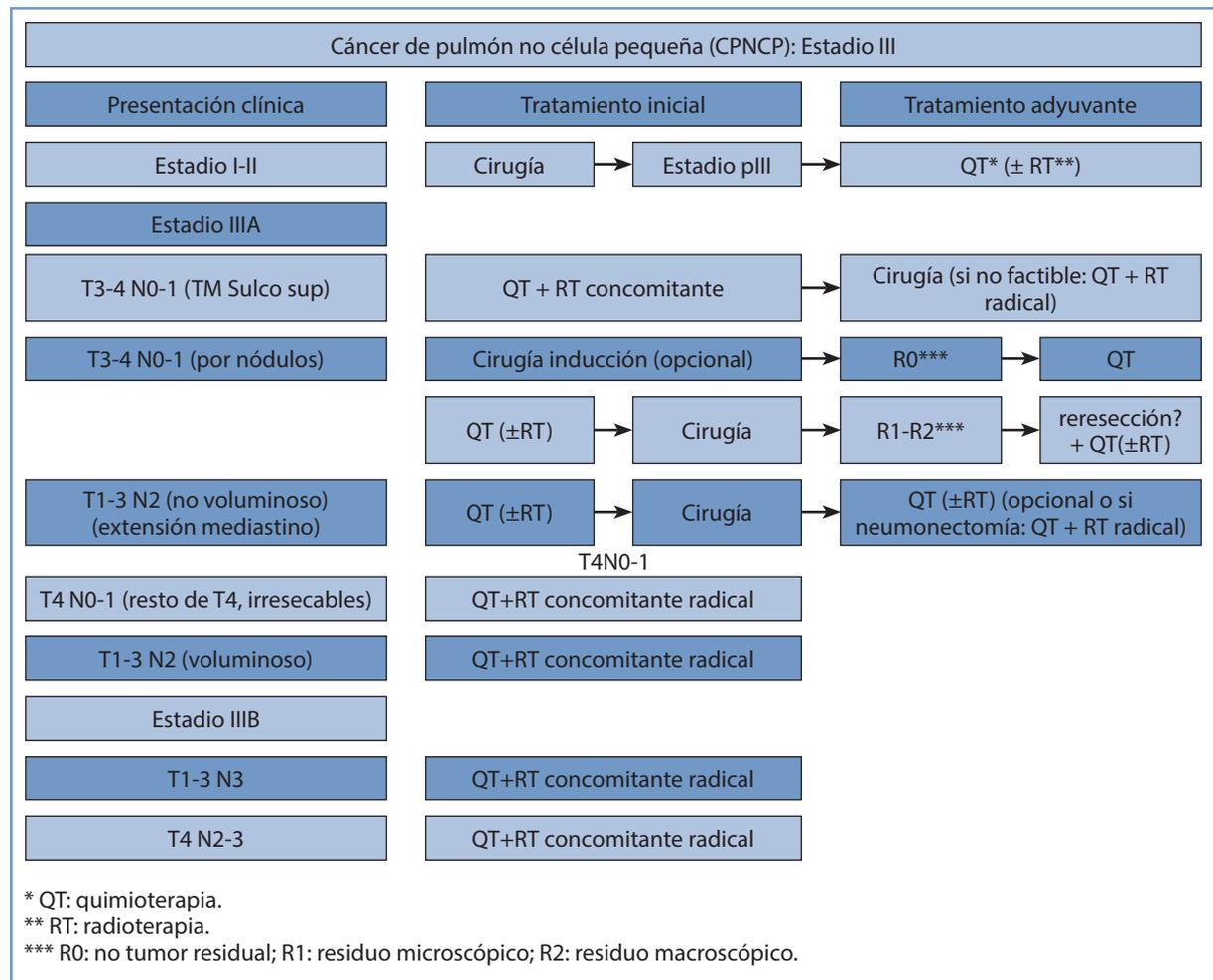
SEGUIMIENTO (Tabla 5)

No existe un consenso en el seguimiento del cáncer de pulmón. Las guías de las diferentes organizaciones relacionadas con el cáncer destacan la ausencia de eficacia contrastada en el uso de pruebas analíticas y de imagen de rutina en pacientes asintomáticos. Solo existe un estudio prospectivo que avale esta actitud. Westeel y cols. siguieron a 192 pacientes mediante radiografía de tórax cada 3 meses y una TC y broncoscopia cada 6 meses, concluyendo que un seguimiento intensivo podría mejorar la supervivencia de pacientes asintomáticos, al detectar recaídas precoces potencialmente curables.

Las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomiendan, de acuerdo con la literatura médica publicada, realizar una TC cada 6 meses durante 2 años y después anualmente. Recomiendan, asimismo, la inclusión de pacientes en programas para deshabituación del hábito tabáquico. No existen evidencias del beneficio de seguimiento mediante TEP/TC. Por otro lado, las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan un examen físico, anamnesis y TC con contraste cada 4-5 meses durante 2 años, y posteriormente un seguimiento anual mediante TC. No se recomienda ni TEP/TC ni RM cerebral como parte del seguimiento rutinario.

	Anamnesis exploración física	Radiografía de tórax	Consejo tabáquico educación sanitaria
1-2 años	Cada 3-4 meses	Cada 3-4 meses	Cada 3-4 meses
3-5 años	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
> 5 años	Anual	Anual	Anual

RESUMEN ALGORITMO



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 379-86.
2. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: Two meta-analyses of individual patient data. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. *Lancet*. 2010; 375: 1267-77.
3. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, et al; Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol*. 2006; 17: 473-83.
4. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2181-90.
5. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. A randomized Phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: Preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617. ASTRO. 2011.
6. Brambilla E, Travis WD, Colby TV. The New World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001; 18: 1059-68.
7. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009; 136: 260-71.
8. García-Foncillas J, Garrido P, Gómez J, et al. Recomendaciones para la determinación de las mutaciones del gen EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico. *Rev Esp Patol*. 2011; 44: 17-31.
9. Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: Primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 272-8.
10. Grupo Galego de Cancro de Pulmón (GGCP). Guía de práctica clínica do cancro de pulmón e mesotelioma. A Coruña: Consellería de Sanidade; Xunta de Galicia; 2007.
11. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al; Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5755-60.
12. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III nonsmall-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2450-6.
13. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2788-97.
14. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Role of preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*. 2006; 54: 325-9.
15. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 65: 395-409.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non Small Lung Cancer, Clinical Practice Guidelines in Oncology. V1. 2012.
17. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3552-9.
18. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 1998; 352: 257-63.
19. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML. Non-invasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practices guidelines. 2nd ed. *Chest*. 2007; 132: 178S-201S.

CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN



M. Martín Martín

*Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid*

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El carcinoma de pulmón de célula pequeña (SCLC) constituye el 12 % de todos los casos nuevos de cáncer en el mundo, y el 13 % de todos los nuevos casos de cáncer de pulmón.

Etiología y factores de riesgo

Más del 90 % de los pacientes son grandes fumadores. El cese del consumo de tabaco se asocia con una reducción mayor de SCLC que de otros tipos de tumores.

Las isoenzimas CYP3A están implicadas en el metabolismo de los carcinógenos del tabaco y de los esteroides. Hay un incremento del riesgo de desarrollar SCLC en fumadores portadores del alelo CYP3A41B, siendo mayor este riesgo en mujeres.

Patología

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del año 2004, el carcinoma microcítico se englobaba dentro del grupo de tumores neuroendocrinos junto con el tumor carcinoide típico, el atípico, el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de células pequeñas mixto con áreas predominantes de células pequeñas y algunas áreas de células grandes.

Por su origen epitelial, marcan citoqueratinas y antígeno epitelial de membrana. La cromogranina y la sinaptofisina son los marcadores más fiables, la enolasa neuronal específica también es positiva en dos tercios de los tumores de pulmón no microcíticos. TTF1 es positivo en un 85 % de los casos.

Factores moleculares

Molecularmente es muy frecuente observar:

- Pérdida de heterocigosidad 9p y 10q, donde se localiza el gen PTEN.
- En un 80-90 % de los casos hay sobreexpresión de la forma nativa y fosforilada del gen c-kit, pero el imatinib no ha demostrado actividad antitumoral en ensayos fase II.

- Deleción 3p(21-22) que puede ocasionar la inactivación de tres genes supresores: FHIT, RASSF1A y TGFBR2.
 - Ganancia 7p22.3, que engloba MAD1L1, que codifica la proteína que controla el ensamblaje del huso mitótico MAD1.
 - Es frecuente la pérdida de genes supresores RB1 y TP53, pero los de la vía tirosina-cinasa, como KRAS o EGFR, rara vez están mutados.
- La información de los aspectos moleculares no es aún suficiente para afectar a los métodos diagnósticos.

DIAGNÓSTICO (Figura 1)

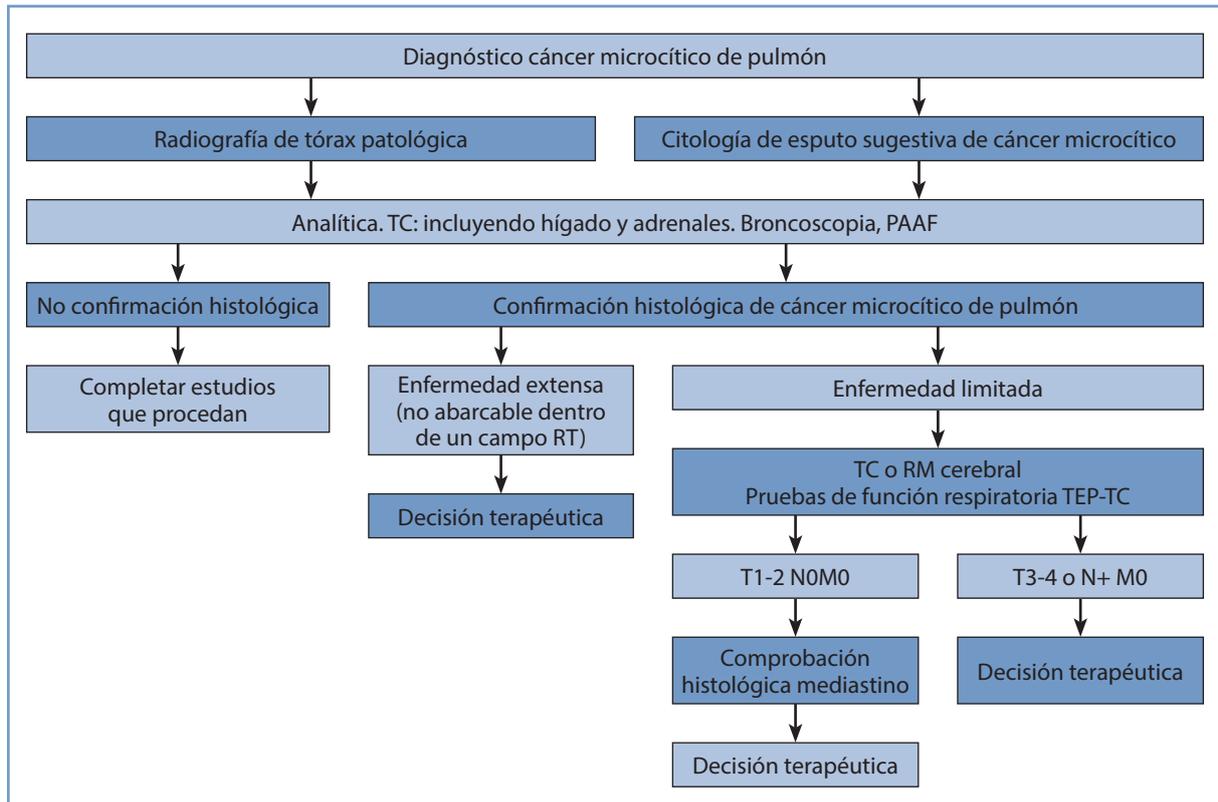


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del cáncer microcítico de pulmón.

El *screening* no es útil para diagnosticar estadios precoces del SCLC. Al diagnóstico es frecuente encontrar una masa hilar con adenopatías *bulky* en el mediastino. Los síntomas más frecuentes son: tos, disnea, hemoptisis, síndrome de vena cava superior y disfagia. Hasta un 70 % de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico. Los lugares más frecuentes de diseminación son: cerebro, hígado, glándulas adrenales, hueso y médula ósea.

El carcinoma microcítico de pulmón es la causa más frecuente de síndrome paraneoplásico, los más habituales son: secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), síndrome de Cushing y síndrome de Lambert-Eaton.

El estudio de extensión debe incluir:

- Historia clínica y exploración física.
- Analítica con hemograma, función renal y hepática, lactato deshidrogenasa, niveles de sodio.
- Tomografía computarizada (TC) con contraste, de tórax y abdomen superior, que incluya hígado y glándulas suprarrenales.
- La gammagrafía ósea es opcional, pero debe realizarse ante la sospecha de metástasis óseas.
- La TC o la resonancia magnética (RM) cerebral son necesarias para descartar metástasis cerebrales en pacientes que vayan a ser tratados con intención radical.
- La aspiración o biopsia de médula ósea puede estar indicada en el caso de elevación aislada de la lactato deshidrogenasa o anemia o leucoeritroblastosis sin otra explicación.
- El uso de tomografía por emisión de positrones-TC (TEP-TC) detecta afectación ganglionar y metastásica oculta con mayor precisión que los estudios radiológicos (19 % más de metástasis), a excepción de las metástasis ce-

rebrales. El 8 % pasa de enfermedad extensa a enfermedad limitada. Un 27 % de los pacientes ven modificado el tratamiento previsto, la mayoría debido a cambios en el volumen de irradiación.

- Si se va a realizar cirugía, los hallazgos de la TEP-TC a nivel del mediastino deben confirmarse histológicamente, bien mediante mediastinoscopia o, preferiblemente, con técnicas mínimamente invasivas, como la punción transbronquial, transesofágica o asistida por videotoracosopia.

ESTADIFICACIÓN

El *Veterans Administration Lung Study* propuso en 1957 un sistema de clasificación dicotomizado:

- *Enfermedad limitada*: afectación capaz de ser englobada en un campo de irradiación. La afectación supraclavicular ipsilateral y mediastínica contralateral se considera enfermedad limitada. Correspondería a los estadios I a IIIB de la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).
- *Enfermedad extensa*: afectación fuera del hemitórax. La presencia de derrame pleural o pericárdico y la afectación a distancia se consideran enfermedad extensa. Es controvertido, pero en general, la afectación hiliar y supraclavicular contralateral también se engloban en esta categoría.

La IALT recomienda la clasificación TNM en el SCLC (véase el cáncer no microcítico).

TRATAMIENTO (Figura 2)

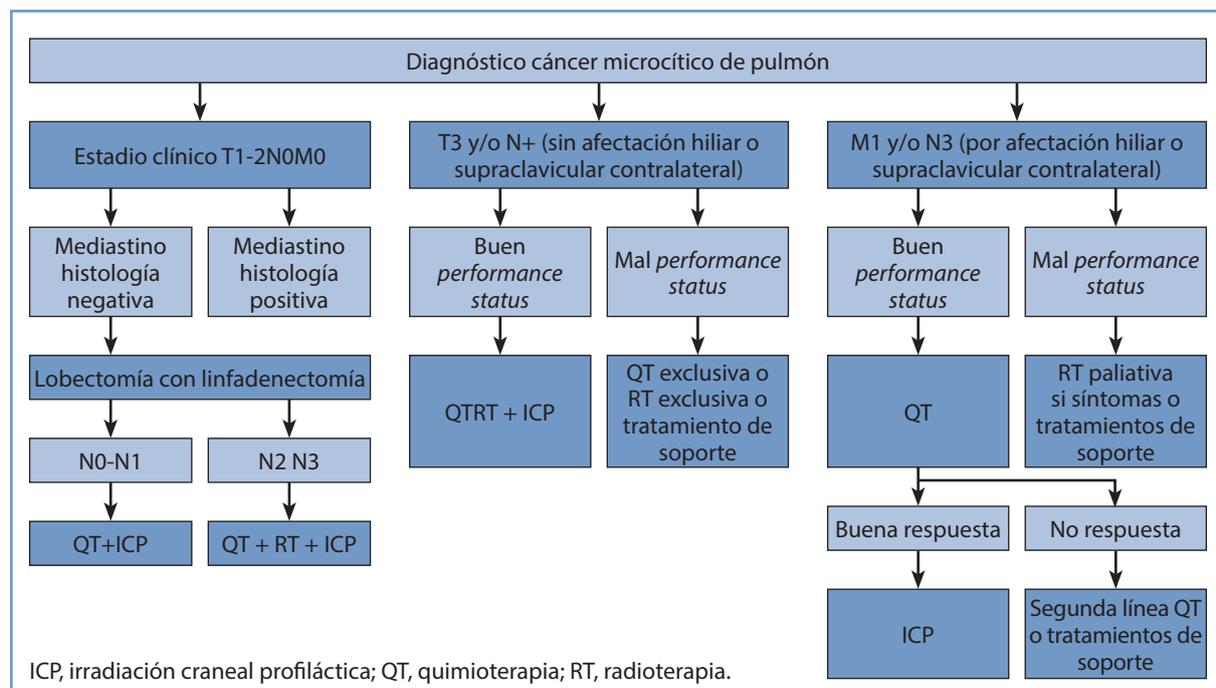


Figura 2. Algoritmo terapéutico del cáncer microcítico de pulmón. ICP, irradiación craneal profiláctica; QT, quimioterapia; RT, radioterapia.

Cirugía

Aunque el carcinoma microcítico de pulmón es una enfermedad sistémica, se debe considerar la cirugía en algunos pacientes con enfermedad limitada:

- Pacientes en estadio T1-2N0M0 con comprobación histológica de no afectación del mediastino (5 % de los pacientes). La cirugía consistirá, preferiblemente, en lobectomía con disección ganglionar mediastínica. Después de la cirugía se recomienda quimioterapia adyuvante seguida, en el caso de afectación ganglionar mediastínica, de radioterapia. La irradiación holocraneal profiláctica (ICP) también está indicada.
- No se ha demostrado beneficio de la cirugía después de la quimiorradioterapia, aunque en algunos estudios retrospectivos se sugiere mejoría en el control local.

Quimioterapia

Está indicada en:

- Adyuvancia tras cirugía.
- En la enfermedad limitada de forma concomitante con la irradiación.
- En la enfermedad extensa de forma exclusiva.

Los regímenes más utilizados son:

- *Combinaciones basadas en platino*: consiguen mayor porcentaje de respuestas y disminuyen el riesgo de muerte respecto a esquemas que no contienen platinos.
 - Cisplatino-etopósido (PE): es el estándar. Muestra igual eficacia y menor toxicidad que otros esquemas. Baja toxicidad en las mucosas.
 - Carboplatino-etopósido: con frecuencia sustituye al PE por el menor riesgo de neuropatía y nefropatía, aunque tiene mayor riesgo de mielosupresión.
 - Estudios:
 - Metaanálisis (Pujol, 2000): la quimioterapia basada en cisplatino consigue mejor respuesta y supervivencia global (SG) que otros esquemas basados en agentes alquilates, sin aumentar la toxicidad.
 - Metaanálisis (Rossi, 2012): no hay diferencias estadísticamente significativas en las respuestas, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG en pacientes que reciben cisplatino frente a los que reciben combinación con carboplatino, lo que sugiere igual eficacia de ambos agentes.
- *Combinaciones basadas en camptotecinas*:
 - Topotecán-cisplatino: es el tratamiento de elección en las recidivas. En primera línea no ha demostrado mejores resultados que el PE.
 - Estudios:
 - Metaanálisis (Lima, 2010): compara regímenes basados en irinotecán-platino (IP) frente a PE. Con IP mejor SG (*hazard ratio* [HR] 0,87) y SLE (HR: 0,83).
 - Eckardt, 2006: comparó el topotecán oral-cisplatino intravenoso frente al PE en pacientes con enfermedad extensa. Se constató una eficacia y tolerabilidad similares con ambos esquemas.

La duración óptima del tratamiento quimioterápico no está bien definida, pero en general se administran de 4 a 6 ciclos. El tratamiento de mantenimiento podría mejorar la supervivencia, pero los resultados no son concluyentes.

– Estudios:

- Artal Cortes (2004): comparan PE frente a epirubicina cisplatino. No hubo diferencias en la respuesta, el tiempo hasta la progresión ni la SG.
- Metaanálisis (Bozcuk, 2005): analizó el tratamiento de mantenimiento/consolidación. Se constató una mejoría en la SG a 1 y 2 años en un 9 % (del 30 % al 39 %) y 4 % (del 10-14 %), respectivamente, con mantenimiento.

Radioterapia

Radioterapia torácica en la enfermedad limitada

La radioterapia mejora la SG entre un 5 % y un 7 % con respecto a la quimioterapia exclusiva.

Son varios los factores relativos al tratamiento radioterápico que influyen en los resultados conseguidos:

- *Forma de combinación de quimioterapia y radioterapia: irradiación secuencial frente a concomitante*. No hay diferencias entre la administración de quimioterapia y radioterapia de forma secuencial y alternante, mientras que con la administración concomitante sí se han conseguido mejores tasas de SG, aunque con mayor toxicidad a nivel hematológico y esofágico.
 - Estudios:
 - Metaanálisis (Pignon, 1992): la radioterapia disminuye el riesgo de muerte con respecto a la quimioterapia exclusiva (HR: 0,86). No hay diferencias con respecto a la radioterapia precoz frente a la tardía.
 - EORTC (1997): compara la administración alternante o secuencial de ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido. No hay diferencias en mediana de supervivencia ni en la SG.
 - *Lung Cancer Study Group of Japan* (2002): mejor SG con tratamiento concomitante frente a alternante. Mayor toxicidad hematológica y discreto aumento de la toxicidad esofágica.
- *Momento de inicio del tratamiento radioterápico en el tratamiento concomitante: precoz frente a diferido*. Los estudios que utilizan quimioterapia basada en cisplatino, sin reducir la dosis por la incorporación de la radiote-

rapia, muestran mayor beneficio cuando la irradiación se administra antes del tercer ciclo, especialmente con quimioterapia basada en platino y cuando se utiliza hiperfraccionamiento.

- Estudios:

- Metaanálisis (Fried, 2004): mejor SG a 2 años con radioterapia antes de las 9 semanas del inicio de la quimioterapia y antes del tercer ciclo; estos beneficios se observan fundamentalmente en pacientes tratados con quimioterapia basada en cisplatino y radioterapia hiperfraccionada.

- Revisión Cochrane (2005): encuentra que el factor que más influye en la SG es un intervalo menor de 30 días entre el inicio de cualquier tratamiento y el fin de la radioterapia, siendo las interrupciones de la irradiación por toxicidad el factor pronóstico adverso más importante.

