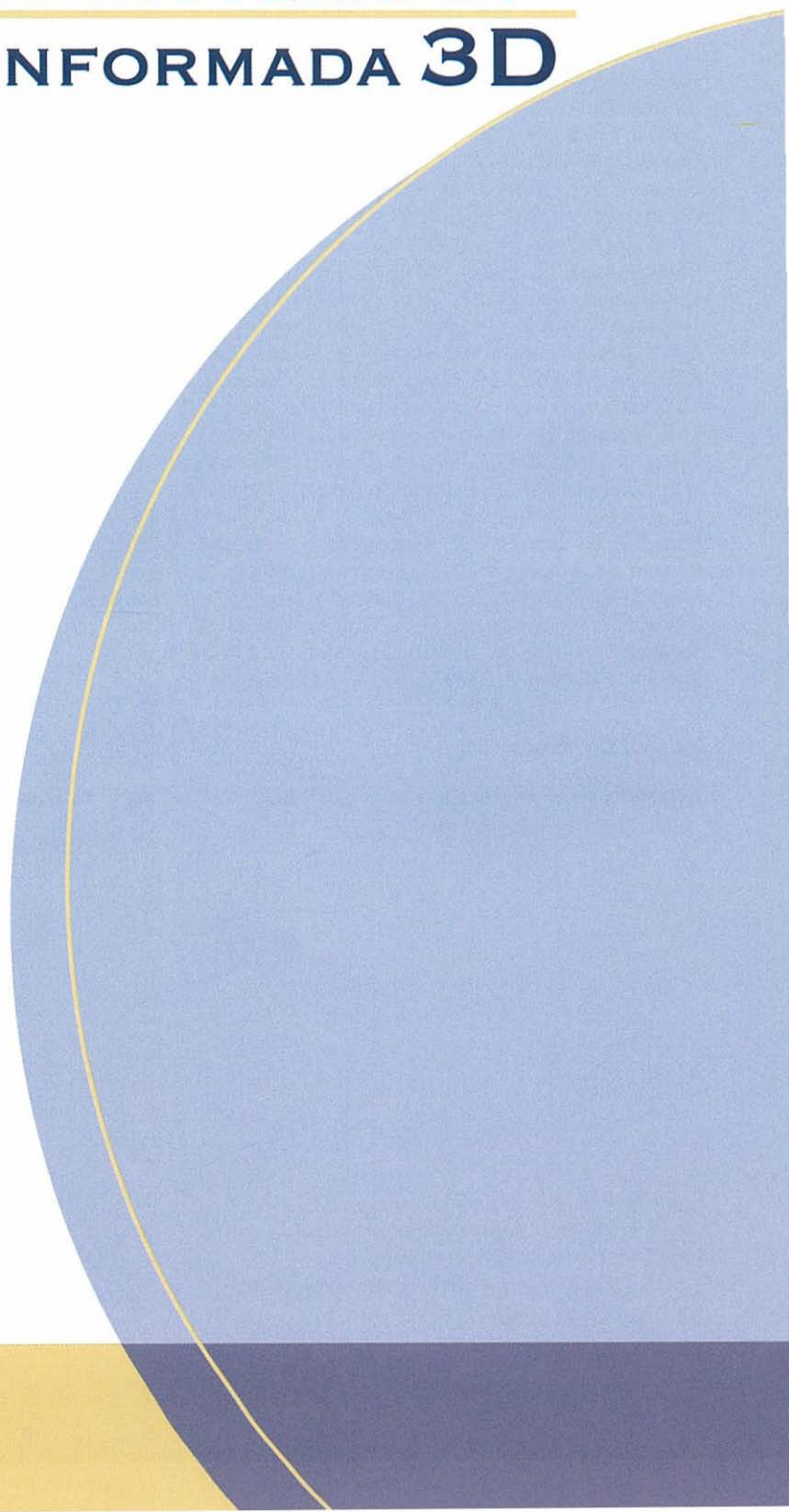


**VOLUMENES BLANCO  
EN RADIOTERAPIA  
CONFORMADA 3D**

---



**Autores:**

Alburquerque Carbuccia, H., Álvarez González, A., Arribas Alpuente, L., Azcoaga Blasco, J.M., Bartolomé Villar, A., Begara de la Fuente, J., Bilbao, P., Bóveda, E., Caballero Guerra, P., Caballero Perea, B., Cabeza Rodríguez, M. A., Caeiro Muñoz, M., Canteli Castañón, M., Carballo Fernández, E., Casas, F., Casquero, F., Celeiro, J., Cerezo, L., Conde Moreno, A.J., Contreras Martínez, J., Corona Sánchez, J.A., Domínguez, M.A., Estecha Madrigal, S., Fernández Ibiza, J., Ferrer Albiach, C., Fortes de la Torre, I., García-Vicente, F., García Miragall, E., García Ríos, I., Gómez Oliveros, J., González Ferreira, J.A., González San Segundo, C., Herruzo Cabrera, I., Hervás Morón, A., del Hoyo, O., Jorcano, S., Loayza, A., López, M., López Carrizosa, M<sup>a</sup> C., Lopez Fernández, A., Lopez Sanchez, A., Lozano Barriuso, M.A., Luburich, P., Marcos, F., Marruecos, J., Martín de Vidales Cervantes, C., Medina Carmona, J.A., Mengual Cloquell, J.L., Moreno Ceano, P., Muñoz García, J.L., Muñoz Garzón, V. M., Nieto Palacios, A., Ortega de los Martires, F., Ortiz de Zárate, R., Pastor Peidró, J., Peña Sánchez, M.C., Pérez Casas, A., Pérez Escutia, M.A., Pérez Regadera Fernández, J., Planas, I., Prados Losa, R., Rico Pérez, J.M., Ríos, P. B., Rodríguez, V., Rodríguez Pérez, A., Rodríguez Rodríguez, I., Romero Fernández, J., Ruiz, B., Ruiz Perez de Villar, M.J., Sáez Garrido, J., Samper Ots, P. M., Sánchez, M., Sánchez Iglesias, A.L., Sotoca Ruiz, A., Usategui, B., Vallejo Ocaña, M.C., Vázquez Masedo, G., Vazquez de la Torre, M. L., Vázquez Rodríguez, J., Villà Freixa, S., Villanueva Álvarez, A., Wals Zurita, A. y Zapatero, A.