- *Volúmenes de irradiación: tumor inicial frente a tumor residual postquimioterapia.* Cuando se limita el volumen de irradiación a la enfermedad postquimioterapia, no se han encontrado diferencias en el porcentaje de recidiva local, ni en SG, aunque puede haber más recidivas locales, especialmente supraclaviculares, cuando solo se tiene en cuenta solo la imagen de la TC y no de la TEP, para delimitar la afectación tumoral. A pesar de las posibles discordancias la tendencia actual es tratar el área tumoral, en el momento de la planificación y todas las cadenas ganglionares afectas en el momento del diagnóstico.

- Estudios:

- SWOG (1987): pacientes con respuesta parcial o con enfermedad estable después de quimioterapia, reciben o no, tratamiento radioterápico sobre el volumen tumoral prequimioterapia o postquimioterapia. No se encontraron diferencias en el patrón de recidivas o en la mediana de supervivencia.

- De Ruyscher (2006): encuentran un 11 % de recidivas ganglionares aisladas en pacientes tratados sobre áreas afectadas en la TC, la mayoría de ellas en la región supraclavicular. El mismo grupo repitió el estudio con planificación basada en la TEP, reduciéndose el porcentaje de recidivas al 3 %.

Dosis y fraccionamiento

Históricamente, las dosis administradas en el SCLC, con fraccionamiento convencional, eran menores que las administradas en el carcinoma no microcítico, entre 45-50 Gy. Debido al rápido crecimiento de las células del SCLC se han estudiado esquemas de hiperfraccionamiento acelerado. Un estudio aleatorizado, llevado a cabo por el grupo ECOG, consiguió mejores resultados con tratamiento hiperfraccionado y estableció como estándar la administración de 45 Gy en 30 fracciones de 1,5 Gy dos veces al día, concomitantemente con quimioterapia. No está demostrado que este esquema sea superior a 60-70 Gy administrados de forma convencional. Se están llevando a cabo estudios para documentar esta cuestión, uno en Estados Unidos (CALGB30610/RTOG0538 NCT00433563) y otro en Europa (CONVERT NCT00632853), ambos en fase de reclutamiento. Mientras tanto, en pacientes que rechacen el tratamiento hiperfraccionado se deben administrar dosis de 60-70 Gy con fraccionamiento convencional.

- *Estudios:*

- El ECOG (1999) compara 45 Gy, concomitantes con quimioterapia desde el primer ciclo, administrados de forma estándar 1,8 Gy/día o hiperfraccionada 1,5 Gy/dos veces al día. La supervivencia fue mejor en el grupo que recibió la radioterapia hiperfraccionada frente a la convencional 26 frente a 16 meses.

- El NCCTG (1999) compara 50,4 Gy con el cuarto ciclo de quimioterapia en 28 sesiones diarias o 48 Gy en 32 sesiones, administradas dos veces al día, con un descanso de 2 semanas después de los primeros 24 Gy. No hubo diferencias en el control local ni en la supervivencia.

Radioterapia torácica en la enfermedad extensa

Está aumentando el interés por la irradiación torácica en pacientes seleccionados con enfermedad extensa al diagnóstico. Esto se debe, por una parte, a que con la estadificación con TEP algunos pacientes que hubieran sido tratados como enfermedad limitada, en los cuales se ha demostrado el beneficio de la irradiación, pasan a ser enfermedad extensa, y por otra parte, la utilización de la irradiación holocraneal profiláctica ha aumentado la supervivencia. No hay evidencia suficiente para incorporar la radioterapia torácica en pacientes con enfermedad extensa a la práctica clínica. De acuerdo con los resultados beneficiosos obtenidos en un único ensayo aleatorizado, podría valorarse en el caso de respuesta completa en todas las localizaciones metastásicas y respuesta parcial a nivel torácico. Se desconoce cuáles son la dosis y el volumen de irradiación óptimos en estos casos. Extrapolando resultados de enfermedad limitada, la dosis debería estar entre 45-54 Gy, con un fraccionamiento de 1,5 Gy/dos veces al día. También se han utilizado

esquemas de hipofraccionamiento, 30 Gy en 10 sesiones y 40 Gy en 15. En la actualidad están en marcha un estudio americano (RTOG0937) y otro europeo (NTR1527).

– *Estudios:*

- Jeremic (1999) comparó la quimioterapia o la quimioterapia con radioterapia concomitante, 54 Gy en fracciones de 1,5 Gy dos veces al día, en pacientes con respuesta completa a nivel metastásico y parcial torácica tras quimioterapia. Se constataron mejor mediana de SG (17 frente a 11) y mejor SG a 5 años (9,1 % frente a 3,7 %) en el grupo con irradiación.
- Yee (2012) realizó un ensayo fase II diseñado para evaluar el porcentaje de recidivas torácicas sintomáticas tras radioterapia torácica, 40 Gy en 15 fracciones de 2,66 Gy, en pacientes con enfermedad extensa. Se incluyeron pacientes que no habían obtenido respuestas completas a distancia. Solo 5 de 32 pacientes presentaron recidivas torácicas sintomáticas.

Irradiación holocraneal profiláctica

La irradiación holocraneal profiláctica (ICP) aumenta la supervivencia global y disminuye la incidencia de metástasis cerebrales, tanto en la enfermedad limitada como en la enfermedad extensa, con buena respuesta al tratamiento quimioterápico. La dosis de irradiación estándar es de 25 Gy en 10 sesiones de 2,5 Gy. Las secuelas sobre el sistema nervioso central se atribuyen al daño sobre el área hipocámpica, siendo la edad mayor de 60 años y las dosis altas los factores que más influyen en los efectos secundarios neurológicos. Para disminuirlos, no se debe realizar la irradiación holocraneal de forma concomitante con la quimioterapia, y se deben evitar fracciones de 3 Gy o más y tener en cuenta otros factores de riesgo, como síndromes paraneoplásicos, enfermedad de pequeño vaso o predisposición debida a la edad. En estos pacientes puede valorarse la protección del hipocampo durante la irradiación.

– *Estudios:*

- Metaanálisis (Auperin, 1999). Demostró una reducción significativa del riesgo de metástasis cerebrales con ICP (HR 0,46), disminución de la incidencia de metástasis cerebrales y aumento de la supervivencia a 3 años (15,3 % frente a 20,7 %).
- Slotman (2007). Este ensayo fase III compara la ICP en pacientes con enfermedad extensa con respuesta al tratamiento quimioterápico. Constató menor incidencia de metástasis cerebrales sintomáticas (HR 0,27), mejor mediana de supervivencia libre de enfermedad y mejor mediana de supervivencia global (5,4 frente a 6,7 meses).
- LePèchoux (2009). En este estudio fase III se comparó la ICP con dosis de 25 Gy en 10 sesiones o 36 Gy en 18 sesiones o dos sesiones diarias de 1,5 Gy. Se detectó mayor deterioro neurológico en pacientes que recibieron dosis de 36 Gy, sin mejores resultados.

Recomendaciones por estadio

Enfermedad limitada

- T1-T2N0M0: cirugía (preferiblemente lobectomía con linfadenectomía hilar y mediastínica). Quimioterapia adyuvante tipo PE. Si N2-N3 radioterapia después de quimioterapia adyuvante. Holocraneal profiláctica 25 Gy en 10 sesiones diarias.
- T3 y/o N+: radioquimioterapia concomitantes:
 - Quimioterapia tipo PE 4 o 6 ciclos. Cisplatino 80 mg/m² día 1, etopósido 100 mg/m² días 1, 2 y 3.
 - Radioterapia torácica:
 - Iniciar con el primer o segundo ciclo de la quimioterapia.
 - Volumen de irradiación: volumen que capta en la TEP-TC con 1,5 cm de margen; si no se dispone de TEP-TC valorar, además del volumen tumoral visualizado en la TC, la irradiación electiva de: hilio homolateral y supraclavicular homolateral en caso de afectación mediastínica superior *bulky*. Si se administra después de quimioterapia, incluir el volumen tumoral postquimioterapia y las áreas ganglionares afectadas al diagnóstico.
 - Dosis de 45 Gy a 1,5 Gy/dos veces al día, separadas al menos 6 horas, o 60-70 Gy con fraccionamiento convencional, 2 Gy/día, 5 días a la semana.
 - Radioterapia holocraneal profiláctica: si no hay evidencia de progresión, iniciarla después de concluido el tratamiento quimioterápico. Dosis de 25 Gy en 10 sesiones diarias de 2,5 Gy. Valorar la protección del hipocampo si hay riesgo alto de neurotoxicidad.

Enfermedad extensa

- *Quimioterapia*: PE. Regímenes que sustituyen el cisplatino por irinotecán o topotecán o el etopósido por epirubicina son alternativas razonables.
- *Radioterapia torácica*: no hay evidencia para incluirla en la práctica clínica de rutina, aunque se podría valorar en pacientes con buen *performance status* con respuesta completa a nivel metastásico y persistencia a nivel torácico (los mismos volúmenes que en la enfermedad limitada). Fraccionamientos más utilizados: 54-45 Gy en 2 fracciones diarias de 1,5 Gy, 40 Gy en 15 sesiones diarias de 2,66 Gy, 30 Gy en 10 sesiones diarias de 3 Gy.
- *Irradiación holocraneal profiláctica*: en pacientes con buen *performance status* y respuesta a la quimioterapia.

Volumen blanco clínico, volumen blanco de planificación y órganos de riesgo

En la Tabla 1 se recogen el volumen tumoral microscópico, el volumen blanco clínico, los órganos de riesgo y las dosis utilizadas en los estudios más representativos.

Tabla 1. Volumen tumoral microscópico, volumen blanco clínico y órganos de riesgo				
Protocolo	GTV	CTV	PTV	Órganos críticos
TURRISI	Tumor y ganglios visualizados en la TC	GTV + mediastino bilateral + hilio homolateral	CTV + 1-1,5 cm	Médula < 36 Gy
CALGB30610/ RTOG 0538*	Tumor + ganglios > 1 cm o SUV > 3	GTV + hilio homolateral	– Sin control respiratorio: CTV + 1,5 cm sup-inf, + 1 cm axial – Con control respiratorio: CTV + 1 cm sup-inf, + 0,5 cm axial	Pulmones: – V20 < 40 % – DM p < 20 Gy Corazón: – 60 Gy < 1/3 vol cardíaco, 45 Gy < 2/3 – 40 Gy < 100 % Esófago: – DM < 34 Gy Médula: – HF < 41 Gy – FC: 50,5 Gy
CONVERT ^γ	Tumor + ganglios > 1 cm	GTV + 0,5 cm	CTV + 1 cm superior e inferior + 0,8 cm lateral	Pulmones: – V20 < 35 % Corazón: – DT < 30 Gy: 50 % de vol < 50 % DT Médula: HF: ≤ 42 Gy FC ≤ 48 Gy

CTV, volumen blanco clínico; DM, dosis media; DT, dosis total; FC, fraccionamiento convencional; GTV, volumen tumoral macroscópico; HF, hiperfraccionamiento; PTV, volumen blanco de planificación; SUV, *standardized uptake value*; TC, tomografía computarizada; V, volumen.

*Protocolo CALGB30610. Brazo A: radioterapia torácica 45 Gy, 1,5 Gy/2 veces al día. Brazo B: 70 Gy, 2 Gy/día. Brazo C: 61 Gy, 1,8 Gy/día *boost* concomitante los 9 últimos días. Todos los brazos: quimioterapia tipo PE, 4 ciclos cada 21 días. Inicio radioterapia con el primer o segundo ciclo.

^γProtocolo CONVERT. Brazo control: radioterapia torácica 45 Gy a 1,5 Gy/día. Brazo experimental: 66 Gy a 2 Gy/día. Todos los brazos: quimioterapia PE de 4 a 6 ciclos. Inicio de la radioterapia el día 22 del primer ciclo.

Técnicas de irradiación, tratamientos de soporte y seguimiento

(Véase el capítulo dedicado al carcinoma no microcítico de pulmón.)

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pécoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999; 341: 476-84.
2. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4837-45.
3. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2092-9.
4. Le Pécoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al; Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): A randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 467.
5. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1618-24.
6. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 1: CD004700.
7. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3054-60.
8. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999; 340: 265-71.
9. Van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 329-36.
10. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 215-9.

MESOTELIOMA



F. Couñago Lorenzo
*Servicio de Oncología Radioterápica
Clínica Quirón. Madrid*

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma es un tumor agresivo de la pleura que cursa habitualmente con una evolución fatal. Es un tumor raro, ya que solo se registran 10 casos por millón de habitantes/año en países desarrollados. Su incidencia está aumentando en algunos países (Rusia, Europa occidental, China o India).

En el 80-90 % de los casos se relaciona con la exposición al asbesto. Se necesita una exposición prolongada, más de 15 años, y el periodo de latencia es muy largo, 20-40 años tras el contacto.

Existe una relación causal con el tabaco y otras fibras minerales, como la eriotina y la tremolita. Pueden existir además factores genéticos que desempeñen un papel relevante en la etiología del mesotelioma.

El origen más común es la pleura, tanto visceral como parietal. También se puede originar en el peritoneo y en la túnica vaginalis testicular.

Es más habitual en varones en la sexta o séptima décadas de la vida.

Existen tres subtipos histológicos: el epitelioides (el más frecuente y de mejor pronóstico), el sarcomatoides o fibroso y el bifásico o mixto. Es necesario diferenciarlo del adenocarcinoma pleural, para lo cual se suelen requerir estudios inmunohistoquímicos.

DIAGNÓSTICO

- Los *síntomas* más frecuentes son dolor torácico y/o disnea.
- *Pruebas de imagen*: inicialmente se debe realizar una tomografía computarizada (TC) de tórax con contraste intravenoso (es la prueba fundamental). Se puede ver un engrosamiento pleural; derrame pleural; contracción del hemitórax ipsilateral y/o afectación mediastínica, de la pared torácica o diafragmática.
- *Biopsia pleural* percutánea o guiada por imagen o por toracoscopia; lavado pleural; toracocentesis con citología de líquido pleural.
- *Si se confirma el mesotelioma*: realizar una tomografía por emisión de positrones-TC (TEP-TC), de alta sensibilidad y especificidad. La TEP-TC se realizará antes de la pleurodesis con talco, puesto que el engrosamiento pleural resultante puede ser indistinguible del tumoral. La resonancia magnética (RM) de tórax es opcional. Se valorará el mediastino mediante ecobroncoscopia (EBUS) o mediastinoscopia.
- *Si se plantea cirugía*: realizar las pruebas de función pulmonar, un ecocardiograma, una prueba de esfuerzo y una gammagrafía de perfusión.
- *Marcadores séricos (opcionales)*: cabe citar la mesotelina, que se asocia con la agresividad del mesotelioma (sensibilidad del 81 % y especificidad del 80-100 %) y que se relaciona solo con la variedad epitelioides; la osteopontina y el factor potenciador de megacariocitos (marcador de respuesta tras la cirugía).

CLASIFICACIÓN TNM

En la Tabla 1 se muestra la clasificación TNM del mesotelioma pleural.

Tabla 1. Estadificación TNM del mesotelioma pleural <i>(American Joint Committee on Cancer [AJCC] 7.ª edición)</i>			
TNM	Extensión		
Tumor primario			
Tx	Tumor primario no evaluable		
T0	No hay evidencia de tumor primario		
T1	El tumor abarca la pleura parietal homolateral con o sin afectación de la pleura mediastínica o diafragmática		
T1a	No afectación de la pleura visceral		
T1b	Afectación de la pleura visceral		
T2	El tumor abarca cualquiera de las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con, al menos, una de las siguientes características: invasión del músculo diafragmático, invasión del parénquima pulmonar		
T3	Tumor localmente avanzado potencialmente resecable. El tumor afecta a cualquier superficie pleural homolateral con, al menos, una de las siguientes características: invasión de la fascia endotorácica, invasión de la grasa mediastínica, foco solitario del tumor completamente resecable invadiendo los tejidos blandos de la pared del tórax, sin afectación transmural del pericardio		
T4	Tumor localmente avanzado irresecable. El tumor afecta a cualquiera de las superficies pleurales homolaterales con, al menos, una de las siguientes características: invasión difusa o multifocal de los tejidos blandos de la pared del tórax con o sin afectación costal, extensión transdiafragmática del tumor al peritoneo, invasión del mediastino, extensión directa a la pleura contralateral, invasión de la columna vertebral, extensión a la superficie interna del pericardio, con o sin efusión pericárdica o invasión del miocardio		
Ganglios linfáticos			
Nx	Ganglios linfáticos no evaluables		
N0	Sin evidencia de afectación ganglionar linfática		
N1	Metástasis en ganglios hiliares y/o peribronquiales ipsilaterales		
N2	Metástasis en ganglios subcarinales o mediastínicos ipsilaterales incluyendo los ganglios de la mamaria interna ipsilateral o ganglios peridiafragmáticos		
N3	Ganglios mediastínicos contralaterales, mamaros internos contralaterales o ganglios supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales		
Metástasis			
Mx	Metástasis a distancia no evaluables		
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Estadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2 T1, T2 T3	N1 N2 N0-N2	M0 M0 M0
IV	T4 Cualquier T Cualquier T	Cualquier N N3 Cualquier N	M0 M0 M1

TRATAMIENTO

Modalidades de tratamiento

Cirugía

El objetivo de la cirugía es la citorreducción macroscópica completa del tumor. Existen dos tipos de cirugía radical:

- *Pleurectomía/decorticación (P/D)*: consiste en la resección completa de la pleura afectada y todo el tumor macroscópico, preservando el pulmón. Puede indicarse en todos los estadios y consigue una mejor reserva funcional, con cifras de mortalidad menores del 5 %, pero a costa de un elevado porcentaje de recurrencias y unas cifras de supervivencia muy bajas a pesar del tratamiento adyuvante con radioterapia. Por otro lado, la conservación del pulmón dificulta la administración de dosis altas de radioterapia tras la cirugía.
- *Pneumonectomía extrapleural (EPP)*, que consiste en la resección en bloque de la pleura afectada, el pulmón ipsilateral, el diafragma ipsilateral y a menudo el pericardio. Es el procedimiento quirúrgico que consigue una mayor citorreducción, pero solo el 60 % de las EPP se consideran óptimas. Hasta el 80 % de los pacientes tratados con EPP, sin tratamiento adyuvante, recidivan localmente. La mortalidad aguda de la EPP es del 3,5-8 % y la morbilidad alcanza el 60 %.

La linfadenectomía mediastínica se recomienda en ambos casos, P/D o EPP. La decisión sobre realizar P/D o EPP debe basarse en múltiples factores: experiencia del cirujano, capacidad funcional y cardíaca del paciente, indicación de tratamiento adyuvante posterior y riesgo de complicaciones graves. No existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen las dos técnicas. Flores y cols. (1), en un artículo publicado en 2008, concluían que, si bien algunos subgrupos de pacientes (estadios I y II, con histología epitelioide y buen estado funcional) se benefician de la EPP, la elección de la técnica debe realizarse de forma individualizada y teniendo en cuenta los factores expuestos anteriormente.

La cirugía radical en el mesotelioma es controvertida, puesto que disponemos de un pequeño ensayo aleatorizado de factibilidad en el que se compara la EPP + radioterapia hemitorácica, al tratamiento sistémico exclusivo sin cirugía, y en el que se concluye que la EPP no aumenta la supervivencia y sí la morbilidad (2). Sin embargo, un estudio retrospectivo de 540 pacientes concluyó que la EPP, la experiencia del cirujano y la utilización de pemetrexed se asociaron a un incremento de la supervivencia de los pacientes (3).

En estadios iniciales operables (I-II), sin afectación ganglionar, con histología favorable y con buen *performance status*, la EPP puede ser la mejor opción. Para estadios más avanzados, con afectación ganglionar múltiple, áreas de invasión local, histología mixta y/o pacientes con un regular *performance status*, la P/D puede ser una mejor opción.

Para el manejo del derrame pleural, la toracocentesis diagnóstica y evacuadora debe ser de elección para el alivio de la disnea. Si con la toracocentesis no se llega al diagnóstico, se recomienda pasar directamente a la toracoscopia, que permite el drenaje pleural, la toma de biopsias y la realización de pleurodesis con talco. En los pacientes con colapso pulmonar y en los que la pleurodesis ha fracasado, la realización de un shunt pleuroperitoneal alivia la disnea en el 90 % de los casos.

Quimioterapia

La quimioterapia se puede utilizar en pacientes operables, antes o después de la cirugía o como tratamiento exclusivo en pacientes inoperables, con metástasis o en aquellos con histología sarcomatoide. El tratamiento de primera línea es el cisplatino-pemetrexed, que es el *gold standard* para el mesotelioma, después de que en un ensayo aleatorizado fase III demostrara el incremento del tiempo a la progresión (5,7 frente a 3,9 meses) y de supervivencia, comparado con el cisplatino exclusivamente (mediana de supervivencia: 12,1 frente a 9,3 meses) (4).

Otros esquemas de quimioterapia aceptables en primera línea son: pemetrexed y carboplatino en pacientes con comorbilidades y/o mal *performance status* (5) o gemcitabina y cisplatino. En segunda línea, se suele utilizar gemcitabina + vinorelbina.

Radioterapia

La radioterapia se puede utilizar como parte de un esquema multimodal radical o como parte de un tratamiento paliativo para aliviar el dolor torácico o las metástasis óseas o cerebrales. Asimismo, se puede aplicar la radioterapia

para prevenir la recurrencia en los tractos de instrumentación quirúrgica, después de las manipulaciones pleurales, aunque su utilidad no ha sido claramente establecida en los estudios aleatorizados existentes al respecto.

Después de la EPP, la radioterapia adyuvante ha demostrado reducir los porcentajes de recurrencia local (6). Los pacientes candidatos a radioterapia adyuvante son aquellos con buen *performance status*, función pulmonar y función renal. Además, hay que tener en cuenta si se realiza una P/D dejando por tanto el pulmón intacto, las altas dosis de radioterapia al hemitórax completo, no han demostrado aumento de la supervivencia y la toxicidad, sin embargo, es muy importante (7).

La realización de un tratamiento trimodal que integra la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia ha sido objeto de varios estudios prospectivos. En ellos, la quimioterapia se utiliza como tratamiento de inducción previo a la cirugía o tras cirugía radical con EPP: La radioterapia se utiliza después de la cirugía y de la quimioterapia. Los mejores resultados, con medianas de supervivencia de 50-60 meses, se consiguieron en aquellos pacientes que alcanzaron remisión tras la quimioterapia, en los que se pudo realizar EPP sin residuo tumoral, cuando no existía afectación ganglionar (pN0) y en la variedad epitelial (8).