**Editora:** Dra. Pilar M<sup>a</sup> Samper Ots

**Revisión y corrección ortográfica:** Dra. Rosa Alonso Gutiérrez, Oncólogo RT.

**Edita:** © Visto Bueno Equipo Creativo, S.L.

Tlf.: 916 600 560 - vb@vbequipocreativo.com

**Imprime:** Gráficas Prado & Robepira, S.L.

Tlf.: 914 029 945 - gpr@graficasprado-robepira.com

**D.L.:** M - 37894 - 2006

*Impreso en España*



*Los importantes avances tecnológicos que se han producido en las últimas décadas en nuestra especialidad, nos han obligado a una rápida adaptación y cambio de conceptos. Hemos pasado de la Radioterapia convencional a la instauración rutinaria, en nuestros Servicios, de la Radioterapia Conformada 3D, de la simulación radiológica a la simulación TAC. Hemos tenido que aprender a manejar las imágenes TAC y a localizar en ellas los volúmenes tumorales. Hemos alcanzado una mayor precisión en nuestros tratamientos que nos está permitiendo iniciar protocolos de escalada de dosis que están cambiando sustancialmente el control local y la supervivencia de nuestros pacientes. Pero las incertidumbres que rodean a nuestros tratamientos (los sistemas de inmovilización que utilizamos, los movimientos fisiológicos de los órganos, los errores de posicionamiento diario, etc) nos obligan a establecer unos márgenes a los volúmenes tumorales. Teóricamente todos manejamos con soltura los conceptos: GTV, CTV, PTV pero cuando, diariamente, nos enfrentamos al reto de contornear un paciente es cuando nos asaltan las dudas. Disponemos de muchos artículos publicados sobre el tema, pero con frecuencia llegan a conclusiones diferentes y consultamos a nuestros colegas y comprobamos que, en ocasiones, los criterios también son diferentes. Así que pensamos que sería de mucha utilidad un texto que dilucidara estos conceptos de forma clara en las distintas patologías.*

*Con este ánimo iniciamos, en Enero de 2006, la aventura de redactar este libro: "Volúmenes blanco en Radioterapia Conformada 3D". Han participado numerosos especialistas de nuestro país que han realizado una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el tema para intentar clarificar estas cuestiones y elaborar unas recomendaciones que nos sirvan de guía en nuestra práctica clínica habitual. Así que deseamos que ahora, por fin, tengas en las manos el libro que estabas esperando.*

*El editor:  
Pilar M<sup>a</sup> Samper Ots  
30 de Agosto 2006*



*Cuando hace pocos meses, dentro de nuestra Sociedad empezaron a formarse Grupos de trabajo, con el objetivo de editar y poner al día nuestra labor cotidiana, no pensamos que este libro, el primero de una serie, vería la luz tan pronto. Sólo el tesón y el entusiasmo de su coordinadora la Dra. Pilar Samper, y el trabajo arduo y continuo de sus autores, ha permitido hacerlo realidad.*

*La oncología radioterápica, es una especialidad que se ha transformado en poco tiempo.*

*Los avances en el diagnóstico, la mejora tecnológica, los conocimientos de la biología tumoral y los tratamientos combinados han hecho de nuestra especialidad, la especialidad oncológica, capaz de curar al mayor número de pacientes, con escasa toxicidad y bajos costes.*

*Nuestra especialidad, está en pleno y continuo desarrollo, y por ello nuestra lucha debe basarse en una formación médica continuada, en evidencias científicas y en estudios de investigación que nos permitan cada vez más avanzar en la integración de las nuevas tecnologías con nuestro cometido principal que es ser médicos oncólogos y a tal fin integrar las nuevas terapéuticas en nuestros tratamientos.*

*Este libro, modelo en cuanto a su contenido, pretende ser una guía actualizada del trabajo cotidiano y bien hecho. La delimitación de los volúmenes de tratamiento y la protección de órganos de riesgo, requiere de muchas horas de trabajo minucioso, pero consigue que nuestros pacientes vivan más y mejor, y ese es nuestro objetivo principal.*

*Es un orgullo para mí como presidenta de AERO/SEOR, en nombre de toda la Junta directiva actual, escribir estas notas de aliento para nuestra especialidad y agradecer a todos los autores de este primer libro, su trabajo desinteresado. También y de manera preferente, a los laboratorios AstraZeneca que sin su colaboración con nuestra Sociedad no hubiera sido posible su edición, a la Dra Rosa Alonso, responsable del Comité Científico de nuestra Sociedad, y a todos los asociados que nos apoyan con las iniciativas de la Sociedad.*

*Este libro será referente y nuestra guía en el trabajo diario, y además pionero de la edición de nuevos volúmenes representativos de nuestra calidad Oncológica en los diferentes grupos de trabajo, promovidas por nuestra Sociedad, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica.*

*Muchas gracias*

*Ana Mañas  
Presidenta de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica*