Opciones de tratamiento por estadios-niveles de evidencia

En la Tabla 2 se muestra un resumen de las recomendaciones de tratamiento del mesotelioma según los estadios.

Estadio	Recomendación de tratamiento	Nivel de evidencia
I-III Histología epitelial o mixta	1. Resecable y pN0 y epitelioide y médicamente operable: EPP ⇒ RT hemitorácica 54/1,8-2 Gy 2. Irresecable o N+ QT neoadyuvante (cisplatino/pemetrexed) y reevaluar; si es irresecable: continuar QT; si pN+: QT exclusiva; si es resecable y pN0: EPP ⇒ RT hemitorácica 54 /1,8-2 Gy ± QT	2A
Médicamente inoperable por EPP y/o N+	Observación frente a QT frente a P/D ⇒ QT (no se recomienda la RT por la elevada toxicidad y las bajas cifras de supervivencia)	2A
IV o histología sarcomatoide	QT(cisplatino-pemetrexed) ± RT paliativa	1

EPP, pneumonectomía extrapleural; P/D, pleurectomía/decorticación; RT, radioterapia; QT, quimioterapia.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Consideraciones antes de iniciar la radioterapia adyuvante a la pneumonectomía extrapleural

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios: *performance status* ≤ 1 del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) > 80 % y buen *status* funcional pulmonar; hay que asegurarse de confirmar una buena función renal, de modo que es imprescindible reestadificar al paciente con una TEP-TC o una TC antes de iniciar la radioterapia. Los pacientes que necesitan oxígeno no deberían recibir tratamiento de radioterapia adyuvante.

Inmovilización

Los pacientes deben colocarse en decúbito supino con un sistema de inmovilización y con la colocación de marcas radioopacas en todas las cicatrices y sitios de drenaje. Se realiza la TC con cortes cada 5 mm, preferiblemente con contraste intravenoso, desde la mitad del cuello hasta la espina iliaca anterosuperior.

Volúmenes de tratamiento

El volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV) debería incluir cualquier tumor visible macroscópicamente. El volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV) en radioterapia adyuvante, después de la EPP, debería incluir el hemitórax completo, la incisión de toracotomía (incluidos los tractos de biopsia en la pared torácica), los puntos de drenaje, los clips quirúrgicos y cualquier localización potencial de enfermedad residual. Los límites del CTV son:

- *Límite superior*: por encima de la primera costilla o 5 mm por encima de la incisión superior del tórax.
- *Límites anterior, posterior y lateral*: 5 mm por fuera del tórax o de la piel, en las zonas de incisión quirúrgica.
- *Límite medial*: debe incluir el mediastino ipsilateral, la tráquea y los ganglios subcarinales. No debe incluirse el corazón en el CTV.
- *Límite inferior*: 5 mm por debajo de los clips situados más caudalmente durante la EPP. Se localiza por debajo de la inserción del diafragma, a la altura de L1-L4.

La reflexión pleural anteromedial y de la crura diafragmática son los lugares más difíciles de definir tras la cirugía. Se recomienda, por ello, la colocación de clips intraoperatorios o ayudarse de la imagen de la TC previa a la cirugía. No se aconseja la irradiación ganglionar electiva extensa (incluyendo todo el mediastino y las regiones supraclaviculares bilaterales).

El volumen blanco de planificación (*planning target volumen*, PTV) debería incluir los errores de movimiento del órgano y de colocación o *set-up* diarios. Este margen varía en función de cada centro según las técnicas de simulación utilizadas (con o sin inclusión de movimiento), la reproducibilidad diaria de la colocación y el movimiento individual del paciente. En general, suele ser un margen de 5-10 mm con respecto al CTV.

Dosis

Las dosis de radioterapia dependen del objetivo del tratamiento y del estado de los márgenes quirúrgicos (Tabla 3). En las zonas de enfermedad residual macroscópica deberían administrarse como mínimo 60 Gy, siempre que no se excedan las tolerancias de los órganos de riesgo. Las dosis diarias de 4 Gy parecen ser más eficaces que las de menos de 4 Gy, en lo que se refiere al alivio del dolor torácico. Parece que el empleo de una dosis total > 40 Gy consigue mejores resultados. En la radioterapia preventiva de recidiva a nivel de los tractos de instrumentación quirúrgica, se recomienda una dosis total de 21 Gy (3 x 7 Gy).

Tabla 3. Dosis recomendadas para radioterapia fraccionada

Tipo de tratamiento	Dosis total	Dosis por sesión	Duración del tratamiento
Preoperatorio	45-50 Gy	1,8-2 Gy	4-5 semanas
Postoperatorio			
Márgenes negativos	50-54 Gy	1,8-2 Gy	4-5 semanas
Márgenes positivos	54-60 Gy	1,8-2 Gy	5-6 semanas
Paliativo			
Dolor torácico	20-40 o 30	≥ 4 Gy 3 Gy	1-2 semanas 2 semanas
Metástasis cerebrales múltiples o metástasis óseas	30 Gy	3 Gy	2 semanas
Radioterapia preventiva para prevenir la recurrencia en los tractos quirúrgicos	21 Gy	7 Gy	1-2 semanas

Técnicas

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una técnica que permite una mayor conformación de las dosis altas de radiación e incrementa la cobertura del hemitórax, en comparación con la radioterapia convencional conformada. Si se utiliza IMRT, deberían reducirse las dosis de radiación en el pulmón contralateral, ya que el riesgo de neumonitis fatal es muy alto cuando no se aplican de forma estricta las restricciones de dosis. Otras tecnologías utilizadas en el tratamiento del mesotelioma son la tomoterapia o los protones, además de la braquiterapia o la radioterapia intraoperatoria.

Órganos de riesgo (Tabla 4)

La dosis al pulmón contralateral (dosis media mayor de 8,5 Gy) es el parámetro que mejor se relaciona con la toxicidad radioinducida grave, y su obligado cumplimiento es el factor que más limita la neumonitis grados 4-5 (9). También se deben reducir lo máximo posible las dosis bajas al pulmón contralateral.

Órgano de riesgo	Limitación de dosis
Pulmón contralateral	< 10-20 % del volumen debe recibir > 20 Gy < 75 % del pulmón debe recibir > 5 Gy Dosis media al pulmón < 8-10 Gy
Hígado	< 30 % del volumen debe recibir > 30 Gy
Riñón contralateral	< 20 % del volumen debe recibir > 15 Gy
Corazón	< 1/3 del volumen cardiaco debe recibir > 60 Gy < 2/3 del volumen cardiaco debe recibir > 45 Gy 100 % del volumen cardiaco < 40 Gy
Médula espinal	Dosis máxima < 50,5 Gy
Esófago	1/3 < 60 Gy 2/3 < 55 Gy 3/3 < 45 Gy Dosis media < 34 Gy

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE

- *Efectos secundarios agudos*: astenia, dermatitis, neumonitis, esofagitis, pericarditis y síndrome de L'Hermitte (mielitis rádica). El tratamiento es similar al descrito en el carcinoma de pulmón.
- *Efectos secundarios tardíos*: fibrosis pulmonar, estenosis esofágica, alteración del peristaltismo esofágico, fístulas traqueoesofágicas, pericarditis, fibrosis pericárdica, cardiomiopatía restrictiva, patología coronaria y mielitis.

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

La expectativa de vida de los pacientes con mesotelioma es muy corta, con medianas de supervivencia de 8-14 meses (Tabla 5).

Estadio	Mediana de supervivencia
I	35 meses
II	16 meses
III	12 meses
IV	6 meses

No existen recomendaciones precisas sobre el valor del seguimiento en el mesotelioma. La mayoría de los pacientes fallecen en una Unidad de Cuidados Paliativos ante la dificultad del manejo de los síntomas respiratorios. Pocos pacientes sobreviven más de 2 años, y en ellos se plantea un seguimiento similar al recomendado en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

RESUMEN: ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO (Figuras 1 y 2)

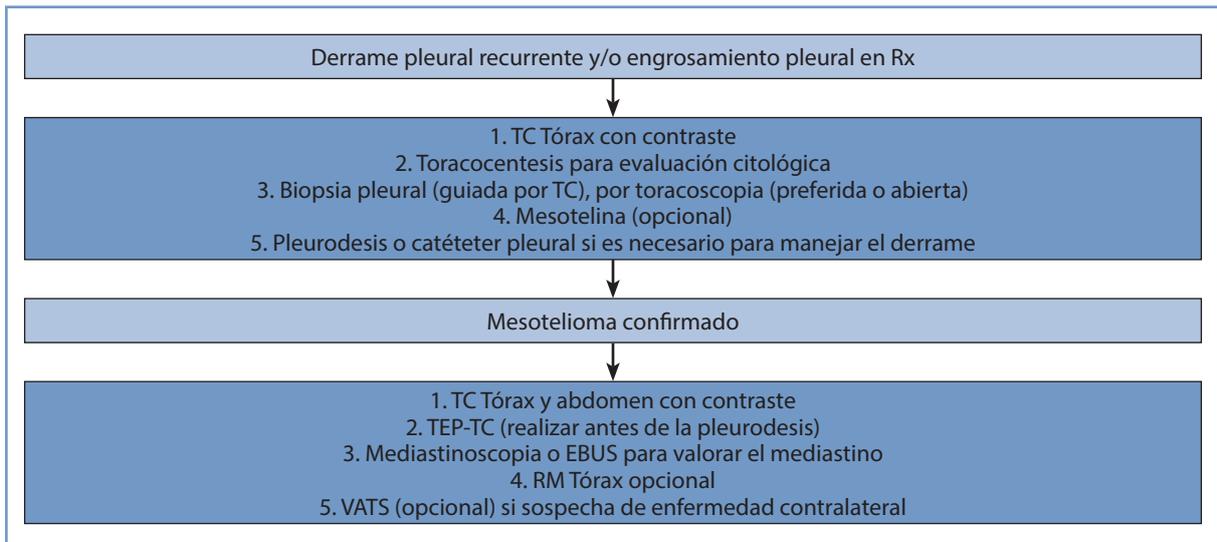


Figura 1. Algoritmo diagnóstico.

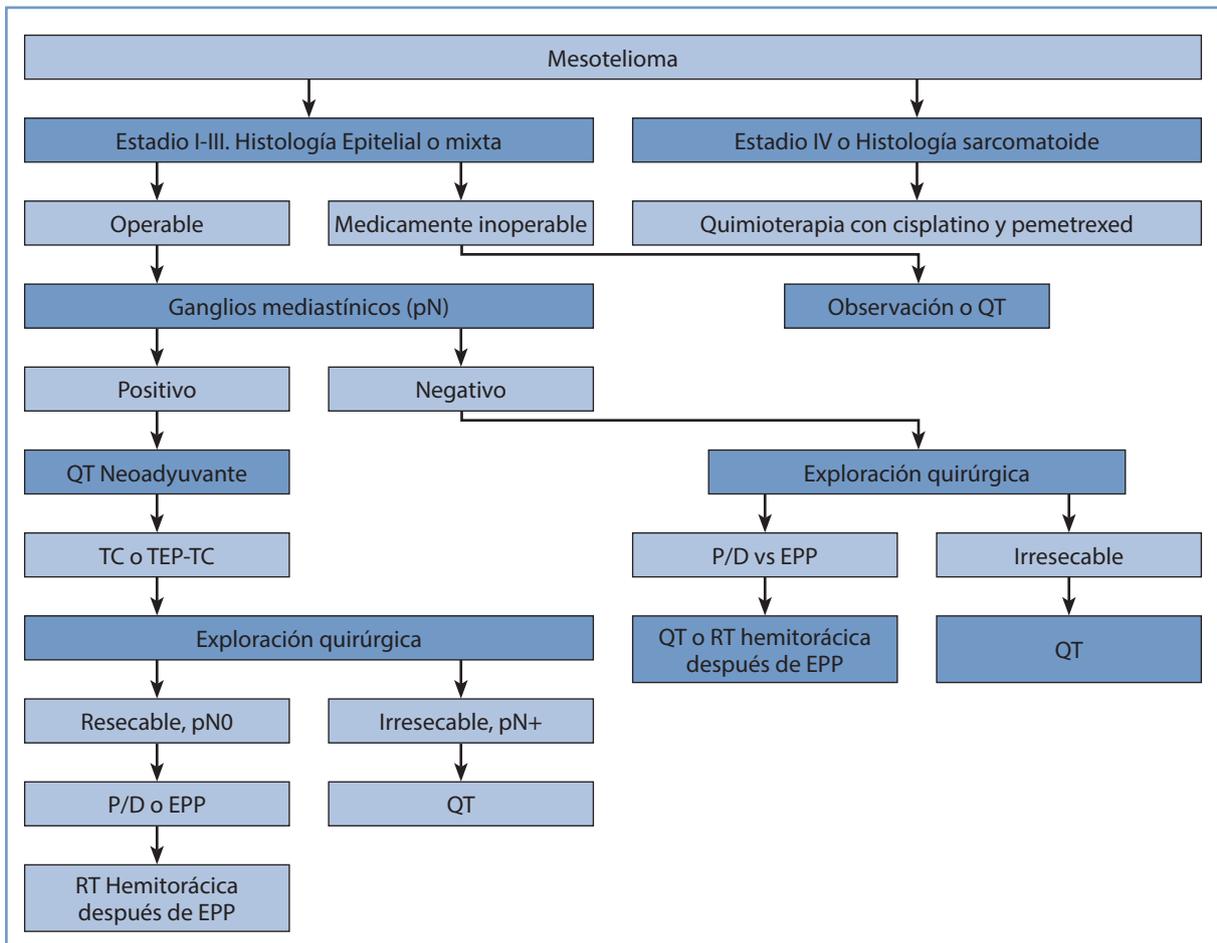


Figura 2. Algoritmo terapéutico. EPP, pneumonectomía extrapleural; P/D, pleurectomía/decorticación; RT, radioterapia; QT, quimioterapia; TC, tomografía computarizada; TEP-TC, tomografía por emisión de positrones-TC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baldini EH. Radiation therapy options for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 21: 159-63.
2. Bolukbas S, Manegold C, Eberlein M. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer.* 2011; 71: 75-81.
3. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135: 620-6.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Malignant pleural mesothelioma. Version 2.2012. NCCN.org.
5. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 1685-93.
6. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemotherapy-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 756-63.
7. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: Clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 763-72.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2636-44.
9. Yajnik S, Rosenzweig KE, Mychalczak B, Krug L, Flores R, Hong L, et al. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 1319-26.
10. Yan TD, Cao CQ, Boyer M, Tin MM, Kennedy C, McLean J, et al. Improving survival results after surgical management of malignant pleural mesothelioma: An Australian institution experience. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 17: 243-9.

TIMOMA



E. Puertas Calvo

*Servicio de Oncología Radioterápica
Clínica Quirón. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

El timoma es una neoplasia derivada de células epiteliales del timo, órgano localizado en el mediastino anterior, que alcanza su máximo tamaño durante la pubertad e involuciona posteriormente hasta presentarse como linfocitos dispersos por el tejido adiposo.

Representan entre un 10-20 % de las masas mediastínicas, y un 50 % de los tumores del mediastino anterior. Tiene una incidencia baja (0,15 casos/100.000 personas/año, Estados Unidos). Presentan un pico de incidencia a los 40-50 años de edad, sin diferencias entre sexos. Muestran un patrón de crecimiento lento, con baja afinidad para diseminarse fuera del tórax. Lo más habitual es la diseminación a la pleura, el pericardio o los elementos diafragmáticos. Hasta un 5 % de los timomas pueden metastatizar al hígado, al hueso o al área supraclavicular. El pronóstico dependerá del estadio y el tipo de resección e invasión.

Los timomas se pueden asociar a enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico o miastenia gravis. Solo un 15 % de los pacientes con miastenia gravis desarrollará un timoma, pero hasta un tercio de los pacientes afectados de un timoma podrán presentar miastenia gravis (tipo B3). Otros síndromes paraneoplásicos son aplasia pura de células rojas (PRCA 5-10 % casos) e hipogammaglobulinemia (síndrome de Good: 3-6 %).

No obstante, la forma de presentación más habitual es el diagnóstico como hallazgo casual, en fase asintomática, durante la realización de una exploración torácica realizada por otro motivo. Los síntomas más comunes son tos, disnea y dolor torácico (afectación de las estructuras adyacentes), o como síndrome de la vena cava superior (en estadios avanzados).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un sistema de clasificación patológica en 1999, modificando así la antigua clasificación (Tabla 1) basada en el tipo de célula predominante (linfocítica, epitelial mixta y células ovoideas):

Clasificación OMS	Histología	Incidencia (%)	Supervivencia global a 10 años
A	Timoma medular	9	97
AB	Timoma mixto	24	95
B1	Timoma predominio cortical	13	92
B2	Timoma cortical	24	81
B3	Carcinoma tímico bien diferenciado	15	62
C	Carcinoma tímico	15	29

- *Timoma tipo A (células fusiformes o tipo medular)*: sin atipia celular. Pronóstico excelente. Tasa de supervivencia > 15 años cercana al 100 %.
- *Timoma tipo AB (timoma mixto)*: presenta baja asociación con miastenia gravis, y una tasa de supervivencia a 15 años superior al 90 %.
- *Timoma tipo B1 (linfocítico o de predominio cortical)*: muy similar al timo funcional normal. Muestra gran asociación con miastenia gravis (hasta un 50 %) y una tasa de supervivencia a 20 años del 90 %.
- *Timoma tipo B2 (timoma de la corteza o de células poligonales)*: alta asociación a miastenia gravis (hasta un 71 % de los casos). Tasa de supervivencia a 20 años del 60 %.
- *Timoma tipo B3 (timoma epitelial, timoma atípico y carcinoma tímico bien diferenciado)*: asociación con miastenia gravis del 46 % y una tasa de supervivencia a 20 años del 40 %.
- *Timoma tipo C (carcinoma tímico)*: clara atipia citológica. Carecen de linfocitos inmaduros (diferencia con respecto a los tipos A o B). Puede evolucionar de un timoma preexistente. Alta tasa de recidiva local o metastásica (hasta un 30 %) y tasa de supervivencia a 10 años del 30 %.

DIAGNÓSTICO

Una cuidadosa exploración física y las pruebas de imagen adecuadas (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM] y tomografía por emisión de positrones-TC [PET/TC]) pueden ser suficientes para el diagnóstico de sospecha. El principal diagnóstico diferencial con las masas de mediastino anterior son los linfomas, que suelen presentar características clínicas específicas (síntomas B y adenopatías cervicales), tumores germinales o tumores tiroideos ectópicos.

La TC con contraste es útil para valorar la afectación ganglionar y/o metastásica. Asociada a la RM, puede resolver la afectación de estructuras vecinas (fundamental para la estadificación y el estudio de resecabilidad), así como el espesor del timo. La PET/TC ha demostrado su utilidad para detectar enfermedad a distancia, y puede ayudar a diferenciar los distintos subtipos histológicos.

Habría que valorar la realización de una espirometría y una analítica (hemograma básico, beta-HCG, alfa-fetoproteína, lactato deshidrogenasa, anticuerpo antirreceptor de la acetilcolina, T3, T4 y tirotropina) para descartar otros tumores malignos de células germinales o de tiroides ectópico.

Debe evitarse la biopsia quirúrgica si la sospecha radiológica es clara, en particular mediante un abordaje transpleural (riesgo de implantación).

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

La forma de clasificación por estadio clínico o tumoral, basada en los hallazgos patológicos y quirúrgicos, fue propuesta por Bergh y cols. en 1978 y posteriormente modificada por Masaoka y cols. en 1981 (Tabla 2), que presenta una adecuada relación con la supervivencia. No es muy útil el sistema de clasificación TNM, dado que la mayoría de los timomas no presentarán afectación ganglionar, y lo más relevante a nivel clínico y de supervivencia es la extensión tumoral local.

Estadio	Criterio diagnóstico	Supervivencia global (%)
I	Tumores encapsulados (aquellos que invaden la cápsula sin atravesarla)	87
II	A. Invasión transcapsular microscópica B. Invasión del tejido graso o adhesión pleural/pericárdica (sin atravesarlos)	78
III	Afectación macroscópica de las estructuras adyacentes A. Sin afectación de grandes vasos B. Con afectación de grandes vasos	57
IV	A: Presencia de implantes pleurales o pericárdicos B: Metástasis hematógena o linfógena	24

TRATAMIENTO

Las distintas modalidades de tratamiento incluyen la cirugía, la radioterapia y la radioquimioterapia. En la Tabla 3 se muestra una recomendación de tratamiento según el estadio. El paciente deberá ser evaluado para descartar miastenia gravis, y recibir un tratamiento adecuado antes de la resección quirúrgica.

La resección quirúrgica se considera el tratamiento estándar en los timomas resecables. Es fundamental garantizar la resección completa (R0), vía esternotomía media, intentando resecar todo el timo y el tejido graso adyacente, así como la extensión tumoral extratímica. Puede requerir la resección del pericardio, el nervio frénico, la pleura, el pulmón, e incluso grandes estructuras vasculares. Deberían explorarse las superficies pleurales, y resecar si es factible los potenciales implantes. La tasa de resecabilidad de los estadios I es cercana al 100 % de los casos, con bajas tasas de mortalidad. Estas cifras empeoran a medida que aumenta el estadio, llegando al 26 % (0-78 %) en los estadios IV. La resección quirúrgica completa es el principal factor pronóstico, y si esta no se consigue será mandatoria una terapia adyuvante para aumentar la tasa de supervivencia.

El tratamiento radioterápico debe administrarse en aquellos tumores irresecables, o cuando hay una resección incompleta (R1-2) del timoma y carcinoma tímico. Es fundamental conocer de forma precisa la extensión extracapsular y los márgenes quirúrgicos. Se indica radioterapia adyuvante en la mayoría de los pacientes resecados estadios II, III y IV, así como en los estadios I, cirugía R1 (Tabla 4).

Estadio	Tratamiento recomendado
I	Resección completa (R0)
II	Resección completa (R0) + radioterapia adyuvante si margen cercano o afectado, carcinoma tímico y tumor carcinoide
III	Resección completa + radioterapia adyuvante Si no es resecable de forma marginal: valorar tratamiento neoadyuvante Si claramente no es resecable: quimioterapia/radioterapia o radioterapia exclusiva
IV	Quimioterapia inducción → radioterapia y/o cirugía en función de la respuesta

Estadio	Indicaciones de radioterapia adyuvante*
I	Si resección incompleta o pacientes inoperables
II	Indicado si estadio IIB o superior (invasión cápsula), margen quirúrgico cercano, grado histológico B o C y tumor adherido al pericardio. Resección incompleta o paciente inoperable
III	Todos
IV	Todos

* Siempre indicado en casos de paciente inoperable o resección incompleta.

Existe un estudio aleatorizado prospectivo de 29 pacientes (Zhang y cols., 1999) en el que se estudiaba el beneficio de la radioterapia adyuvante en timomas estadio I con resección completa. No se objetivaron diferencias en la tasa de supervivencia. Forquer y cols. (2009) publicaron una serie retrospectiva de 901 pacientes afectados de timoma resecado, en la que se evidenció un beneficio de la radioterapia adyuvante en los estadios II y III, con tasas de supervivencia a 5 años del 66 % frente al 76 %. Kondo y Monden (2003) presentaron una revisión de 1.320 pacientes afectados de tumores epiteliales tímicos. Se objetivó que el estadio clínico de Masaoka es un excelente factor pronóstico. La resección completa era el principal factor pronóstico. Curran y cols. (1988) publicaron una serie retrospectiva de 103 pacientes afectados de timoma. No se observaron recurrencias en los estadios I con resección completa sin radioterapia. Se objetivó hasta un 53 % de recidivas locales en los estadios II y III que no habían recibido radioterapia adyuvante, un 0 % de recidivas mediastínicas si se añadía radioterapia a la cirugía R0 y un 21 % de recidiva si la resección incompleta y se realizó radioterapia adyuvante.

Respecto al tratamiento combinado de radioquimioterapia, en la literatura médica solo hay estudios de timomas localmente avanzados (III-IV). El esquema de quimioterapia más empleado es PAC (platino, doxorubicina y ciclofosfamida), y radioterapia secuencial, mostrando una supervivencia global (5 años) variable entre 31-91 %. En particular, en los estadios III-IV se ha analizado el beneficio del tratamiento quimioterapia/quimioterapia-radioterapia neoadyu-

vante (Wright y cols.) en 10 pacientes con cisplatino-etopósido + radioterapia, consiguiendo una tasa de resección R0 del 80 % y una supervivencia global (5 años) del 69 %. Pese a que se requieren estudios aleatorizados prospectivos, debido al pobre resultado de la cirugía en los estadios III, se está generalizando el uso del tratamiento quimioterapia/radioterapia. Si es un carcinoma tímico se recomienda administrar carboplatino/paclitaxel.

Las *recomendaciones para el tratamiento combinado neoadyuvante* en estadios avanzados, por consenso, son las siguientes:

- Es recomendable conseguir el diagnóstico histológico mediante una biopsia guiada por TC.
- Esquemas de quimioterapia que contengan platino.
- Si el volumen de tratamiento es pequeño: radioterapia/quimioterapia concomitante y posterior cirugía.
- Si el volumen de tratamiento es grande: quimioterapia, radioterapia y posterior cirugía.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Se recomienda *TC de simulación* en decúbito supino, con inmovilizador de brazos.

La delimitación debería realizarse empleando herramientas de fusión con pruebas iniciales (RM-TC diagnóstico fusionado con TC de simulación). Valorar la TC-4D, el *gating* respiratorio o el control activo de la respiración.

– La *planificación* debe realizarse con radioterapia tridimensional conformada, radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y tomoterapia, así como radioterapia guiada por la imagen (IGRT) para disminuir las dosis en el tejido sano.

– *Fase de delimitación:*

- Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV): tumor visible + clips quirúrgicos en zonas de margen afectado.
- Volumen blanco clínico (*clinical tumor volumen*, CTV): incluir el timo completo (si la resección es parcial) más clips quirúrgicos. No se recomienda el tratamiento de áreas ganglionares, salvo que estén afectadas, dada la baja tasa de diseminación ganglionar.
- Volumen blanco de planificación (*planning target volumen*, PTV): CTV + 1-1,5 cm (según la técnica de simulación).

– *Dosis de prescripción:*

- Tratamiento neoadyuvante: 50 Gy a 2-1,8 Gy/fracción.
- Tratamiento adyuvante, margen libre o cercano: 50 Gy a 1,8-2 Gy/fracción.
- Tratamiento adyuvante, margen microscópico afectado: 54 Gy a 1,8-2 Gy/fracción.
- Enfermedad irresecable o resección R2: 60-70 Gy a 1,8 Gy/fracción.

– *Órganos de riesgo/dosis limitante:*

- Cordón medular: $\leq 45-50$ Gy.
- Pulmón: V20 < 20-30 %.
- Esófago: 1/3 < 60 Gy; 2/3 < 55 Gy; 3/3 < 45 Gy.
- Corazón: dosis máxima ≤ 30 Gy.

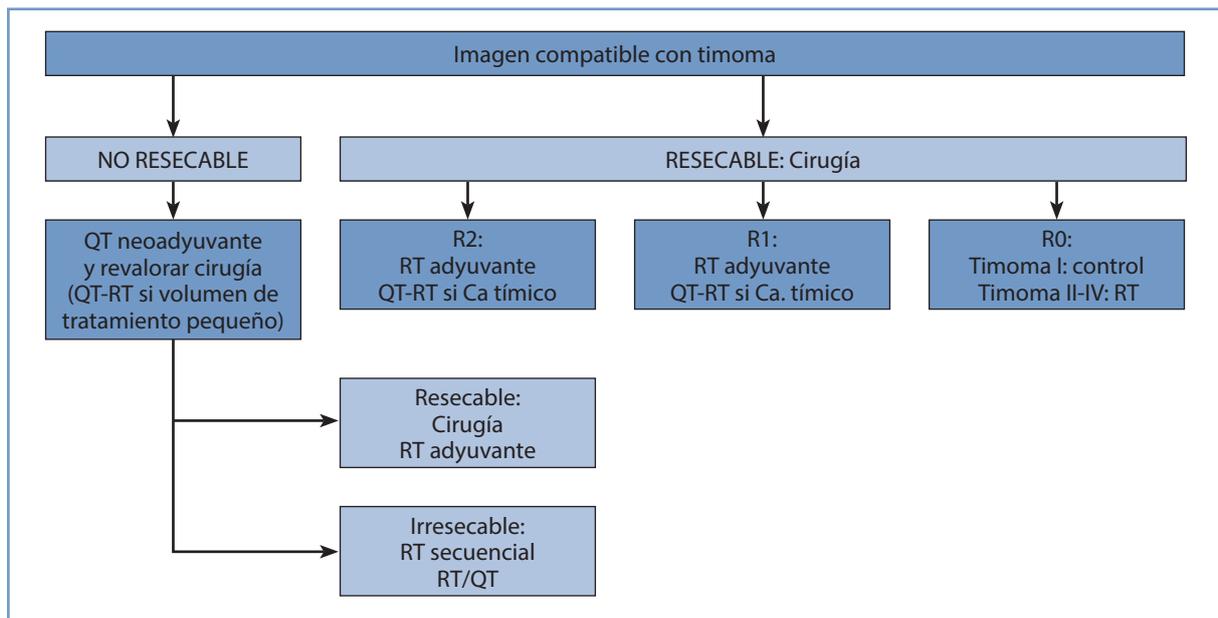
COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas pueden ser: epitelitis, astenia, esofagitis y disfagia secundaria, tos o disnea (neumonitis aguda). Las complicaciones tardías son: pericarditis, miocardiopatía restrictiva, infartos de miocardio, mielitis rádica, neumonitis o fibrosis pulmonar.

SEGUIMIENTO

Es recomendable realizar seguimientos a largo plazo, dado que las recidivas a largo plazo no son infrecuentes, que incluyan la realización de una TC torácica anual.

ALGORITMO TERAPÉUTICO



Resumen algoritmo terapéutico en timomas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Falkson CB, Bezzak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Mazziak DE, et al; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. The management of thymoma. A systematic review and practice guideline. *J. Thoracic Oncol.* 2009; 4: 911-9.
2. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K. Follow up study of thymomas with special reference to their clinical stage. *Cancer.* 1981; 41: 2485-92.
3. Mornex F, Resbeut M, Richaud P, Jung GM, Mirabel X, Marchal C, et al. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: A multi-centric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialists. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32: 651-9.
4. Myojin M, Choi NC, Wright CD, Wain JC, Harris N, Hug EB, et al. Stage III thymoma: Pattern of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implication for future study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46: 927-33.
5. Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boiselle PM, Hatabu H. The thymus: A comprehensive review. *Radiographics.* 2006; 26: 335-48.
6. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: A clinical study of 273 patients. *Cancer.* 2002; 94: 624-32.
7. Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Shim YM, Yi CA. 18FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: Usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J. Nucl Med.* 2006; 47: 1628-34.
8. Tomiyama N, Honda O, Tsubamoto M, Inoue A, Sumikawa H, Kuriyama K, et al. Anterior mediastinal tumors: Diagnostic accuracy of CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2007; 69: 280-8.
9. Wright CD, Choi NC, Wain JC, Mathisen DJ, Lynch TJ, Fidias P. Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thoracic Surg.* 2008; 85: 385-9.



**TUMORES
UROLÓGICOS**



CÁNCER DE PRÓSTATA



J. R. Pastor Peidro¹, E. Villafranca Iturre²

Servicio de Oncología Radioterápica

¹*Hospital General Universitario. Valencia*

²*Hospital de Navarra. Pamplona*

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

Según datos de 2006 en España, el cáncer de próstata fue el tumor más frecuente en varones (excluyendo las neoplasias cutáneas no melanoma) con una tasa de incidencia bruta de 77,2 x 100.000 habitantes. Además, en 2007 fue, tras el cáncer de pulmón y de colo-recto, la tercera causa de muerte por cáncer en varones con una tasa bruta de mortalidad de 25,4 x 100.000 habitantes.

Etiología y factores de riesgo

Varios factores influyen en su desarrollo, entre ellos la edad (el riesgo aumenta con los años), la raza (la incidencia es mayor en afroamericanos y menor en países asiáticos), la genética (los antecedentes familiares, sobre todo si existen antecedentes con menos de 55 años y existen diferentes genes relacionados con una mayor o menor penetrancia), factores endocrinos (los andrógenos tienen un importante papel en el desarrollo y mantenimiento del cáncer de próstata, pero lo que no queda claro es si niveles elevados de testosterona favorecen la aparición de un tumor de próstata; de hecho, recientemente se ha puesto en entredicho el papel de los inhibidores 5-alfa-reductasa como quimioprolifaxis), factores dietéticos (una dieta rica en vegetales, fibra, isoflavonas, zinc y vitamina D, así como pobre en grasas saturadas y carnes rojas, parece reducir el riesgo de padecerlo), factores relacionados con el estilo de vida (la obesidad incrementa el riesgo, sobre todo por alteraciones en el metabolismo de la insulina y sus factores de crecimiento) y otros factores como la prostatitis crónica, podrían favorecer la aparición de este tumor.

Patología

La mayoría se localizan en la zona periférica de la próstata y menos frecuentemente en la zona transicional y central. La localización no es un factor pronóstico y el 50-97 % son multifocales.

Entre el 90-95 % de los casos son adenocarcinomas, sobre todo del tipo acinar. Dentro de los adenocarcinomas existen variantes como el ductal, el de células en anillo de sello y el patrón cribiforme, que tienen peor pronóstico. Existen otras histologías (< 1 %) como tumores uroteliales, epidermoides, adenoescamosos, sarcomatoides y neuroendocrinos (microcíticos y de células gigantes) que tienen peor pronóstico que el adenocarcinoma.

Factores moleculares

Se han estudiado diferentes factores moleculares, pero el que más correlación clínica ha mostrado hasta la actualidad es el Ki67. Otros propuestos han sido el p53, MDM2, p16, bcl-2, COX-2.

DIAGNÓSTICO

Existen datos contradictorios sobre el beneficio del cribado poblacional. Se han publicado dos estudios aleatorizados, el americano (PLCO trial), con 76.000 pacientes y 7 años de seguimiento, y el europeo (ERSCP), con 182.000 pacientes y 9 años de seguimiento. El primero no demostró diferencias en cuanto a mortalidad, pero en el europeo sí que se observaron diferencias significativas en cuanto a supervivencia e incidencia de metástasis. Las sociedades que apoyan el cribado poblacional recomiendan realizar el tacto rectal y la determinación del antígeno prostático específico (PSA) a partir de los 40-45 años, sobre todo en pacientes de alto riesgo (afroamericanos y antecedentes en familiares de primer grado con cáncer de próstata con < 65 años).

Para el diagnóstico se recomienda:

- Determinación del PSA.
- *Tacto rectal*: tiene una sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad órgano-confinada del 52 % y 81 % respectivamente.
- *Ecografía*: es poco útil para la detección de un tumor, ya que una gran parte no son visibles, pero es de elevada utilidad para guiar la biopsia.
- *Biopsia ecodirigida*: proporciona el diagnóstico histológico de confirmación. Además del tipo histológico nos permite evaluar el grado histológico mediante el Gleason. Se recomiendan al menos 8-12 cilindros para una correcta evaluación del índice de Gleason y de la carga tumoral.
- *Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)*: se usan para detectar ganglios positivos y deben realizarse en T3-4 o en T1-2 con un riesgo de afectación linfática, según las tablas de Partin, > 20 %.
- La *RM* proporciona una información adicional sobre la extensión extracapsular, con una sensibilidad del 50-92 %. Actualmente, aunque sin unas recomendaciones claras, se tiende a usar la espectroscopia y las técnicas de difusión que mejorarían la sensibilidad y la especificidad.
- *Gammagrafía ósea*: para la detección de metástasis se recomienda realizarla en pacientes T1 con PSA > 20 ng/ml, T2 con PSA > 10, índice de Gleason \geq 8, T3-4 o pacientes con síntomas óseos.
- *Tomografía por emisión de positrones (TEP-TC)*: la TEP/TC con glucosa (FDG) únicamente tendría utilidad en la detección de metástasis ganglionares y a distancia en tumores indiferenciados (índice de Gleason alto). Actualmente el uso de otros radiotrazadores más específicos para la próstata, como la colina, solo puede tener papel en la re-estadificación de pacientes en recaída tras prostatectomía, para la detección sobre todo de adenopatías, metástasis y con menor precisión la enfermedad local. En cambio, ha demostrado poca sensibilidad en la estadificación de pacientes no tratados. Por tanto, no existe evidencia para usarlo de forma rutinaria en el proceso diagnóstico del cáncer de próstata.

ESTADIFICACIÓN

Los principales factores pronósticos son el *PSA*, el *índice de Gleason* y el *estadio clínico*, con ellos se elaboran los grupos de riesgo.

Para la estadificación se utiliza actualmente el TNM de la 7.ª ed. (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación TNM (7.ª ed.)

Tumor primario (T)		
Tx		No puede evaluarse el tumor primario
T0		No hay evidencia de tumor primario
T1		Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen
	T1a	Tumor detectado como hallazgo histológico incidental en 5 % o menos del tejido reseado
	T1b	Tumor detectado como hallazgo histológico incidental en > 5 % del tejido reseado
	T1c	Tumor identificado mediante punción biopsia (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado)
T2		Tumor limitado a la próstata*
	T2a	El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos
	T2b	El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos
	T2c	El tumor abarca ambos lóbulos
T3		Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática**
	T3a	Extensión extracapsular unilateral o bilateral
	T3b	Tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4		Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: vejiga, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica
*Un tumor detectado en uno o ambos lóbulos mediante punción biopsia, pero no palpable o visible por técnicas de imagen, se clasifica como T1c. **La invasión del ápex prostático o de la cápsula prostática (pero no más allá de la misma) no se clasifica como un T3, sino como un T2.		
Tumor primario patológico (pT)*		
pT2		Tumor confinado a la próstata
	pT2a	Afectación unilateral, afectando la mitad de un lado o menos
	pT2b	El tumor abarca más de la mitad de un lado pero no ambos lados
	pT2c	El tumor abarca ambos lados
pT3		Extensión extraprostática
	pT3a	Extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello vesical**
	pT3b	Invasión de vesículas seminales
pT4		Invasión de vejiga o recto
*No hay T1 patológico. **Los márgenes quirúrgicos positivos deberían indicarse como R1 (enfermedad microscópica residual).		
Ganglios linfáticos regionales (N)		
Clínico		
Nx		No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0		No se pueden demostrar metástasis ganglionares regionales
N1		Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)
Patológico		
pNx		No hay muestra de ganglios regionales
pN0		No hay ganglios regionales positivos
pN1		Metástasis en ganglio(s) regional(es)

(Continúa en la página siguiente)

Metástasis a distancia (M)*		
M0		No hay metástasis a distancia
M1		Metástasis a distancia
	M1a	En ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
	M1b	Tumor detectado como hallazgo histológico incidental en > 5 % del tejido resecado
	M1c	Otra(s) localización(es)

*Cuando existe más de una localización metastásica se usa la categoría más avanzada. M1c es la más avanzada.

El grado histológico lo proporciona el patólogo con la gradación de Gleason. Esta gradación reconoce 5 patrones de diferenciación (1-5) siendo el 5 el más indiferenciado. En cuanto al índice de Gleason hay que hacer varias consideraciones:

- Deben informarse los 2 patrones predominantes en forma de suma (3 + 4, 4 + 4, etc.), siendo el primero el de mayor presencia en la muestra. De hecho, tiene un peor pronóstico un 4 + 3 que un 3 + 4.
- Además, hay que recordar que hasta en un 30 % de los casos, el índice de Gleason de la biopsia es inferior al de la prostatectomía (infragradación) y en un 12 % superior (supragradación).

Existen diferentes clasificaciones para elaborar los grupos de riesgo, pero las dos más usadas son las de la Guía del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la publicada por D'Amico (Tabla 2).

Tabla 2. Modelo de grupos de riesgo	
Según criterios del <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN)	
Muy bajo riesgo	cT1c, Gleason ≤ 6, PSA < 10 ng/ml, < 3 cilindros de biopsia positivos con afectación de ≤ 50 % de cada cilindro, y una densidad de PSA < 0,15 ng/ml/g
Bajo riesgo	cT1-T2a, Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml
Riesgo intermedio	cT2b-T2c o Gleason 7 o PSA 10-20 ng/ml
Alto riesgo	T3a, Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml
Muy alto riesgo	cT3b-4
Metastásico	Cualquier T con N1 o cualquier T y N con M1
Según criterios de D'Amico	
Bajo riesgo	cT1-T2a, Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/ml
Riesgo intermedio	cT2b o Gleason 7 o PSA 10-20 ng/ml
Alto riesgo	cT2c-T4, Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml

Además de estos tres factores pronósticos, existen otros que se deben tener en cuenta y que modifican el pronóstico de la enfermedad:

- *Carga tumoral*: es el porcentaje de cilindros positivos para tumor en una biopsia. Para que sea valorable debe tener al menos 10 cilindros y ser aleatorizada. Si existen > 50 % de los cilindros positivos existe un mayor riesgo de enfermedad extracapsular y empeora el control bioquímico.
- *Invasión perineural*: su presencia comporta peor pronóstico, afectando negativamente a la supervivencia libre de recaída bioquímica, a la libre de metástasis y a la causa específica.
- *Cinética de PSA*: un tiempo de doblaje de PSA inferior a 6 meses indica un elevado riesgo de metástasis, mientras que si es > 15 meses el riesgo es bajo. Por otro lado, una velocidad de PSA > 2 ng/ml/año también afecta negativamente al pronóstico.

TRATAMIENTO

Las principales opciones de tratamiento en el cáncer de próstata localizado son la radioterapia externa asociada o no a hormonoterapia, la braquiterapia (BQ), la vigilancia activa y la cirugía.

Radioterapia externa

La radioterapia externa, como tratamiento radical, está indicada en cualquier paciente sea de bajo, intermedio o alto riesgo. Los aspectos a tener en cuenta son:

- *Dosis*: diferentes estudios (1) han demostrado que la escalada de dosis comporta un importante beneficio clínico en el control de la enfermedad en los tres grupos de riesgo (Tabla 3).

Autor	n	Pacientes	Dosis	Seguimiento	Control	Toxicidad
MD Anderson Kuban (2008)	301	T1b-3 NO No HT	70 vs. 78 Gy RT2D y RTC3D	8,7 años	SLRBQ 8 años* BR: 63 vs. 88 % RI: 65 vs. 94 % AR: 26 vs. 63 %	GI ≥ G2: más toxicidad en alta dosis GU ≥ G2: no diferencias significativas
Dutch trial Al-Mamgani (2008)	664	T1-4 NO PSA < 60 HT 21 %	68 vs. 78 Gy RTC 3D	5,8 años	SLRBQ 7 años* 45 vs. 56 % Diferencias significativas en RI y AR. No en BR	GI ≥ G2: más toxicidad en alta dosis GU ≥ G2: no diferencias significativas
MGH Zietman (2008)	293	T1-2b NO PSA < 15	70,2 vs. 79,2 Gy RTC3D y protones	5,5 años	SLRBQ 5 años* BR: 84 vs. 98 % RI: 79 vs. 91 %	Tox GI/GU no dif sig
MRC RT01 Dearnaley (2007)	843	T1-3a NO PSA < 50 HT neoadyuvante	64 vs. 74 Gy RTC3D	5,25 años	SLRBQ 5 años 60 vs. 71 % Diferencias significativas en todos	GI ≥ G2: más toxicidad en alta dosis GU ≥ G2: no diferencias significativas
Zelevsky (2006)	561	T1-T3 HT (53 %)	81 Gy IMRT	7 años	SLRBQ 8 años BR: 89 % RI: 78 % AR: 67 %	GI ≥ G2 a 8 años: 1,6 % GU ≥ G2 a 8 años: 15 %

AR: alto riesgo; BR: bajo riesgo; GI: gastrointestinal; GU: genitourinario; HT: hormonoterapia; RI: riesgo intermedio; SLRBQ: supervivencia libre de recaída bioquímica; * $p < 0,05$.

- *Asociación con hormonoterapia (HT)*: esta combinación tiene varios objetivos: *a)* disminuir el volumen prostático, dando lugar a una reducción del volumen de tratamiento y por tanto una mejora de los histogramas dosis-volumen (HDV); *b)* disminuir el riesgo de recaída local en el volumen irradiado al inhibir la repoblación celular durante la irradiación; *c)* reducir las metástasis debidas a la presencia de depósitos tumorales subclínicos a distancia, y *d)* mejorar la efectividad de la radioterapia mediante un efecto aditivo o supraditivo.
 - Bajo riesgo: la asociación de HT en este grupo no está indicada. Únicamente en pacientes muy seleccionados, con un gran volumen prostático en los que los HDV sean muy desfavorables, se utilizaría de forma neoadyuvante con el objetivo de reducir la próstata.
 - Riesgo intermedio: debe asociarse HT durante 6 meses de forma neo-concomitante, especialmente en aquellos pacientes cuya expectativa de vida sea > 10 años y/o se empleen dosis de radioterapia “convencionales” (< 75 Gy). No existe evidencia por el momento de que el uso de altas dosis (> 75 Gy) haga innecesaria la asociación con HT, recomendando su uso sobre todo en aquellos pacientes de peor pronóstico (Gleason 4 + 3, T2c, alta carga tumoral con ≥ 50 % de los cilindros afectados).
 - En alto riesgo existe suficiente evidencia para recomendar la asociación de HT de forma neo-conco-adyuvante durante 2-3 años (RTOG 8531 Pilepich y cols. 2005; EORTC 22863 Bolla y cols. 2010; RTOG 8610 Roach y cols. 2008; Canadian Trial Crook y cols. 2010).