# Índice

---

· Generalidades.....	13
· Anatomía de la pelvis. Órganos y drenaje linfático.....	35
· Cáncer de próstata.....	51
· Cáncer de vejiga.....	71
· Cáncer colorrectal.....	87
· Cáncer de cérvix.....	107
· Cáncer de endometrio.....	121
· Valoración de histogramas dosis-volumen en tumores pélvicos.....	137
· Cáncer de mama.....	151
· Cáncer de pulmón.....	177
· Cáncer de esófago.....	205
· Cáncer de estómago.....	225
· Cáncer de páncreas.....	243
· Recuerdo anatómico y drenaje linfático de los tumores de cabeza y cuello.....	253
· Sistemas de inmovilización y TAC de simulación en los tumores de cabeza y cuello.....	265
· Tumores de cavidad oral.....	277
· Cáncer de nasofaringe.....	289
· Cáncer de orofaringe.....	301
· Cáncer de hipofaringe.....	311
· Carcinoma laríngeo.....	321
· Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales.....	337
· Metástasis cervicales de origen desconocido.....	351
· Definición de órganos críticos y valoración de histogramas dosis-volumen en tumores de cabeza y cuello.....	359
· Tumores cerebrales.....	369
· Sarcomas de partes blandas.....	389
· Linfomas .....	403
· Perspectivas futuras.....	435



Esta edición ha sido patrocinada por







# GENERALIDADES

---

SOTOCÁ RUIZ, A. Hospital Central de la Defensa, Madrid.

CABALLERO GUERRA, P. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

CABALLERO PEREA, B. Hospital Ruber Internacional, Madrid.

PRADOS LOSA, R. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

LOPEZ FERNÁNDEZ, A. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

---



## DEFINICIÓN DE RADIOTERAPIA CONFORMADA 3D

La incidencia del cáncer ha ido en aumento en la población mundial, debido en parte al incremento de la esperanza de vida y a la adquisición de nuevos hábitos. La importancia de la radioterapia en el tratamiento de las neoplasias es indiscutible, muy especialmente por el aumento de los esfuerzos orientados al diagnóstico precoz de la enfermedad y la posibilidad de administrar un tratamiento locorregional curativo. En el momento actual se considera que al menos la mitad de los casos diagnosticados de cáncer tienen curación.

Desde sus inicios la radioterapia ha ido buscando maximizar la dosis en el tumor minimizándola en los tejidos sanos. Al principio los campos de tratamiento eran necesariamente grandes, pero poco a poco comenzaron las conformaciones simples con bloques, buscando reducir los volúmenes sin poder evitar totalmente las imprecisiones. Los avances tecnológicos e informáticos permitieron a principios de los 90 la introducción de la radioterapia tridimensional (3D) conformada que supuso un paso definitivo hacia nuestro objetivo final.

Se puede definir la radioterapia conformada 3D como una técnica de irradiación en la que se emplean múl-

tiples haces de sección irregular logrados con bloques de protección o colimadores multiláminas. La planificación está basada en una información tridimensional completa de la anatomía del paciente, obtenida en la mayoría de los casos mediante la adquisición de una tomografía axial computerizada (TAC). Esta forma de irradiación, al concentrar la dosis en la zona del tumor, reduce en lo posible los efectos secundarios derivados de los tratamientos convencionales con radioterapia 2D y permite la escalada de dosis, mejorando los resultados terapéuticos. Las imágenes de la TAC permiten definir el tamaño, forma y localización del tumor, así como sus relaciones respecto a estructuras vecinas u órganos de riesgo. En todos los casos la disposición del paciente en el simulador y/o en el equipo de la TAC debe ser idéntica a la que adoptará en la unidad de tratamiento, incluyendo los accesorios de inmovilización.

La aparición de los colimadores multiláminas ha permitido desarrollar una técnica aún más avanzada, la radioterapia de intensidad modulada, en la que se emplean haces conformados de intensidad no homogénea para ajustar mejor las curvas de iso-

dosis al volumen a tratar, brindando unas mejores soluciones dosimétricas. Esta técnica requiere unos equipamientos específicos con un coste todavía inabordable por la mayoría

de los servicios de radioterapia de nuestro país, de ahí que la radioterapia conformada 3D seguirá siendo durante algún tiempo la modalidad terapéutica de elección.

## POSICIONAMIENTO E INMOVILIZACIÓN

Como consecuencia de la mayor facilidad para localizar la zona que se desea irradiar, minimizando la dosis en los órganos sanos, se hace evidente la necesidad de mejorar el posicionamiento y los sistemas de inmovilización durante el tratamiento.

Un sofisticado mecanismo de localización del tumor y una correcta planificación del tratamiento 3D son inútiles si la colocación del paciente no es correcta. Con excesiva frecuencia el posicionamiento y la inmovilización son los puntos más débiles en

la planificación del tratamiento. La importancia de la correcta elección de una posición y un buen sistema de inmovilización es aún mayor a medida que avanzamos hacia las nuevas tecnologías y sobre todo en localizaciones tumorales en las que bien la escalada de dosis o la preservación del tejido sano circundante, como en el sistema nervioso central (SNC), hacen preciso ajustar al máximo el margen en nuestro volumen blanco de planificación.<sup>1,2,3</sup>

### 1. POSICIONAMIENTO Y ALINEACIÓN DEL PACIENTE

---

Previo al inicio de la simulación debemos seleccionar cuál va a ser la posición del paciente durante el tratamiento (decúbito prono vs supino), teniendo en cuenta la situación anatómica del volumen a tratar, el bienestar del paciente y la futura incidencia de los haces de radiación. En este momento también es preciso seleccionar el sistema de inmovilización más adecuado

para el tipo de tratamiento y el paciente concreto.

La alineación del paciente consiste en marcar un punto de referencia a partir del cual se determinará en el momento del tratamiento la posición del isocentro o isocentros de los haces a emplear. Para alinear al paciente disponemos de varios sistemas, aunque los más utilizados en radioterapia 3D conformada son:



### **Láseres y tatuajes:**

Generalmente disponemos de al menos tres láseres (dos laterales y uno en el techo) que proyectan cruces en el isocentro de la unidad. Una vez alineado al paciente, y elegido el origen del sistema de coordenadas,

podemos disponernos a realizar unos tatuajes que nos permitan localizar el isocentro a lo largo de todo el tratamiento. En la unidad de tratamiento los láseres deben coincidir con los tatuajes.

### **Alineación radiológica utilizando puntos anatómicos de referencia:**

Se emplean radiografías ortogonales.

### **Problemas en el posicionamiento**

---

- |  |  |
|--|--|
| - Diferencias entre simulación y tratamiento.  | - Cambios fisiológicos y fisiopatológicos difíciles de eliminar. |
| - Cambios en la posición de las marcas de la piel respecto a la anatomía subyacente. | - Posicionamiento diario.  |
|  | - Precisión en los equipos de tratamiento.                       |

## **2. SISTEMAS DE INMOVILIZACIÓN** <sup>4,5,6</sup>

---

### **Características de un buen sistema de inmovilización**

---

- |  |   |
|--|---|
| - Firme y cómodo.  | - Colocación rápida y sencilla.   |
| - Permite un correcto tratamiento, sin interferir con la radiación ni con el posicionamiento | - Reproducible.   |
| - Permite situar marcas de referencia para los láseres de posicionamiento.                   | - Inalterable a lo largo del tratamiento.                                   |
|  | - Adaptable, tanto a la mesa del simulador como a la unidad de tratamiento. |
|  | - Buena relación coste/beneficio.   |

### **Tipos de sistemas de inmovilización**

---

#### **Láminas termoplásticas**

Láminas de plástico que se adaptan a la anatomía del paciente a una determinada temperatura.

- Ventajas: fáciles y cómodas.

- Inconvenientes: pueden aumentar la dosis en piel.
- Utilidades: cabeza y cuello, pelvis y en menor grado, tórax y mamas.