- Pacientes N+: el tratamiento más utilizado clásicamente ha sido la HT, pero actualmente en los casos de enfermedad ganglionar limitada, aunque sin estudios aleatorizados y/o datos que mejoren la supervivencia global, se recomienda un tratamiento radical con HT + RT.
- No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de la HT en pacientes sometidos a radioterapia adyuvante o de rescate tras prostatectomía, aunque una HT corta de 6 meses de forma neo-concomitante podría utilizarse cuando se asocian factores de mal pronóstico.

En cuanto a la radioterapia postoperatoria existen dos posibilidades:

- *Radioterapia de rescate*: está indicada ante una recidiva local y/o bioquímica sin evidencia de metástasis. Es muy importante tratar con el PSA de recidiva lo más bajo posible, recomendando actualmente cifras < 0,5 ng/ml, pues cuanto más alto sea el PSA menores posibilidades de control.
- *Radioterapia adyuvante*: hasta el momento han sido publicados tres estudios aleatorizados (Tabla 4) y un metaanálisis (2), que apoyan la radioterapia adyuvante en pacientes con pT3 y/o márgenes positivos.

Tabla 4. Estudios de radioterapia adyuvante tras prostatectomía

Autor	n	Pacientes	Brazos	Seguimiento	Control
EORTC 22911 Bolla (2005)	1.005	pT3a, pT3b y/o márgenes +. NO	Observación vs. 60 Gy	5 años	SLRBQ 5 años: 52,6 vs. 74 %* SLR clínica 5 años: 77,5 vs. 85 %* Fracaso local: 15 vs. 5 %* No diferencias en supervivencia global ni libre de M1
SWOG 8794 Thomson (2009)	431		Observación vs. 60-64 Gy	12,5 años	SLRBQ 5 años: 35 vs. 64 %* Fracaso local: 8 vs. 22 %* SL metástasis a 10 años: 61 vs. 71 %* Supervivencia global a 10 años: 66 vs. 74 %*
Alemán Wiegel (2005)	307		Observación vs. 60 Gy	4,5 años	SLRBQ 4 años: 60 vs. 81 %*

SL metástasis: supervivencia libre de metástasis; SLR clínica: supervivencia libre de recaída clínica; SLRBQ: supervivencia libre de recaída bioquímica.
* $p < 0,05$

Braquiterapia

Baja tasa (LDR)

Las indicaciones de la braquiterapia de baja tasa de dosis son (3,4):

- *Bajo riesgo*: como tratamiento exclusivo.
- *Riesgo intermedio*: como tratamiento combinado con radioterapia externa (RTE) y/u hormonoterapia.
 - Se acepta como tratamiento exclusivo en los pacientes considerados favorables dentro de este grupo como son: patrón Gleason predominante 3 + 4, bajo número de biopsias afectadas y no invasión perineural.
- *Riesgo alto*: tratamiento combinado RTE y braquiterapia y hormonoterapia.
 - En caso de invasión de vesículas seminales, se acepta braquiterapia, aunque hay mayor incertidumbre en distribución de dosis.

Las contraindicaciones para realizarla son (ABS) (5):

- *Absolutas*:
 - Esperanza de vida menor de 10 años.
 - Riesgo anestésico inaceptable.
 - Enfermedad metastásica.
 - Ausencia de recto tras amputación abdominoperineal por imposibilidad de colocar ecógrafo endorrectal.
 - Grandes defectos tras resección transuretral que hagan prever migración de semillas.
 - Síndrome de ataxia telangiectasia.

- *Relativas:*
 - Elevación de IPSS > 20.
 - Radioterapia pélvica previa por otro tumor.
 - Resección transuretral previa.
 - Lóbulo medio grande.
 - Estudio urodinámico alterado: tasa de pico de flujo < 10 ml/s, volumen miccional residual > 100 ml.
 - Volumen prostático mayor de 60 ml.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal.

Alta tasa (HDR)

Las indicaciones de la braquiterapia de alta tasa de dosis son (6,7):

- Tratamiento combinado con radioterapia externa: riesgo intermedio y alto.
- Tratamiento exclusivo: riesgo bajo.

Las contraindicaciones para realizarla son:

- Mala función urinaria: IPSS > 12 (GEC-ESTRO)-20 (ABS-relativa), residuo miccional > 50 ml, flujo máximo < 15 ml/s.
- Volumen mayor de 60 ml.
- Resección transuretral en los últimos 3 meses (ABS)-6 meses (GEC-ESTRO).
- Enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento activo en los últimos 6 meses (relativa ABS).
- Fístula rectal.

Vigilancia activa

Esta opción implica seguimientos regulares con valoración de PSA, tacto rectal y biopsias repetidas con el fin de detectar aquellos pacientes con un tumor indolente y, por tanto, evitar sobretratamientos sin que ello tenga un impacto negativo sobre la supervivencia del paciente (Tabla 5). Las principales ventajas a considerar serían: *a)* evita los efectos

Autor	n	Seguimiento (años)	Supervivencia global	Supervivencia cáncer específica	Intervención	Criterios de inclusión
Klotz (2009)	453	6,8	78,6 %	97,2 %	30 %	PSA ≤ 10, Gleason ≤ 6
Van den Bergh (2008)	616	3,9	91 %	99,8 %	32 %	PSA ≤ 10, Gleason ≤ 6, ≤ 2 biopsias +, densidad PSA ≤ 2, cT1c/T2
Dall'Era (2008)	321	3,6	100 %	100 %	24 %	PSA ≤ 10, Gleason ≤ 6, ≤ 33 % biopsias +, cT1c/T2a
Berglund (2008)	134	4,5	-	100 %	27 %	PSA < 10, Gleason ≤ 3, ≤ 3 biopsias +, < 50 % cáncer en biopsia cT1c/T2a

secundarios de un tratamiento radical que puede no ser necesario; *b)* no se afecta ni la calidad de vida ni las actividades habituales del paciente, y *c)* reduce los costes. Por otro lado, existen desventajas a considerar: *a)* posibilidad de perder una oportunidad de curación; *b)* riesgo de progresión y/o metástasis antes del tratamiento; *c)* si fuese necesario posteriormente un tratamiento, este puede ser más intensivo con una mayor posibilidad de efectos secundarios; *d)* ansiedad del paciente; *e)* necesidad de frecuentes exploraciones y biopsias prostáticas periódicas, y *f)* una evolución

incierto del tumor a largo plazo. Por tanto, debería plantearse como opción en pacientes seleccionados, de bajo y muy bajo riesgo, con una expectativa de vida < 10 años.

Prostatectomía

La prostatectomía es una alternativa de tratamiento a considerar en pacientes con cáncer de próstata clínicamente órgano-confinado (riesgo bajo o intermedio), que pueda ser completamente extirpado, con una expectativa de vida > 10 años y que además no tengan comorbilidades que contraindiquen la cirugía. En pacientes con un riesgo de afectación linfática > 2-5 % hay que considerar además la linfadenectomía. Los resultados clínicos de control de la enfermedad son equivalentes a los que se obtienen con la radioterapia externa actual o con la braquiterapia (Tabla 6).

Autor	n	Estadios	Supervivencia libre de progresión de PSA		
			5 años	10 años	15 años
Johns Hopkins Han (2001)	2.404	T1-3 Nx (incluyen pacientes de alto riesgo)	84 %	74 %	66 %
U. Washington Roehl (2004)	3.478		-	68 %	-
MSKCC Bianco (2005)	1.743		84 %	78 %	73 %

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Radioterapia externa

Posicionamiento e inmovilización

Existen dos opciones: decúbito supino y prono. Hay cierta controversia sobre cuál es la mejor posición. Algunos estudios refieren un mayor movimiento de la próstata con el prono, pero otros no detectan estas diferencias. Un estudio aleatorizado publicado en 2004 (Bayley y cols.) informa que el decúbito supino aporta un beneficio significativo en cuanto al movimiento de la próstata, número de correcciones del posicionamiento diario, comodidad del paciente, preferencia de los técnicos y en la dosis recibida por los órganos de riesgo.

También existe controversia en cuanto al uso de dispositivos de inmovilización para reducir los errores de posicionamiento. No tenemos evidencia de que el uso de estos dispositivos (moldes de termoplástico o *alpha-cradle*) reduzca dichos errores. Sí parece que el uso de un dispositivo de soporte de rodillas reduce de forma significativa la dosis en el recto.

Recomendaciones para la TC de planificación:

- Aplicar enema rectal o supositorio de glicerina antes de su realización.
- Instruir al paciente en el protocolo que adopte cada servicio sobre el vaciado de la vejiga y el recto antes de la TC y de cada tratamiento.
- Utilizar un grosor y separación de cortes de 3-5 mm.
- Es aconsejable la fusión con RM, si se dispone de ella, dado que la TC sobrestima la próstata. También es útil para diferenciar el ápex y la interfase vejiga/próstata.

Definición de volúmenes

Bajo riesgo

El CTV debe incluir la próstata ± las vesículas seminales, pero con dosis profiláctica. Dado el escaso riesgo de afectación extracapsular, no se recomienda dar un margen a la próstata para obtener el CTV. No hay indicación para tratar de forma profiláctica los linfáticos.

Riesgo intermedio

El CTV debe incluir la próstata + 5 mm y las vesículas seminales, pero con dosis profiláctica (al menos el primer centímetro). La adición de 5 mm de margen a la próstata tiene el objetivo de incluir la posible extensión extracapsular (según el estudio de Teh y cols. sobre 712 prostatectomías, el 95 % de las extensiones extracapsulares ocurre en los primeros 5 mm). La inclusión de los linfáticos pélvicos de forma profiláctica está en controversia. Solo debería plantearse ante un riesgo de afectación > 15 % (según la fórmula de Roach) o en el caso de un riesgo intermedio desfavorable (índice de Gleason 4 + 3 con alta carga tumoral).

Si se incluyen los linfáticos se recomienda seguir la Guía de Consenso de la RTOG (Lawton y cols., 2008 y 2009) (8). El CTV debería incluir los ilíacos comunes distales (desde L5-S1), los presacros (hasta S3), los ilíacos internos, los ilíacos externos (hasta la altura de las cabezas femorales) y los obturadores (hasta la parte superior de la sínfisis púbica).

Alto riesgo

El CTV debe incluir la próstata + 5 mm y las vesículas seminales. Si no existe evidencia por biopsia o RM de su afectación se recomienda incluir los primeros 2 cm (solo el 1 % tiene riesgo de afectación más distal de 2 cm) y si están afectadas se recomienda incluirlas por completo.

En cuanto a la inclusión de los ganglios de forma profiláctica también está en controversia, aunque muchas guías recomiendan su inclusión siguiendo los criterios descritos previamente.

Si hay evidencia de afectación de ganglios, deben incluirse las cadenas descritas previamente y delimitar como un CTV diferente el(los) ganglio(s) visible(s) por técnica de imagen para administrar una sobreimpresión.

Postcirugía (adyuvancia/rescate)

Para la delimitación del CTV hay que tener en cuenta las imágenes previas a la cirugía, el resultado anatomopatológico (localización y volumen tumoral, márgenes y su localización, y afectación de vesículas seminales) y las imágenes de la RM postcirugía, delimitando, en caso de que sea visible, cualquier resto tumoral. Con el propósito de ayudar en la delimitación del CTV del lecho prostático se han publicado diferentes guías: EORTC (Poortmans y cols. 2007 y Ost y cols. 2011) (9), Australiana (Sidhom y cols., 2008) (10) y RTOG (Michalski, 2010) (11) (Tabla 7).

Para la obtención del volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV), lo aconsejable es que cada servicio analice y establezca sus márgenes en función de los posibles errores de posicionamiento y de los movimientos intrafracción e interfracción de la próstata. De modo orientativo, lo más extendido en la bibliografía es 1 cm (con posible reducción a 0,6 cm en sentido rectal).

Dosis

La dosis estará condicionada por la técnica utilizada, recomendándose radioterapia conformada 3D o IMRT. Si se pretende alcanzar dosis ≥ 78 Gy debe utilizarse también IGRT.

- *PTV próstata*: en bajo riesgo se recomiendan dosis > 75 Gy, y en riesgo intermedio y alto, dosis más altas (> 78 Gy), recomendando la NCCN 81 Gy.

También puede plantearse el uso de hipofraccionamiento, siendo las dosis más utilizadas y con más apoyo bibliográfico las recomendadas por Pollack y cols. (70,2 Gy/26 fracciones a 2,7 Gy/fracción) o las de Kupelian y cols. (70 Gy/28 fracciones a 2,5 Gy/fracción).

Tabla 7. Guías para delimitación del volumen blanco clínico del lecho prostático			
Límites	EORTC	RTOG	Australiana
Inferior	Ápex (15 mm craneal al bulbo peneano)	8-12 mm por debajo de AVU	5-6 mm por debajo de AVU
Anterior	<ul style="list-style-type: none"> – Caudal (< 2 cm por encima de anastomosis): cara posterior de la sínfisis del pubis – Craneal (> 2 cm): 1/3 posterior de la pared vesical 	Cara posterior del pubis	<ul style="list-style-type: none"> – Desde el límite inferior del CTV a 3 cm cranealmente por la cara posterior de la sínfisis – Superiormente, incluir 1,5 cm posteriores de la vejiga
Posterior	La pared rectal. Cranealmente incluir la parte posterior del cuello vesical	Pared rectal anterior	<ul style="list-style-type: none"> – 2 cm entre la pared posterior del recto y el límite posterior del CTV – Más cranealmente, la fascia anterior mesorrectal
Lateral	Paquete neurovascular o ms. iliobturatriz	Elevador del ano, obturador interno	Elevador del ano, obturador interno
Superior	<ul style="list-style-type: none"> – Si bajo riesgo de afectación de VS y no están afectas patológicamente: la base de las VS – Si hay alto riesgo de afectación de las VS o están afectadas patológicamente: hasta la parte craneal de las VS 	El final del deferente o 3-4 cm por encima de la sínfisis	<ul style="list-style-type: none"> – Porción distal del deferente – pT3b: cualquier resto de VS debe ser incluido también en el CTV

AVU: anastomosis vesicouretral; VS: vesículas seminales.

- *PTV vesículas seminales*: si no están afectadas se considera que una dosis de al menos 54 Gy puede ser adecuada. Si están afectadas se debe alcanzar la dosis plena o al menos 66 Gy.
- *PTV linfáticos*: la dosis profiláctica sería de 45-50 Gy. Si existen ganglios afectados, estos recibirán una sobreimpresión hasta 54-56 Gy o si se usan técnicas avanzadas (IMRT) dosis superiores (66-70 Gy).
- *PTV lecho prostático*: en radioterapia adyuvante con PSA indetectable: 60-66 Gy. Si recidiva bioquímica exclusiva: 66-70 Gy y, si se ha detectado algún resto local, este recibirá dosis superiores.

Órganos de riesgo y dosis limitantes

- *Recto*: es el más importante. No hay un claro consenso en cuanto a sus límites de contorno, pero lo más extendido es delimitar todo el volumen rectal desde el ano hasta la unión recto-sigmoidea.
- *Vejiga*: se recomienda delimitarla como órgano entero.
- *Cabezas femorales*: delimitar todo el hueso hasta el trocánter menor o el borde inferior del isquion.
- *Bulbo peneano*: la limitación de la dosis en este órgano no ha demostrado una reducción significativa de la impotencia.

Dosis limitantes (Tabla 8)

Tabla 8. Dosis limitantes en órganos de riesgo	
Recto	Dmedia < 50 Gy y V60 < 42 % Otros: D30 ≤ 70-75 Gy, D40 ≤ 74 Gy o ≤ 65 Gy V75 < 15 %, V70 < 20-25 %, V65 < 17 %, V60 < 40 %, V50 < 50 %, V40 < 35-40 %
Vejiga	V56-70 < 20 % Otros: V75 < 25 %, V70 < 35 %, V65 < 25-50 %, V55 < 50 %, V40 < 50 %
Cabezas femorales	V50 < 5 %

Braquiterapia

Baja tasa (LDR)

El procedimiento se lleva a cabo siguiendo estos pasos:

- Posición litotomía. Anestesia espinal o general.
- Implante basado en ecografía transrectal.
- Modalidad de planificación (12):
 - Pre-planning: estudio ecográfico/TC previos al implante.
 - Intraoperatoria: creación de plan inmediatamente antes del procedimiento en la sala de quirófano, manteniendo la posición del paciente con ejecución inmediata.
 - Interactiva: creación de plan inmediatamente antes del procedimiento en la sala de quirófano, manteniendo la posición del paciente con ejecución inmediata. Ajustes derivados de la colocación de agujas con cálculo inmediato de las modificaciones de dosis según estos cambios.
 - Dinámica: creación de plan inmediatamente antes del procedimiento en la sala de quirófano, manteniendo la posición del paciente con ejecución inmediata. Ajustes derivados del depósito continuado de las semillas, con cálculo inmediato de las modificaciones de dosis según estos cambios.
- Liberación de semillas:
 - Manual: sueltas con aplicador Mick®, engarzadas o unidas (Strand®), sistema Isocord®.
 - Diferida remota: Seed-Selectron®.
- Dosis recomendadas al target y órganos de riesgo [ABS, AAPM Task Group No 43 (TG-43), No 137 (Tg-137), ESTRO] (13).
 - I¹²⁵ (1965):
 - Monoterapia: 140-160 Gy.
 - Combinada RTE (41,4-50,4 Gy) y BQ 108-110 Gy.
 - Pd¹⁰³ (1986):
 - Monoterapia: 110-125 Gy.
 - Combinada RTE (41,4-50,4 Gy), BQ 90-100 Gy.
 - Cs¹³¹: introducido en 2004, no resultados a largo plazo (14).

En relación con la actividad de semillas, no existen recomendaciones de actividad de dosis. RTOG recomienda I¹²⁵: 0,23-0,43 mCi/semilla; Pd¹⁰³: 1-2 mCi/semilla.

- Criterios dosimétricos: recomendaciones GEC-ESTRO.
 - PTV: D90 > 145 Gy. V100 > 95 %, V150 < 50 %.
 - Órganos de riesgo:
 - Uretra: D30 < 130 % DP, D10 < 150 % DP.
 - Recto: D2cc < 145 Gy, D0 1cc (Dmax) < 200 Gy.
 - Bulbo peneano y pedículos: no recomendación de dosis.
- Resultados (Tabla 9).
- Evaluación y seguimiento: se recomienda la realización de dosimetría *post-planning*:
 - Momento de realización: 30 ± 7 días para I¹²⁵, 16 ± 4 días para Pd¹⁰³. Dosimetría días 0-1 sería más cómoda para el paciente, pero infraestima valores dosimétricos por edema postimplante.
 - Técnica: basada en fusión TC-RM (15). En las imágenes fusionadas se delimitan próstata, uretra y recto. Se calculan los parámetros previamente descritos, así como los índices de homogeneidad y conformidad.

Alta tasa (HDR)

Los pasos para realizar el procedimiento de HDR son:

- Posición litotomía. Anestesia espinal o general.
- Implante basado en ecografía transrectal.
- Colocación de agujas: distribución periférica o bien de forma homogénea.
- Dosimetría: intraoperatoria o postoperatoria.
- Planificación basada en imagen ecografía, TC, RM.
- Dosimetría (6,7).
 - Esquemas de dosis muy variables en la bibliografía, que oscilan entre 6-15 Gy/fracción y 1-4 fracciones.
 - Recomendaciones en órganos de riesgo (GEC-ESTRO) (6):

- Uretra: dosis por fracción menor de 10 Gy, intentar dosis < 120 % dosis prescripción.
 - Recto: dosis por fracción menor de 6 Gy.
- Resultados (Tabla 10).

Tabla 9. Braquiterapia permanente con semillas. Resultados							
Autor	n	GR	Tratamiento	S	SLFB	SGPE	Toxicidad
Lubbe (2011)	341	BR	I ¹²⁵	41 m	6 a: 90,3 %		
Hebert (2012)	423	IR	I ¹²⁵ + HT	5 a	5 a: 94 %		
Lawton (2012)	131	IR	RTE + I ¹²⁵	8 a	8 a: 82 %		GU G3: 15 %, GI: 15 %, DE: 42 %
Bittner (2012)	131	AR	RTE + HT + I ¹²⁵	66 m	9 a: 86 %	9 a: 87,3 %	
Kubiceck (2011)	824	**	RTE + I ¹²⁵	5,5 a	5 a: 86 % BR 83 % IR 77 % AR		
Taira (2011)	1.656	**	I ¹²⁵	7 a	12 a: 98,6 % BR 96,5 % IR 72,5 % AR	12 a: 99 % BR 99 % IR 95 % AR	
Prada (2010)	734	**	I ¹²⁵ + HT 43 %	55 m	12 a: 92 % BR 84 % IR 65 % AR		Retención urinaria 2,9 %
Henry (2010)	1.298	**	I ¹²⁵	4,9 a	12 a: 72 % BR 73 % IR 57 % AR		
Zelesky (2011)	1.466	**	BQ/ RTE + BQ + HT	¿?	5 a: 98 % BR 95 % IR 77 % AR		

**Todos los grupos de riesgo. AR: alto riesgo. BQ: braquiterapia. BR: bajo riesgo. DE: disfunción eréctil. GI: gastrointestinal. GR: grupo de riesgo. GU: genitourinaria. HT: hormonoterapia. IR: riesgo intermedio. RTE: radioterapia externa. S: mediana de seguimiento. SGCE: supervivencia específica por cáncer de próstata. SLFB: supervivencia libre de fallo bioquímico, criterio Phoenix.

Tabla 10. Braquiterapia próstata HDR. Resultados							
Autor	n	S	GR	Tratamiento	SLFB	SGPE	Toxicidad
Prada (2012)	40	19 m	BR, IR	HDR 19/1 f	3 a: 100 % BR, 88 % IR		
Aluwini (2012)	264	74 m	BR, IR	HDR 18/3 f + RTE 45	7 a: 97,5 %	100 %	
Ghilezan (2011)	173	178 m	BR, IR	HDR 24/2 f, 27/2 f			GU G2: 15 %, G3: 1 %, GI G2-3: 2 %
Rogers (2012)	284	35 m	BR, IR	HDR 19,5/3 f, 39/2 f	5 a: 94,4 %	100 %	GU G3: 2,5 %
Barkat (2012)	79		BR, IR	Dosis en 3 f: 30/31,5/33/34,5	5 a: 79 %		GU G3 aguda: 1,3 %, GU G3 tardía: 10 % GI G2: 7 %, DE G2: 47 %
Cury (2012)	121	65 m	AR	RTE 50 (2,5 Gy) + HDR 10	5 a: 90,7 %	5 a: 98,8 %	GU G3: 1,6 %
Hoskin (2012)	194	60 m	IR/AR	HDR: 34/4 f, 26,5/2 f	3 a: IR 99 %, AR: 91 %		GU G3: 16 %, GI G3: 1,6 %
Demanes (2011)	298	5,2 a	**	HDR: 42 Gy/6 f, 38/4 f	8 a: 97 %	8 a: 95 %	GU G2: 10 %, GU G3: 3 %, GI G2: 1 %

(Continúa en la página siguiente)

Martínez A. (2011)	472	8,2 a	IR/AR	RTE 46 Gy + HDR 30/2 f	10 a: 82 %	FL: 7 %, MTS: 5 %	GU G3: 2 %, GI G3: 0,5 %
Prada (2012)	252	6 a	AR	RTE 46 Gy + HDR 23/2 f	10 a: 78 %	10 a: 93 %	GU G2: 5 %, GU G3: 2,7 %
Martínez-Monge (2012)	200	3,7 a	AR	RTE 54 + HDR 19/4 f	5 a: 85,1 %		GU G2: 18 %, GU G3: 5 %, GI G2: 9 %, GI G3: 1,5 %

**Todos los grupos de riesgo. AR: alto riesgo. BR: bajo riesgo. GI: gastrointestinal. GR: grupo de riesgo. GU: genitourinaria. HT: hormonoterapia. IR: riesgo intermedio. RTE: radioterapia externa. S: mediana de seguimiento. SGCE: supervivencia específica por cáncer de próstata. SLFB: supervivencia libre de fallo bioquímico, criterio Phoenix.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE (16)

Las toxicidades agudas más frecuentes son:

- *Síntomas genitourinarios*: disuria, polaquiuria, urgencia. Retención urinaria temporal que precisa sondaje uretral. Tratamiento aconsejado antiinflamatorios no esteroideos y alfabloqueantes.
- *Síntomas rectales*: prurito, urgencia anal. Tratamiento con esteroides endoanales.
- *Síntomas hormonales*: sofocos, impotencia, alteración de la función hepática.

Las toxicidades tardías que pueden aparecer son:

- *Síntomas genitourinarios*: estenosis uretral (15 %), incontinencia urinaria (< 2 %).
- *Síntomas rectales*: rectorragias y fístula rectal (1 %).
- *Síntomas sexuales*:
 - Impotencia, tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. En el metaanálisis de Robinson, las tasas de impotencia son: 24 % BQ, 40 % BQ + RTE, 45 % RTE, prostatectomía preservadora de pedículos 65 % (17).
 - Sofocos.
- *Síntomas hormonales*: hiperglucemia, hipercolesterolemia, osteoporosis.

SEGUIMIENTO

- Se recomienda realizarlo cada 3 meses el primer y el segundo años, cada 6 meses hasta el quinto año y posteriormente de forma anual. Debe realizarse exploración clínica que incluya tacto rectal y PSA.
- Se considera recaída bioquímica tras radioterapia, según el Criterio Phoenix, la elevación de PSA por encima de nadir + 2 ng/ml. Se considera recaída tras prostatectomía la elevación de PSA > 0,2 ng/ml.
- El nadir se alcanza: después de cirugía a las 3 semanas, después de RTE a 1-2 años y después de braquiterapia a 3-4 años.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO (Tabla 11)

	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Postcirugía
Tratamiento	RTE BT (LDR) Prostatectomía Vigilancia activa BQ (HDR)	RTE RTE y LDR/HDR Prostatectomía + linfadenectomía BQ exclusiva LDR/HDR en casos favorables	RTE RTE + HDR RTE + LDR Prostatectomía + linfat. en casos seleccionados	RTE
Volumen de RTE	Prost ± vs.	Prost + vs. (linfat. en casos seleccionados)	Prost + vs. + linfat.	Lecho (linfat. si riesgo alto)

(Continúa en la página siguiente)

Dosis de RTE	PTV prost. > 75 Gy	PTV prost. > 78-81 Gy PTV vs. 54 Gy	PTV prost. > 78-81 Gy PTV vs.: 54 Gy; si afectadas \geq 66 Gy PTV linfat. 45-50 Gy. Si afectados > 55 Gy en N+	Adyuvancia: 60-66 Gy Rec. BQ: 66-70 Gy Rec. local: > 70 Gy
Dosis de BQ	I^{125} : 140-160 Gy Pd^{103} : 110-125 Gy HDR: variable	RTE 45 Gy + I^{125} : 108-110 Gy RTE 45 Gy + Pd^{103} : 90-100 Gy	RTE 45-56 Gy + HDR 9-30 Gy	
HT asociada a la RTE	No (solo citorreducción)	Sí (6 meses neo-conco) – Favorables + dosis > 75 Gy: No – Desfavorables (GS 4 + 3, T2c y/o \geq 50 % biopsias +) o dosis < 75 Gy: Sí	Sí (neo-conco-adyuv. 2-3 años)	Sí (neo-conco) si alto riesgo

BQ: braquiterapia; HT: hormonoterapia; Linfat. linfáticos. RTE: radioterapia externa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arruda Viani G, Stefano EJ, Alfonso SL. Higher than conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 1405-18.
2. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H; Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2008; 88: 1-9.
3. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000; 57: 315-21.
4. Buyyounouski MK, Davis BJ, Prestidge BR, Shanahan TG, Stock RG, Grimm PD, et al. A survey of current clinical practice in permanent and temporary prostate brachytherapy: 2010 update. *Brachytherapy.* 2012; 11: 299-305.
5. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012; 11: 6-19.
6. Kovács G, Pötter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2005; 74: 137-48.
7. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012; 11: 20-32.
8. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski MK, Lee WR, Menard C, et al. RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 383-7.
9. Ost P, De Meerleer G, Vercauteren T, De Gerssem W, Veldeman L, Vandecasteele K, et al. Delineation of the postprostatectomy prostate bed using computed tomography: Interobserver variability following the EORTC delineation guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 143-9.
10. Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman M, Wiltshire KL, Millar JL, Mukherjee RK, et al. Post-prostatectomy radiation therapy: Consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother Oncol.* 2008; 88: 10-9.
11. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, Ritter M, O'Meara E, Seider MJ, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 361-8.
12. Polo A, Salembier C, Venselaar J, Hoskin P; PROBATE group of the GEC ESTRO. Review of intraoperative imaging and planning techniques in permanent seed prostate brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2010; 94: 12-23.
13. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al.; GEC ESTRO PROBATE Group. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2007; 83: 3-10.
14. Bice WS, Prestidge BR, Kurtzman SM, Beriwal S, Moran BJ, Patel RR, et al; Cesium Advisory Group. Recommendations for permanent prostate brachytherapy with (^{131}Cs) : A consensus report from the Cesium Advisory Group. *Brachytherapy.* 2008; 7: 290-6.
15. Tormo A, Pérez J, Polo A. Cáncer de próstata. BBT con LDR. Dosimetría postimplante por fusión TAC-RM. En: Guinot JL, Lanzos E, Muños V, Polo A, Ramos A, editores. *Guía de Braquiterapia.* Madrid: Medical Practice Group; 2008; p. 325-35.
16. Jabbari S, Hansen EK, Roach M. Prostate cancer. En: Hanse EK, Roach M, editores. *Handbook of evidence-based radiation oncology.* 2.ª ed. Springer; 2010; p. 431-77.
17. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54: 1063-8.

CÁNCER DE VEJIGA



M.^a A. Cabeza Rodríguez
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

- El cáncer de vejiga es el segundo tumor urológico en frecuencia en varones (cuarto en frecuencia) y el primero en mujeres (octavo en frecuencia). Es más habitual en varones, con una proporción estimada de 3,8:1. La mediana de edad al diagnóstico es de 70 años.
- El tabaco es el factor de riesgo más importante, responsable del 50 % de los casos. La exposición laboral a aminas aromáticas es el segundo factor de riesgo, siendo responsable de otro 20 %. Otros factores etiológicos son la inflamación crónica asociada con infecciones (por ejemplo, esquistosomiasis vesical, catéteres o cálculos), tratamiento con radioterapia pélvica o con ciclofosfamida y factores genéticos (polimorfismos en los mecanismos de detoxificación).
- El carcinoma de células transicionales (CCT) supone el 90 % de los cánceres de vejiga, pudiendo tener asociados algunos elementos escamosos o glandulares. Otras histologías menos frecuentes son: el carcinoma de células escamosas (5 %), el adenocarcinoma (2 %) y el anaplásico de célula pequeña (1 %).
- El CCT se diagnostica en el 70 % de los pacientes como superficial o sin infiltración muscular (CVSIM) (70 % Ta, 20 % T1, 10 % carcinoma *in situ*, CIS), el 20 % con infiltración muscular (CVCIM) y el 10 % como metastásico.
- En el CVSIM el grado tumoral es el factor pronóstico más importante de progresión, junto al estadio (Ta-T1), la presencia de carcinoma CIS y el tamaño (> 3 cm). En cambio, la multicentricidad es el factor predictor más importante de recurrencia. Combinando estos factores, en tablas y nomogramas, podemos calcular los riesgos de recurrencia y progresión de forma individualizada.
- En el CVCIM los principales predictores de metástasis y muerte son el tamaño del tumor, el grado de invasión en profundidad y la invasión linfovascular.
- El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el HER2 están con frecuencia sobreexpresados, así como las alteraciones en la expresión de TP53, pero su pronóstico y valor predictivo aún deben ser definidos y validados, así como otros biomarcadores (MRE11, la COX-2, la E-cadherina y N-cadherina).

DIAGNÓSTICO

- La hematuria es el síntoma más frecuente (80-90 %), siendo el síndrome miccional irritativo (20-30 %) más habitual en CIS y tumores infiltrantes.
- La evaluación de un paciente con sospecha de cáncer de vejiga debe incluir la citología de orina, con una especificidad del 95 % y una sensibilidad directamente relacionada con el grado tumoral (> alto grado y CIS). La cistoscopia es el método diagnóstico de elección. La cistoscopia con RTUTV y examen bimanual bajo anestesia debe seguir un protocolo estandarizado. Se recomienda realizar, siempre que sea posible, la resección tumoral

completa y biopsias aleatorias de vejiga, en los casos con una citología de orina positiva, en tumores planos o cuando existe sospecha de tumor infiltrante. Cuando el tumor se localiza en el trigono o en el cuello vesical se debe realizar también biopsia de la uretra prostática. Es muy recomendable la realización de un diagrama con una descripción meticulosa de la localización, tamaño, número y morfología del tumor, así como cualquier alteración de la mucosa y/o extensión extravesical o invasión de los órganos adyacentes.

- El informe anatomopatológico debe especificar el grado y la profundidad de la invasión tumoral e informar si la lámina propia y el músculo estaban presentes en la muestra.
- La estadificación locorregional, una vez confirmado el diagnóstico, se realizará con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (> evaluación local) abdomino-pélvica. Se completará la evaluación con una radiografía de tórax y una gammagrafía ósea si se sospecha afectación ósea.
- En la actualidad, no hay datos suficientes para el empleo sistemático de tomografía por emisión de positrones-TC (TEP-TC) en la estadificación del cáncer de vejiga.

CLASIFICACIÓN TNM (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación TNM. AJCC, 7.ª edición	
Tumor primario	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existen datos del tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
Tis	Carcinoma in situ "tumor plano"
T1	Tumor invade el tejido conectivo subepitelial
T2	Tumor que invade el músculo
T2a	Capa muscular superficial (mitad interna)
T2b	Capa muscular profunda (mitad externa)
T3	Tumor que invade la grasa perivesical
T3a	Microscópicamente
T3b	Macroscópicamente (masa extravesical)
T4	Tumor que invade otras estructuras adyacentes
T4a	Estroma prostático, útero o vagina
T4b	Pared pélvica o abdominal
Ganglios linfáticos regionales	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	NO afectación ganglionar regional
N1	Metástasis en un ganglio de la pelvis verdadera (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros)
N2	Metástasis en varios ganglios de la pelvis verdadera
N3	Metástasis en uno o varios ganglios ilíacos comunes
Metástasis a distancia	
Mx	No se puede evaluar la afectación metastásica
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

TRATAMIENTO

Cistectomía radical

La cistectomía radical supone la extirpación de la vejiga, próstata y vesículas seminales en el varón, y útero y anejos en la mujer, junto con los ganglios linfáticos regionales. La linfadenectomía, con una disección ampliada desde la bifurcación aórtica, se ha asociado a una mejor estratificación y supervivencia. En una linfadenectomía adecuada el

número de ganglios evaluados debe ser > 12. La tasa de afectación ganglionar es de ~25 %, aumentando la incidencia con el estadio (T2 ~18 %, T3 ~35 %, T4 ~42 %) (1).

Radioterapia externa (RTE)

Actualmente se administra con quimioterapia (QT) concurrente en esquemas trimodales de preservación vesical o como alternativa terapéutica en pacientes no subsidiarios de cistectomía por criterios de inoperabilidad y/o irreseca-bilidad o rechazo de la cirugía.

Quimioterapia

Ha sido empleada para erradicar micrometástasis presentes en el momento del diagnóstico en CVCIM. Los esquemas utilizados son MVAC o CMV x 3. El esquema de gemcitabina-cisplatino (GC) ha demostrado, en enfermedad metastásica, igual efectividad con menor toxicidad que el MVAC, pero como neoadyuvante (NAD) o adyuvante (AD), solo debe emplearse dentro de ensayos clínicos.

Estudios

Stein y cols. (2)

Seguimiento medio de 10,2 años en 1.054 pacientes, tratados con cistectomía radical. La supervivencia global (SG) a 5-10 años fue de 60-43 % (pT ≤ 3a: 78-56 % y pT3b-4a N0: 47-27 %, pN+: 31-23 %), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5-10 años de 68-66 % (pT ≤ 3a: 85-82 % y pT3b-4a N0: 58-55 %, pN+: 35-34 %). El 86 % de los fracasos ocurrieron en los primeros 3 años, un 75 % fueron sistémicos y un 25 % locorregionales (pT ≤ 3a: 13 y 6 % y pT3b-4a N0: 32 y 13 %, pN+: 52 y 13 %). La mortalidad perioperatoria fue del 3 % y la morbilidad del 28 %.

Madersbacher y cols. (3)

Seguimiento medio de 45 meses en 507 pacientes sometidos a cistectomía radical. La SG a 5 años fue de 50-37 % (pT ≤ 2: 62 % y pT3-4a N0: 49 %, pN+: 25 %), la SLE a 5-10 años fue de 62-59 % (pT ≤ 2: 73-58 % y pT3-4a N0: 56-40 %, pN+: 33 %). El 93 % de los fracasos ocurrieron en los primeros 3 años, el 82 % fueron sistémicos y el 18 % locorregionales (pT ≤ 2: 25 y 3 % y pT3-4a N0: 37 y 11 %, pN+: 51 y 13 %). La mortalidad perioperatoria fue del 2,5 % y la morbilidad del 28 %.

Estudio del NCIC

Aleatorizó a los pacientes con CVCIM a recibir RTE con o sin cisplatino (CDDP) concurrente, antes del tratamiento local definitivo. La tasa de fracaso pélvico a 5 años fue del 40 % en el grupo del CDDP frente al 59 % en el brazo control ($p = 0,036$). No observaron diferencias en la tasa de metástasis ni SG (4).

Estudio BC2001

Aleatoriza 360 pacientes con cáncer de vejiga T2-4a N0 a recibir RTE con o sin 5-fluorouracilo y mitomicina D concurrente: la SLE locorregional a 2 años fue significativamente mejor en el brazo de RCT (67 % frente al 54 %). Con un seguimiento medio de 69,9 meses, la reducción relativa en el riesgo de recidiva locorregional en el brazo de RCT fue del 32 % (HR 0,68; IC 95 %, 0,48 a 0,96). La SG a 5 años fue superior en el brazo de RCT (48 % frente al 35 %), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. No se observó diferencia significativa en toxicidad aguda G3-4 (36 % frente al 27,5 %) ni crónica (8,3 % frente al 15,7 %) en los brazos del estudio (5).

Krause y cols. (6)

Actualizaron los resultados de la Universidad de Erlangen, con un seguimiento medio de 71,5 meses. Pacientes con cáncer de vejiga T1-4 N0/+ fueron tratados con RTUTV máxima, seguido de RTE ($n = 142$) o RTC ($n = 331$) con CDDP, y cistectomía de rescate en los no respondedores o en recidivas locales infiltrantes. La tasa de RC al tratamiento multimodal fue del 70 %, los factores predictores en el AMV fueron la categoría (R) de la RTUTV y la modalidad terapéutica. De los pacientes que alcanzaron una RC, el 14 % desarrollaron una recidiva local superficial, el 11 % infiltrante y el 3 % ganglionar. La tasa actuarial de metástasis a 5-10 años fue del 29-35 %. Se realizó una cistectomía en el 20 %: 37 % en pacientes sin RC y un 15 % de rescate. La supervivencia media en el grupo de RTE fue de 28,5 frente a 70 meses en el grupo de RTC, la SG a 5-10 años fue de 36-17 % frente a 54-36 % respectivamente. Los factores predictores de SG en el subgrupo de pacientes tratados con RCT fueron el estadio T y N (T2-3: 50-37 %; T4a: 16-11 %, N0: 58-39 %, N+: 14-10 %), la invasión linfocelular, la categoría (R) de la RTUTV y la respuesta al tratamiento (RC: 64-43 %; sin RC: 25-15 %). Conservaron una vejiga funcional > 80 % de los pacientes. La toxicidad crónica genitourinaria G3-4 fue de un 5 % y la gastrointestinal de un 1,5 %.

Efstathiou y cols. (7)

Han actualizado los resultados del Massachusetts General Hospital, 348 pacientes T2-4 N0 subsidiarios de cistectomía, con un seguimiento medio de 7,7 años. Fueron tratados con RTUTV máxima seguida de RTC de inducción \pm QT NAD o AD, con reevaluación de respuesta después de 40 Gy, los pacientes que alcanzaron una RC se consolidaron con RTC y el resto se sometieron a cistectomía de rescate inmediata. La tasa de RC al tratamiento RCT de inducción fue del 72 %, el único factor predictor de respuesta fue la RTUTV macroscópica completa (79 frente al 57 % con tumor residual). Desarrollaron una recidiva local superficial el 29 %, infiltrante el 16 % y metástasis el 35 %. Se realizaron un 29 % de cistectomías, el 17 % en pacientes sin RC al tratamiento de inducción y 12 % de rescate. La SG a 5-10 años fue de 52-35 %. Factores predictores de SG en el AMV fueron: el estadio T (T2: 61-43 %; T3-4a: 41-27 %) y la respuesta al tratamiento de inducción (HR 0,56; IC 95 % 0,36-0,86). Conservaron su vejiga funcional > 80 % de los supervivientes.

Weiss y cols. (8)

Trataron 141 pacientes (T1G3-n = 84-; T1G1-2 con CIS, multifocalidad, tumor > 5 cm o recurrencias múltiples -n = 57-) con RT/RTC después de RTUTV, realizando cistectomía de rescate en los pacientes sin RC o con recidiva local. Alcanzaron una RC el 88 %, siendo las tasas de progresión a 5-10 años del 19-30 %. La supervivencia causa específica fue de 82-73 %, respectivamente y > 80 % conservaron su vejiga.

ABC metaanálisis (9)

Análisis de 3.005 pacientes de 11 estudios aleatorizados. El subgrupo de pacientes que recibieron un esquema de QT basada en CDDP mostró un beneficio absoluto en la supervivencia global del 5 % (50 % frente al 45 %) a 5 años (HR: 0,86 IC 95 %, 0,77-0,95), con un beneficio significativo en supervivencia causa específica del 9 %.

Estudio BA06 30894 (10)

Aleatorizó 976 pacientes a recibir QT-NAD (CMV x 3) seguido de tratamiento local con cistectomía o RTE frente a tratamiento local exclusivo. Con un seguimiento medio de 8 años, la SG a 10 años fue de 36 % frente al 30 %, con una reducción del riesgo de muerte del 16 % (HR 0,84; IC 95 %, 0,72-0,99). No mostró ningún beneficio en la supervivencia libre de fracaso local (49 % frente al 48 %) ni en el subgrupo de cistectomía ni en el de RTE.

Estudio RTOG 89-03 (11)

Análisis de 123 pacientes, con T2-4aNXMO después de RTUTV máxima, fueron aleatorizados a QT-NAD (MCV x 2) seguida de RCT de inducción con CDDP, reevaluación de respuesta y consolidación con RCT en los casos con RC y

cistectomía en el resto frente al mismo tratamiento sin QT-NAD. Se cerró prematuramente por la aparición de una alta tasa de leucopenia con 3 muertes relacionadas en el brazo de QT-NAD. Además, solo el 67 % de los pacientes de este brazo pudo completar el tratamiento planificado frente al 81 % del brazo control sin QT-NAD. La QT-NAD no proporcionó beneficio en la tasa de RC, ni en SG ni en la supervivencia libre de metástasis.

Opciones de tratamiento

Cáncer de vejiga sin infiltración muscular (Ta, Tis, T1)

1. *Tumores de bajo riesgo (50 %)*: tumor único Ta de bajo grado sin CIS, la tasa de progresión a 5 años es < 5 %. El tratamiento se basa en RTUTV completa seguida de una dosis única postoperatoria de QT intravesical adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia (IA).
2. *Tumores de riesgo intermedio (35 %)*: tumor multifocal de bajo grado o tumores de bajo grado recurrentes; la tasa de progresión a 5 años es < 10 %. El tratamiento, en estos casos, es el mismo que en los de bajo riesgo más QT intravesical diferida adyuvante o inmunoterapia con BCG durante al menos un año (IA).
3. *Tumores de alto riesgo (15 %)*: T1 y/o G3 y/o CIS, la tasa de progresión a 5 años es del 25-50 % (> probabilidad en T1G3 y CIS). El tratamiento inicial es similar al de los otros grupos de riesgo seguido de inmunoterapia intravesical con BCG de inducción y mantenimiento durante al menos un año (IA). La cistectomía radical se puede considerar en T1 de alto grado multifocales o con CIS (IIIB) o radioquimioterapia (IIIB).

Cáncer de vejiga con infiltración muscular (T2-T4)

A pesar de no existir ningún ensayo clínico aleatorizado que compare *cistectomía radical* con RTE o RCT, sin embargo se la considera el tratamiento estándar (IIIB). Una *cistectomía parcial* es posible en T2 unifocal < 3 cm sin CIS situado en una localización (por ejemplo, la cúpula) donde sea posible reseca el tumor con un margen mínimo de 2 cm, sin comprometer significativamente la capacidad y funcionalidad vesical (IIIB).

Tratamiento trimodal con conservación vesical

RTUTV máxima seguida de RCT, dejando la cistectomía de rescate para los pacientes que no alcanzan RC o recidivan localmente. Los *candidatos idóneos* para esta opción son: T2-3a unifocales < 5 cm sin CIS ni hidronefrosis, N0, con función vesical y renal normales, en los que se alcanza una RTUTV al menos R0-1 (IIIB). El esquema de QT debe incluir CDDP (IIA).

Radioquimioterapia

En pacientes no subsidiarios de cistectomía ni tratamiento de conservación vesical (IIIB), con un esquema basado en CDDP y 5-FU + mitomicina C en los pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min (IIA).

QT-NAD

Mejora modestamente la SG, independientemente del tratamiento local empleado (IA). En los pacientes tratados con RCT puede comprometer el cumplimiento del tratamiento local (IIB).

QT-AD

En la actualidad ningún estudio aleatorizado ni metaanálisis ha proporcionado evidencia suficiente para ser empleada de forma estándar en la práctica clínica (IA).

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Sistemas de inmovilización y tomografía computarizada de simulación

El paciente se coloca en decúbito supino con los brazos cruzados sobre el tórax y un sistema de inmovilización de pelvis. Salvo contraindicación médica, se utilizará contraste i.v. y oral (gastrografía 450 ml una hora antes). Los cortes serán de 3-5 mm de grosor con un intervalo de igual magnitud. El paciente debe vaciar la vejiga inmediatamente antes de la adquisición de la TC, igualmente debe tener el recto vacío.

Definición de volúmenes de tratamiento

- Volumen tumoral macroscópico (*gross tumor volume*, GTV): tumor macroscópico en TC/RMI o cistoscopia (en RTUTV RO-1 no hay GTV).
- Volumen blanco clínico (*clinical target volume*, CTV): CTV1 (tumor vesical y extensión extravesical) (12) + 0,5 cm + vejiga completa y ganglios linfáticos (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos y presacros), en los varones también se incluyen la próstata y la uretra prostática. CTV2: tumor vesical + 2 cm de margen en tumores unifocales < 5 cm, claramente definibles en los estudios de imagen y/o cistoscopia.
- Volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV): PTV1 = CTV1 con márgenes anisótropos, dada la naturaleza de los desplazamientos de la vejiga [2 cm en dirección craneal y anterior (si el tumor se localiza en la cara anterior o superior 2,5 cm); 1,5 cm en el resto]. Con IGRT los márgenes pueden ser reducidos a 1,5 y 1 cm respectivamente. Al CTV ganglionar se le adiciona un margen isotrópico de 1 cm. PTV2 = PTV1 sin ganglios. PTV3 = CTV2 con márgenes anisótropos iguales a los utilizados para generar el PTV1.
- *Dosis en PTV*: el TD 5/5 estimado para toda la vejiga es 65 Gy. Cuando toda la vejiga es irradiada con una dosis de 50-60 Gy el riesgo de disfunción global comienza a incrementarse, aunque es bajo si la dosis máxima es ≤ 65 Gy (comportamiento de órgano en paralelo). Se estima que hasta un tercio de la vejiga puede recibir 80 Gy (comportamiento de órgano en serie). La dosis de prescripción está limitada por la tolerancia vesical. Se emplea un fraccionamiento de 1,8-2 Gy/sesión. La dosis administrada al PTV1 será de 40-45 Gy; al PTV2 de 9-12 Gy (DT 52-54 Gy) [cuando el PTV3 no pueda ser definido la dosis subirá a 19-24 Gy (DT 60-64 Gy)]; al PTV3 de 11-14 Gy (DT 64-65 Gy).

Órganos de riesgo y dosis limitante

Intestino delgado: se contornea solo la porción de intestino incluida hasta 2 cm por encima del límite craneal del PTV ($V40 < 150 \text{ cm}^3$). *Recto*: se contornea la pared externa desde el ano hasta la flexura rectosigmoidea ($V45 \leq 60 \%$; $VR 55 \leq 40 \%$; $VR60 \leq 35 \%$; $V70 \leq 20 \%$). *Cabezas femorales y cuello anatómico del fémur*: se contornea hasta el trocánter menor ($V52 < 5 \%$).

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE

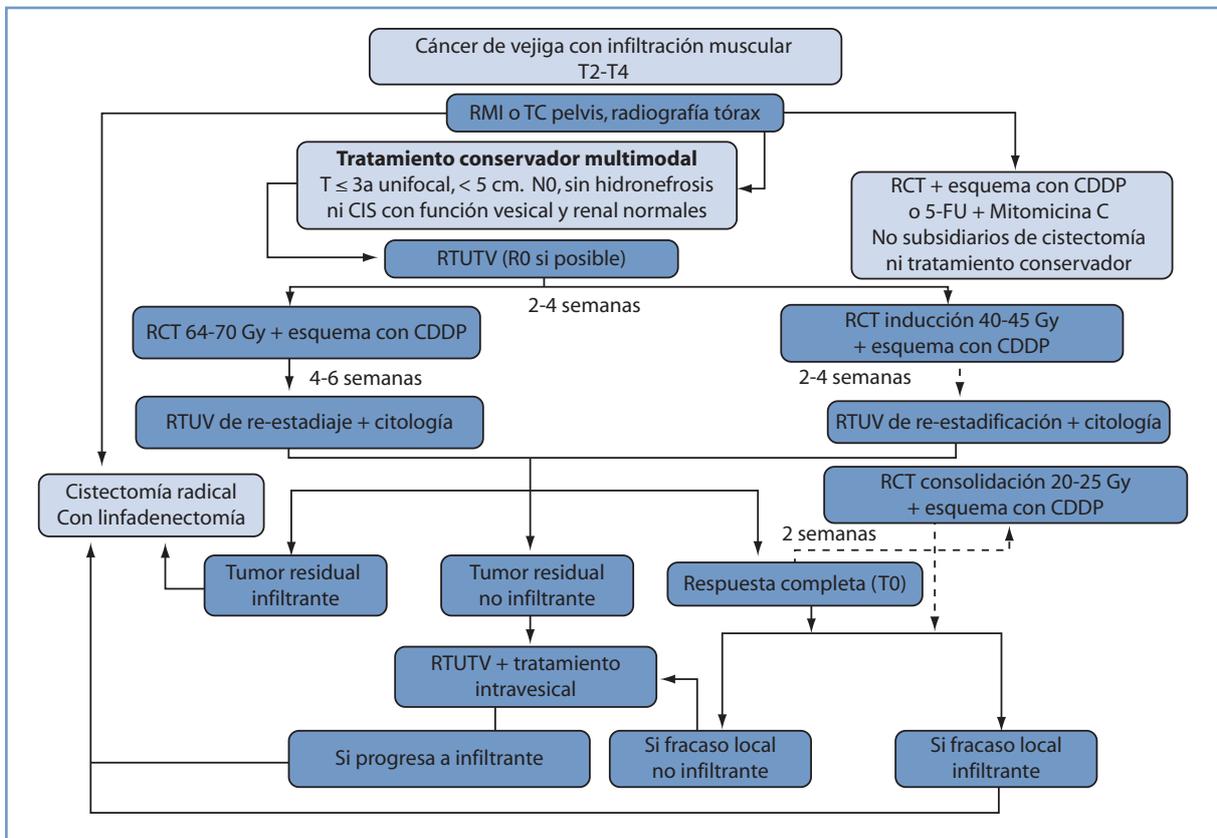
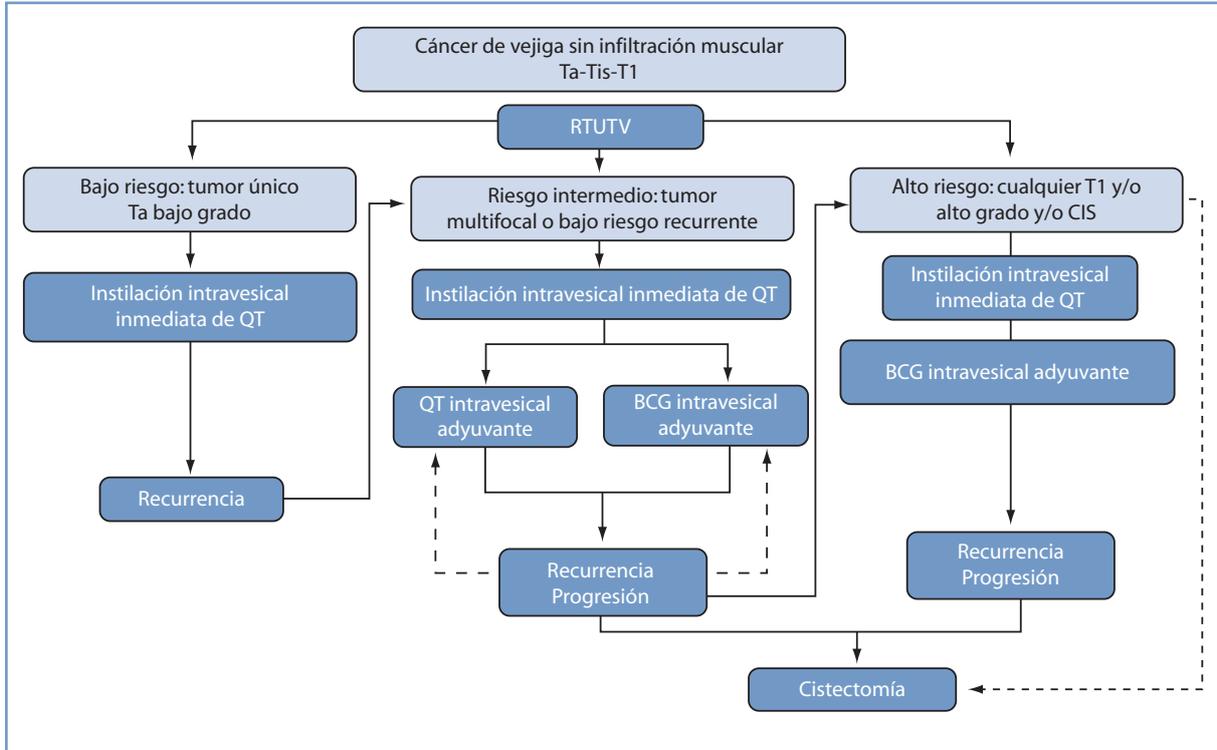
La toxicidad aguda, secundaria a la lesión inflamatoria del urotelio, generalmente es de intensidad moderada y no obliga a interrumpir el tratamiento, desapareciendo a las 2-3 semanas de finalizarlo. El síndrome irritativo miccional y los espasmos vesicales pueden ser manejados con analgésicos (fenazopiridina), antiespasmódicos, alfabloqueantes y en los casos sin síntomas obstructivos urinarios o intestinales se pueden emplear anticolinérgicos. Una hidratación adecuada para mantener la orina diluida es también importante. En caso de sobreinfección urinaria se instaurará tratamiento antibiótico.

La toxicidad crónica derivada del daño en el endotelio vascular puede aparecer meses o años después del tratamiento. Ha sido informada toxicidad crónica $G \geq 3$ en el 2-6 % de los pacientes tratados con RCT.

SEGUIMIENTO

Todos los pacientes con cáncer de vejiga, con o sin infiltración muscular, tratados con conservación de vejiga deben tener controles clínicos con cistoscopia y citología de orina, para en el caso de producirse una recaída, el tratamiento

de rescate se realice precozmente. En pacientes tratados con RCT se recomienda cada 3 meses durante 2 años, cada 6 meses hasta los 5 años y después anualmente. En pacientes con CVCIM sometidos a cirugía o RCT se realizará radiografía de tórax y TC abdomino-pélvica cada 6 meses durante 2 años, periodo en el que se observan la mayoría de los fracasos sistémicos (hasta en el 50 % de los pacientes). Las localizaciones más comunes de metástasis son pulmón, hígado y hueso. Posteriormente se realizarán anualmente hasta los 5 años.



Algoritmos diagnósticos y terapéuticos del cáncer de vejiga.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, Evans J, Link R, Lerner SP. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol.* 2004; 171: 1830-4.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 666-75.
3. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today: A homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 690-6.
4. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2901-7.
5. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al; BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1477-88.
6. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res.* 2011; 31: 985-90.
7. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH experience. *Eur Urol.* 2012; 61: 705-11.
8. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: An alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2318-24.
9. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* 2005; 48: 202-5.
10. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group, Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2171-7.
11. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3576-83.
12. Jenkins P, Anjarwalla S, Gilbert H, Kinder R. Defining the clinical target volume for bladder cancer radiotherapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75: 1379-84.

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL



A. Montero Luis¹, M.^a C. Rubio Rodríguez²

¹*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

²*Hospital Universitario Madrid Sanchinarro. Madrid*

El carcinoma renal constituye el 2,6 % de todas las neoplasias malignas primarias del adulto; es la séptima neoplasia más frecuente en el varón y ocupa el decimosegundo lugar en la mujer. Es el motivo del 3 % de las causas de muerte por cáncer. En la Unión Europea se diagnosticaron 63.300 casos en 2006 y se produjeron 26.400 muertes. El carcinoma de células renales (CCR) constituye el 85 % de las neoplasias malignas primarias del riñón. Presenta una tasa de incidencia que varía entre 4,4-11,1 casos por cada 100.000 personas y año. La mayor incidencia se produce a partir de los 40 años, con un pico entre los 50 y los 70 años. La incidencia es tres veces superior en varones respecto a la de mujeres, así como en la raza negra. La incidencia del cáncer de riñón ha aumentado progresivamente en las últimas tres décadas, en España y en el resto del mundo occidental, a razón de un 3 % anual. Este aumento de incidencia en este periodo pudo estar motivado, en gran parte, por una mejor disponibilidad para el diagnóstico. En España fallecieron por cáncer renal 1.208 varones y 600 mujeres en 2004, lo que corresponde al 1,7 % de todos los fallecimientos por cáncer (1-3).

Aproximadamente la mitad de los casos nuevos diagnosticados en adultos se encuentran localizados o limitados al propio riñón. Un 25 % presenta un tumor localmente avanzado en el momento del diagnóstico y otro 25 % presenta afectación locoregional. En último término, aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollará metástasis a distancia (4).

El tratamiento quirúrgico sigue siendo el estándar de cuidado para los tumores localizados no metastásicos. El abordaje quirúrgico inicial incluye la extirpación del riñón con su grasa perirrenal, de los ganglios linfáticos regionales y una adrenalectomía ipsilateral. Los resultados observados en series quirúrgicas con largo seguimiento demuestran tasas de supervivencia del 60-90 %, 20-67 %, 15-80 %, y 2-20 %, para los CCR en estadios I, II, III, y IV, respectivamente (5,6).

El CCR ha sido tradicionalmente considerado un tumor radorresistente. El concepto de radorresistencia hace referencia en la clínica a tumores difíciles de controlar empleando esquemas convencionales de radioterapia. En el laboratorio se refiere a características de la curva de supervivencia clonogénica. Las curvas de supervivencia se han medido para muchas líneas de células humanas en cultivo y describen la capacidad de las células para mantener la capacidad funcional de formar colonias viables en un medio de crecimiento (*in vitro*) después de dosis variables de exposición a la radiación. La medida clásica de la radiosensibilidad es la fracción superviviente después de la exposición a 2 Gy (SF2Gy), reflejando la dosis diaria utilizada habitualmente en la radioterapia clínica. En el caso del CCR, en las células parecen ser resistentes a esta exposición a 2 Gy, apoyando su concepción tradicional de tumores no curables con radioterapia convencional (5).

La radioterapia con esquemas convencionales de dosis diaria (180-200 cGy) raramente se emplea para el tratamiento primario del CCR. La tolerancia del riñón contralateral sano y de los tejidos circundantes (estómago, intestino, bazo, hígado, etc.) junto con la firme creencia en la radorresistencia de estos tumores, han desestimado el uso rutinario de la radioterapia. El desarrollo de las técnicas de radioterapia extracraneal estereotáxica guiada por imágenes (SBRT) ha hecho posible plantear la radioterapia como una opción curativa válida para tratar tumores, que bien por su localización particular, como el pulmón o el hígado, o bien por su necesidad de dosis muy elevadas, habían sido tradicionalmente considerados como no candidatos a irradiación curativa. En el CCR, la SBRT se ha

empleado principalmente en el contexto de la irradiación paliativa de metástasis, principalmente óseas y cerebrales, con la intención del control sintomático. Sin embargo, aunque aún no existe un consenso acerca de su empleo con intención curativa, cada vez son más frecuentes las series de SBRT que incluyen pacientes con CCR tratados con intención radical (6-9). La Tabla 1 refleja los resultados obtenidos por los estudios que han empleado esquemas de SBRT en el tratamiento del CCR:

Autor y año	n	Esquema SBRT	Mediana de seguimiento (meses)	Control local (%)
Quian, 2003	74	8 Gy x 5 fracciones	10-12	92
Wersall, 2005	58	– 10 Gy x 3-4 fracciones – 15 Gy x 2-3 fracciones	37	90
Svedman, 2006	30	– 10 Gy x 3-4 fracciones – 15 Gy x 2-3 fracciones	52	79
Gilson, 2006	33	8 Gy x 5 fracciones	17	94
Teh, 2007	2	8 Gy x 3-6 fracciones	9	100
Nomiya, 2008	10	4,5 Gy x 16 fracciones	57,5	100
Kaplan, 2009	12	13 Gy x 3 fracciones	NR	84
Wurzer, 2012	23	8 Gy x 5 fracciones	37	81

Las técnicas de SBRT permiten la administración de una dosis alta por fracción, circunscribiendo la misma de manera exquisita a un volumen altamente delimitado, con objeto de conseguir la máxima respuesta tumoral con los mínimos efectos secundarios a la irradiación de los tejidos sanos circundantes. Para alcanzar esta precisión, las técnicas de irradiación con SBRT de una lesión renal deben contemplar:

- *Delimitación adecuada del tumor (volumen tumoral macroscópico, GTV):* recomendable el empleo de resonancia magnética (RM), que determina con mayor precisión la extensión de la lesión, ya que debe contemplarse la irradiación parcial renal.
- *Definición del volumen blanco de planificación (PTV):* en función del control del movimiento del tumor. La media descrita de desplazamiento de los riñones es 0,78 cm, rango en riñón izquierdo (0,1-1,9 cm) y en derecho (0,1-1-0,36 cm), por lo que es recomendable el empleo de TC 4D para definir el desplazamiento, sistemas restrictivos (como la compresión abdominal) para disminuir este desplazamiento, o el empleo de marcadores internos para el control intrafracción mediante técnicas de control respiratorio (*gating*) o de los movimientos fisiológicos (*tracking*).
- *Dosimetría altamente conformada y de alto gradiente de dosis:* radioterapia conformada 3D o IMRT en función de la dosis limitante de los órganos críticos circundantes.
- *Dosis y fraccionamiento:* los tratamientos con SBRT emplean, por lo general, dosis iguales o superiores a 8 Gy por fracción, y de 1 a 5 fracciones, durante un periodo de 1 a 2 semanas.
- *Verificación diaria del tratamiento:* mediante técnicas de imagen guiada (IGRT).

Como estrategias de futuro para el tratamiento del CCR, dos emergen con fuerza en los últimos años. Por un lado, el desarrollo de esquemas radiosensibilizantes gracias al desarrollo de nuevos fármacos en los últimos años, principalmente de los inhibidores de mTOR, que es una vía prometedora en el tratamiento del CCR. Por otro lado, el grupo español de Calvo y cols. han descrito recientemente los resultados observados, empleando radioterapia intraoperatoria con o sin radioterapia externa perioperatoria, en 25 pacientes con CCR con recidiva locorregional o con tumores localmente avanzados. Con una mediana de seguimiento en los pacientes vivos de 22,2 años (rango 3,6-26 años), las tasas actuariales a 5 años de supervivencia global y control local fueron del 38,5 % y 80 % respectivamente. Un 24 % de pacientes experimentaron toxicidades agudas o tardías grado 3 o superiores. Estos resultados confirman la utilidad de este abordaje multidisciplinar, abriendo una nueva perspectiva para el tratamiento local del CCR (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Abente G, Ramis R, Pollán M, et al. Atlas Municipal de mortalidad por cáncer en España, 1989-1998. 2007. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: www.iscii.es/htdocs/centros/epidemiologia/libros.

2. López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Ramis R, Vidal E, García-Pérez J, et al. Kidney cancer mortality in Spain: Geographic patterns and possible hypotheses. *BMC Cancer*. 2008; 8: 293.
3. Souza DLB, Bernal MM. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer renal en España: estimaciones y proyecciones para el período 1998-2022. *Actas Urol Esp*. 2012; 36: 521-6.
4. Anglada Curado FJ, Campos Hernández P, Prieto Castro R, Carazo Carazo JL, Regueiro López JC, Vela Jiménez F, et al. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en cáncer renal. *Actas Urol Esp*. 2009; 33: 459-67.
5. Blanco AI, Teh BS, Amato RJ. Role of radiation therapy in the management of renal cell cancer. *Cancer*. 2011; 3: 4010-23. doi: 10.3390/cancers3044010.
6. Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012; 110: E737-43.
7. Kirova YM, Servois V, Chargari C, Amessis M, Zerbib M, Beuzebec P. Further developments for improving response and tolerance to irradiation for advanced renal cancer: Concurrent (mTOR) inhibitor RAD001 and helical tomotherapy. *Invest New Drugs*. 2012; 30: 1241-3.
8. Wurzer J, Kimmel B, Braga G, Pagnani A. OC-0044 Efficacy of stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2012; 103: S17.
9. Siva S, Pham D, Bressel M, Gill S, Herschtal A, Dang k, et al. Analysis of potential surrogates for kidney motion verification imaging and its implications for stereotactic radiation therapy of the kidney. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84 (3) S1: S423.
10. Calvo FA, Sole CV, Martínez-Monge R, Azinovic I, Aristu J, Zudaire J, et al. Intraoperative EBRT and resection for renal cell carcinoma: Twenty-year outcomes. *Strahlenther Onkol*. 2013; 189: 129-36.

CÁNCER DE PENE



G. Sancho Pardo

Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pene es un tumor con baja incidencia y prevalencia en países occidentales (1 %), sin embargo en algunos países de África, Asia y Sudamérica la prevalencia se sitúa alrededor del 20 %. Es más frecuente en pacientes entre 50-60 años y se han determinado como factores de riesgo una baja higiene local, no circuncisión, fimosis y enfermedades de transmisión sexual tales como VIH e infección por papiloma virus 16-18. El 95 % de los casos son carcinomas escamosos. En un 50 % de los casos se presenta como un nódulo o masa y en un tercio como una úlcera. Un 58 % de los pacientes presentan ganglios inguinales palpables, pero solo la mitad corresponde a metástasis.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Historia clínica y exploración (palpación inguinal meticulosa). Analítica completa. Ecografía, resonancia magnética (RM) si existe infiltración. Tomografía computarizada (TC) abdomino-pélvica y radiografía de tórax; gammagrafía ósea si está clínicamente indicado. Biopsia de la lesión.

CLASIFICACIÓN TNM (7.ª ED) (1)

Tumor primario (T)	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma verrucoso no invasivo (basado en la biopsia o pieza quirúrgica)
T1a	Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial sin invasión linfovascular y no pobremente diferenciado
T1b	Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial con invasión linfovascular o pobremente diferenciado
T2	Tumor que invade el cuerpo cavernoso o esponjoso
T3	Tumor que invade la uretra
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes

(Continúa en la página siguiente)

Ganglios linfáticos regionales (N) (definición clínica basada en la palpación y radiología)			
cNx	No se ha evaluado la afectación ganglionar		
cN0	No ganglios inguinales palpables o visibles aumentados de tamaño		
cN1	Ganglio inguinal palpable móvil unilateral		
cN2	Ganglios inguinales palpables móviles múltiples o bilaterales		
cN3	Ganglio inguinal palpable fijo o ganglios pélvicos unilaterales o bilaterales		
Ganglios linfáticos regionales (N) (definición patológica basada en la biopsia o cirugía)			
pNx	No se ha evaluado la afectación ganglionar		
pN0	No metástasis ganglionares		
pN1	Metástasis en un ganglio inguinal		
pN2	Metástasis en múltiples ganglios inguinales o bilaterales		
pN3	Metástasis ganglionares con infiltración extraganglionar o metástasis pélvicas unilaterales o bilaterales		
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis		
M1	Metástasis a distancia (ganglios linfáticos fuera de pelvis, visceral, ósea)		
Estadio anatómico/grupos pronóstico			
Grupo	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Estadio I	T1a	N0	M0
Estadio II	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIa IIIb	T1-T3	N1	M0
	T1-T3	N2	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO (2)

No existen estudios aleatorizados que comparen cirugía con radioterapia.

– *CIS*: circuncisión, exéresis local, cirugía de Mohs, 5-fluorouracilo tópico, láser, imiquimod.

– *Tumores T1-T2 ≤ 4 cm N0*:

- *Braquiterapia*: circuncisión sistemática previa en todos los casos, contraindicada si existe infiltración de cuerpos cavernosos. *Técnica*: intersticial con Ir¹⁹² (la más habitual en Europa). *Dosis*: 65 Gy (dosis < 60 Gy es un factor de riesgo de recidiva local).

La realización de una braquiterapia no compromete la supervivencia del paciente. La cirugía de rescate consigue un control local en el 85 % de los casos. Supervivencia causa específica 84-92 % a 5/10 años (3-6).

- *Radioterapia externa (RTE)*: control local menor que con braquiterapia, entre 50-65 % y requiere más frecuentemente cirugía de rescate con un porcentaje de preservación inferior (50-65 %) (6,7). *Dosis*: 50 Gy pene y sobreimpresión hasta 60-70 Gy sobre lesión primaria y margen de 2 cm. En algunos casos puede considerarse irradiación inguinal preventiva.
- *Cirugía*: conlleva una alta morbilidad psicosocial, por lo que la cirugía conservadora y tratamientos con láser se indican con alta frecuencia, aunque se asocian con un mayor número de recidivas locales (30 %). Para la exéresis local se recomiendan márgenes 1,5-2 cm como mínimo, aunque algunos estudios sugieren que es suficiente con márgenes de 5-10 mm (8). En los tumores T2 y/o G3 o invasión vasculo-linfática se recomienda linfadenectomía inguinal preventiva.

- *Tumores más avanzados:*
 - *Cirugía:* penectomía parcial o total con linfadenectomía inguinal. Linfadenectomía pélvica si ≥ 2 adenopatías inguinales, infiltración extracapsular o tumores pobremente diferenciados. Puede valorarse quimioterapia neoadyuvante (esquemas con cisplatino) en tumores localmente avanzados o ganglios inguinales fijos.
 - *RTE:*
 - Alternativa conservadora en pacientes con contraindicación quirúrgica en combinación con quimioterapia, incluyendo ganglios inguinales bilaterales y pélvicos. Dosis 45-50 Gy (1,8-2 Gy/fracción). Sobreimpresión hasta 60-70 Gy.
 - Radioterapia postlinfadenectomía inguinal: ≥ 2 ganglios afectados, metástasis de gran tamaño, ruptura capsular. *Dosis:* 45-50 Gy. Sobreimpresión 60-70 Gy si hay afectación extraganglionar. Preferiblemente en combinación con quimioterapia.
 - Paliativa: control de dolor, sangrado, linfedema. Dosis única de 8-10 Gy o 20 Gy en 5 fracciones.

TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

- *RTE:*
 - Simulación: decúbito supino. Utilización de “bolus” compensador.
 - Volúmenes:
 - GTV: tumor palpable o visible.
 - CTV: GTV + pene (\pm ganglios inguinales, \pm ganglios pélvicos: íliacos internos, externos y obturadores).
 - PTV: CTV + 1 cm.
 - Dosis (ver apartado previo).
- *Braquiterapia:* anestesia peridural o general. Sonda vesical para localización de uretra. Intersticial con Ir¹⁹². Utilización de catéteres rígidos o flexibles.

DOSIS LIMITANTES

Dosis > 60 Gy aumentan el riesgo de estenosis uretral y necrosis. Si radioterapia pélvica: V70 recto < 25 %; V70 vejiga < 30 %. Esterilidad: 2-3 Gy.

COMPLICACIONES

Dermatitis, disuria, telangectasias, linfedema. Estenosis uretral (9-45 %) (3-5): se controlan bien con dilataciones. Necrosis (12-26 %) (3-5): evitar biopsias sistemáticas postbraquiterapia y considerar el tratamiento en cámara hiperbárica (9). Fístulas y fibrosis peneana.

SEGUIMIENTO

Cada 1-2 meses durante el primer año (especialmente en pacientes con tratamiento conservador sin tratamiento ganglionar profiláctico). Cada 3 meses el segundo año y posteriormente cada 6 meses. A partir del quinto año control anual hasta 10 años.

RESUMEN INDICACIONES DE RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PENE

Tumor T1-T2 \leq 4 cm	Braquiterapia o RTE
Tumor localmente avanzado	RTE tumor + ganglios inguinales-pélvicos
Postlinfadenectomía inguinal	RTE si ≥ 2 ganglios o/y
	Macrometástasis o/y
	Infiltración extracapsular

BIBLIOGRAFÍA

1. AJCC Cancer Staging Manual. 7.^a ed. American Joint Committee on Cancer; 2010.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: penile cancer. Version 1. 2012. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
3. Rozan R, Albuissou E, Giraud B, Donnarieix D, Delannes M, Pigneux J, et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: A multicentric survey (259 patients). *Radiother Oncol.* 1995; 36: 83-93.
4. Crook J. Radiation therapy for cancer of the penis. *Urol Clin North Am.* 2010; 3: 435-43.
5. De Crevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, Bossi A, Albano M, Dumas I, et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or Nx) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 1150-6.
6. González Domingo M, González San Segundo C. Penile cancer: are there currently indications for radiotherapy? *Arch Esp Urol.* 2011; 64: 351-62.
7. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile cancer justified? *Eur Urol.* 2000; 38: 306-12.
8. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, Kumar P, Freeman A, Ralph D. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int.* 2005; 96: 1040-3.
9. Gómez-Iturriaga A, Crook J, Evans W, Saibishkumar EP, Jezioranski J. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of medically refractory soft tissue necrosis after penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2011; 10: 491-7.

CÁNCER TESTICULAR: SEMINOMA



G. Sancho Pardo

Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El cáncer testicular representa el 1 % del cáncer masculino, con un aumento de incidencia en los últimos años. Más del 95 % son tumores de células germinales que se clasifican en seminoma y no seminoma. El 60 % son tumores mixtos y el 40 % seminomas puros. De los tumores con una única histología, el seminoma es el más frecuente y de estos el 95 % son seminomas clásicos. El tratamiento es multimodal con un alto porcentaje de curación, lo que ha permitido realizar estudios de supervivencia y toxicidad a largo plazo.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Historia clínica y exploración física, analítica general con marcadores tumorales, ecografía testicular bilateral, tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomino-pélvica. Gammagrafía ósea y/o resonancia magnética (RM) cerebral si está clínicamente indicado. Estudio de fertilidad ± criopreservación de semen.

CLASIFICACIÓN TNM (7.ª ED) (1)

La extensión del tumor primario se determina en la pieza histológica de orquiectomía y por ello se asigna un estadio patológico (p).

Tumor primario (T)

- pTx. No se puede evaluar el tumor primario
- pT0. No evidencia de tumor primario (p. ej., cicatriz en teste)
- pTis. Neoplasia germinal intratubular (*carcinoma in situ*)
- pT1. Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión linfática y/o vascular, puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginalis
- pT2. Tumor limitado a testículo y epidídimo con invasión vascular y/o linfática. O tumor que se extiende a través de la túnica albugínea con invasión de la túnica vaginalis
- pT3. Tumor que invade el cordón espermático con o sin invasión linfática/vascular
- pT4. Tumor que invade el escroto con o sin invasión vascular y/o linfática

Ganglios linfáticos regionales (N)

- Nx. No se ha evaluado la afectación ganglionar
- N0. No hay metástasis ganglionares
- N1. Ganglio(s) ≤ 2 cm
- N2. Ganglio(s) 2-5 cm
- N3. Ganglio(s) > 5 cm

El estadio patológico (pN) sería igual excepto para pN2, que también incluiría el caso de metástasis ganglionar menor < 5 cm pero con infiltración extranodal.

Metástasis a distancia (M)

- M0. No hay metástasis
- M1:
 - M1a: afectación ganglionar no regional o metástasis pulmonares
 - M1b: otras metástasis no ganglionares ni pulmonares

Marcadores tumorales en suero (S)

- Sx. No evaluados
- S0. Marcadores normales
- S1. LDH: 1,5 xN; hCG: < 5.000 mlu/ml; AFP < 1.000 ng/ml
- S2. LDH: 1,5-10 xN; hCG: 5.000-50.000 mlu/ml; AFP 1.000-10.000 ng/ml
- S3. LDH: 10 xN; hCG: > 50.000 mlu/ml; AFP >10.000 ng/ml

AFP: alfa-fetoproteína; hCG: gonadotropina coriónica humana; LDH: lactato deshidrogenasa; N: límite superior de los valores normales.

Estadio anatómico/grupos pronóstico

Grupo	T	N	M	S
Estadio 0	pTis	N0	M0	S0
Estadio I	pT1-4	N0	M0	Sx
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
IS	pT/Tx	N0	M0	S1-3 postorquiectomía
Estadio II	pT/Tx	N1-3	M0	Sx
IIA	pT/Tx	N1	M0	S0/S1
IIB	pT/Tx	N2	M0	S0/S1
IIC	pT/Tx	N3	M0	S0/S1
Estadio III	pT/Tx	Cualquier N	M1	Sx
IIIA	pT/Tx	Cualquier N	M1a	S0/S1
IIIB	pT/Tx	(N1-N3)	M0	S2
	pT/Tx	Cualquier N	M1a	S2
IIIC	pT/Tx	N1-N3	M0	S3
	pT/Tx	Cualquier N	M1a	S3
	pT/Tx	Cualquier N	M1b	Cualquier S

pT/Tx: cualquier pT.

TRATAMIENTO (2)

Todos los pacientes deben ser tratados con orquiectomía radical vía inguinal y ligadura del cordón espermático.

Seminoma estadio I

Puede realizarse vigilancia, radioterapia (RT) adyuvante o quimioterapia (QT) (Figura 1) (3).

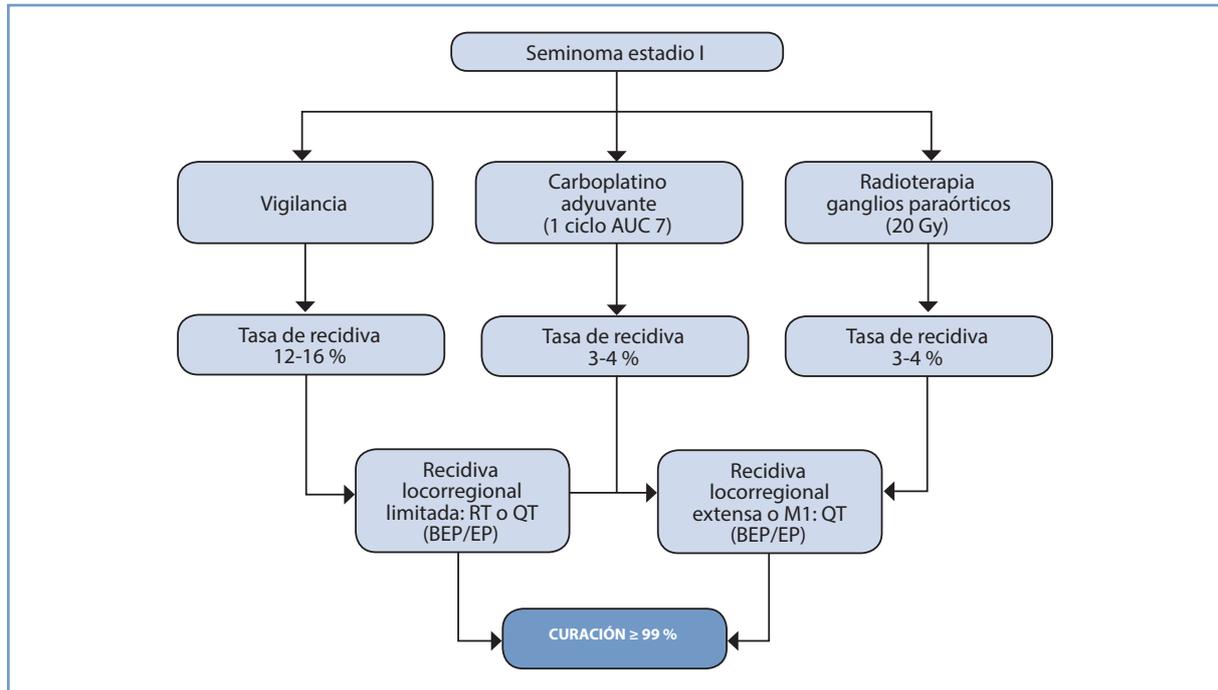


Figura 1. Seminoma estadio I: esquema de tratamiento y resultados (ESMO).

Vigilancia

No existen estudios aleatorizados que comparen la vigilancia con la RT o la QT. Estudios descriptivos o comparativos muestran un alto porcentaje de curación, incluso en pacientes que recidivan y son rescatados con QT o RT. En ausencia de factores de riesgo es el tratamiento de elección. El riesgo de recidiva aumenta en tumores > 4 cm, invasión linfovascular e infiltración de *rete testis*, con porcentajes de 12, 16 y 30 % en presencia de 0, 1 o 2 factores, respectivamente (4).

Radioterapia (Figura 2)

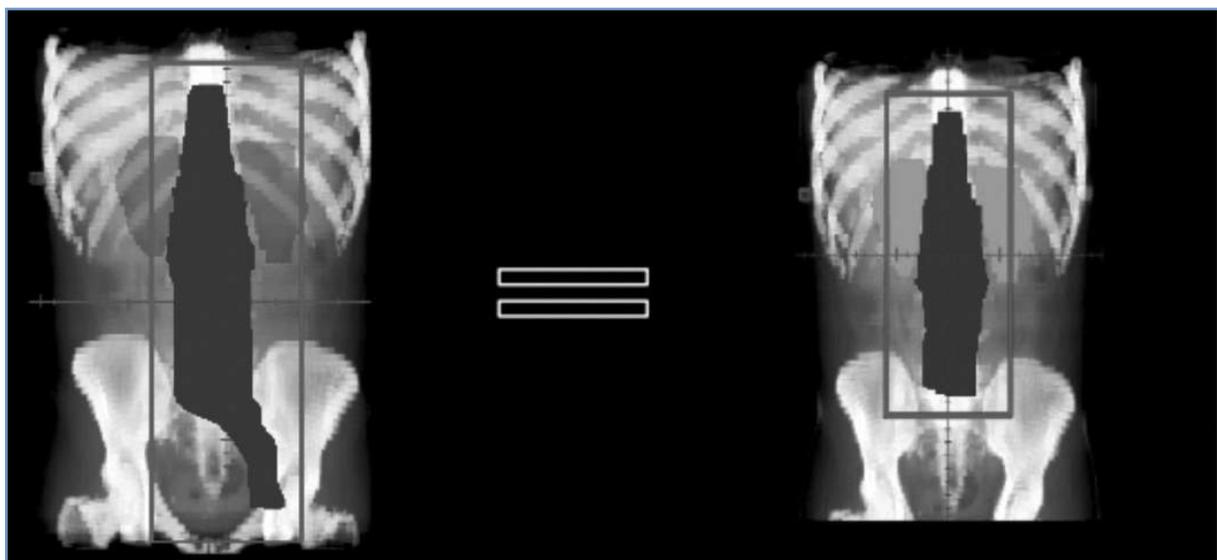


Figura 2. Campos de irradiación: dogleg y ganglios paraaórticos.

Con una mediana de seguimiento de 6,4-12 años y la inclusión de 2.466 pacientes, los estudios aleatorizados del *Medical Research Cancer* (MRC) y de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (5), no han detectado inferioridad en los resultados cuando se administran 20 frente a 30 Gy (estudio TE 18/19; EORTC 30942: supervivencia libre de recidiva a 5 años 97 % frente al 95 %) (6) y sí que disminuyó la incidencia de letargia. Tampoco existen diferencias entre un campo de irradiación que incluye ganglios paraaórticos e ilíacos ipsilaterales (*dogleg*) y la irradiación únicamente de los paraaórticos (estudio TE10: supervivencia libre de recidiva a 5 años del 96 % en ambos grupos), a pesar de que un 2 % de los pacientes que recibieron RT paraaórtica presentaron recidiva pélvica (7). Con la reducción del campo se consigue menor incidencia de náuseas, vómitos, letargia y azoospermia. *Segundas neoplasias*: estudios con largo seguimiento han determinado un aumento del riesgo relativo de presentar segundos tumores del 1,31-2,60 en aquellos pacientes tratados con RT adyuvante (8). El riesgo aumenta si se combina RT + QT (RR: 2,9). Toxicidad cardiovascular: se ha descrito un aumento del riesgo relativo de muerte precoz por toxicidad cardiovascular (HR: 1,31-2,74) (9).

Quimioterapia

El estudio del MRC que compara la RT adyuvante frente a un ciclo de carboplatino adyuvante (TE19; EORTC 30982), mostró una supervivencia libre de recidiva a 5 años del 96 % y 95 % respectivamente (9). Una actualización de este estudio ha demostrado menor incidencia de nuevos tumores de células germinales. *Toxicidad*: plaquetopenia. Posible mayor incidencia de síndrome metabólico y patología cardiovascular (10).

Tratamiento riesgo adaptado

El estudio realizado por el grupo español de tumores germinales, comparando vigilancia frente a carboplatino (2 ciclos) en tumores > 4 cm y con invasión de la *rete testis*, ha demostrado una reducción de las recidivas a 1,4 %. Los resultados sugieren que los pacientes con al menos uno de los factores, también se beneficiarían del tratamiento adyuvante con carboplatino. Este tratamiento solo debe indicarse en régimen de ensayo (11).

Seminoma IIA/IIB

Radioterapia en pelvis y paraaórticos (véase dosis) o QT con etopósido + platino (EP) x 4 ciclos.

Seminoma IIC/IID y III

QT con EP x 4 ciclos o BEP (EP con bleomicina) x 3 ciclos.

No seminomas

Estadio IA: linfadenectomía retroperitoneal o vigilancia. En el resto de estadios el tratamiento de elección es la QT ± linfadenectomía retroperitoneal.

TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA (RTC3D)

Decúbito supino. Proteger testículo sano y pene:

- Volumen blanco clínico (*clinical target volume, CTV*): ganglios interaortocava, precava, preaórtico, paracava y paraaórtico.
 - Límite superior: paraaórticos de T10/T11.
 - Límite inferior: PA: L5/S1 (*dogleg*: incluye ilíacos ipsilaterales, por encima del foramen obturador).

- Lateral: extremos de las apófisis transversas o expansión a partir de los ganglios de 2 cm (en tumores izquierdos 2-3 cm proximales de vena renal).
- Anterior: 2 cm de borde anterior del cuerpo vertebral. Volumen blanco de planificación (*planning target volume*, PTV): CTV + (0,5-1) cm.
- *Dosis*:
 - Estadio I: 20 Gy (2 Gy/fracción).
 - Estadio IIA: sobreimpresión en ganglios afectados hasta 30 Gy.
 - Estadio IIB: hasta 36 Gy.
- *Restricciones*: riñón, V15 < 50 %. 50 cGy causa azoospermia temporal. 2 Gy esterilización.

COMPLICACIONES

Véase tratamiento del seminoma estadio I.

SEGUIMIENTO

Exploración física, analítica con marcadores, radiografía de tórax, TC abdómino-pélvica/3-4 meses el primer año; cada 6 meses el segundo año y anual hasta 10 años. Se aconseja utilizar TC de baja dosis para disminuir la dosis de exposición. Se recomienda la realización de una tomografía por emisión de positrones (TEP) si persiste masa residual < 3 cm.

BIBLIOGRAFÍA

1. AJCC Cancer Staging Manual. 7.^a ed. American Joint Committee on Cancer; 2010.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Testicular cancer. Version 1. 2011. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
3. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K, et al. Testicular seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 (Supl 5): v140-6.
4. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4448-52.
5. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, Joffe JK, Huddart RA, Roberts JT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103: 241-9.
6. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN 18525328). *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1200-8.
7. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 1146-54.
8. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1056-66.
9. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*. 2011; 29: 957-62.
10. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4649-57.
11. Aparicio J, Maroto P, Del Muro XG, Gumà J, Sánchez-Muñoz A, Margelí M, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I seminoma: The third Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 4677-81.