## GENERALIDADES

### Colchones de vacío

Colchones rellenos de pequeñas bolas de poliestireno que se colocan bajo el paciente, adaptándose a su anatomía, realizándose posteriormente vacío en su interior mediante una bomba de aspiración de aire.

- Ventajas: fáciles, cómodos y reutilizables.

- Inconvenientes: alteraciones de la forma a lo largo del tratamiento por pérdida de vacío, alteraciones del material plástico con la radiación y absorción de la radiación en función del espesor.
- Utilidades: tórax, mama y pelvis, y en menor grado en extremidades y cabeza y cuello.

### Cunas de espumas rígidas

Realizadas con resinas de poliuretano que se presentan en forma líquida y al mezclarse dan lugar a una espuma que solidifica en pocos segundos.

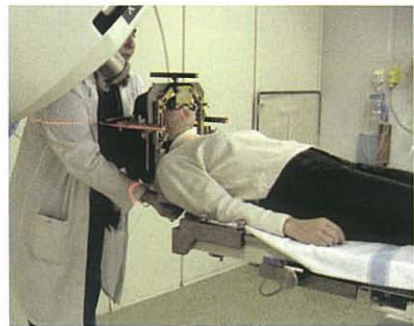
- Ventajas: relativamente fáciles, cómodas y adaptables.

- Inconvenientes: requieren de un personal entrenado, no impiden totalmente la movilización del paciente, por lo que en ocasiones precisan de la utilización de otros sistemas asociados.
- Utilidades: mama, tórax, extremidades, abdomen y pelvis.

### Sistemas estereotáxicos

- Invasivos: como en el caso de la radiocirugía en los que el marco estereotáxico se fija a la calota mediante tornillos.
- No invasivos: como los usados en radioterapia estereotáxica fraccionada, en los que existen unos puntos de fijación a la cabeza que según el fabricante pueden ser una fijación dental y otra occipital (Gill-Thomas-Cosman) (fig.1) o fijaciones en ambos conductos auditivos externos con otra en el dorso nasal (Laitinen-Beverly). Existen también sistemas estereotáxicos de cuerpo que llevan asociada una guía de

cuerpo total que se mueve por unos carriles entre los cuales se sitúa el paciente que se inmoviliza mediante un colchón de vacío o cuna.



*Fig. 1: Sistema de inmovilización para radioterapia estereotáxica fraccionada: guía de Gill-Thomas-Cosman*

## Sistemas de soporte complementarios

Además de los sistemas de inmovilización descritos, en ocasiones se precisan sistemas de soporte para ayudar a mantener la posición del paciente. Entre

estos podríamos destacar los rodillos para el cuello, almohadas, cuñas para rodillas, planos inclinados, apoyabrazos para el tratamiento de las mamas, etc.

## ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Los sistemas de planificación tridimensionales permiten al oncólogo radioterápico definir el tumor y las zonas de anatomía normal. La herramienta más utilizada en la actualidad para ello es la **TAC**. Las imágenes obtenidas son el resultado del mapeo de los coeficientes de atenuación lineal de rayos X, brindando imágenes de elevada resolución para la identificación y delimitación de los huesos y estructuras de tejidos blandos. Desafortunadamente, la TAC no siempre muestra el tumor con precisión por lo que nos tenemos que ayudar de otras técnicas.

También está extendido el uso de la **resonancia magnética** (RMN), basada en la capacidad de algunos núcleos para absorber ondas de radiofrecuencia cuando son sometidos al efecto de un campo magnético. Dicha capacidad genera una señal que es detectada por un receptor y tratada en un ordenador. La RMN proporciona información adicional y complementaria a la de la TAC, sobre todo en lo referido a estudio del SNC, mama, metástasis hepáticas, etc., existiendo además la posibilidad de fusionar ambos

tipos de imágenes empleando distintas herramientas informáticas.

Si bien las imágenes de la TAC y RMN nos proporcionan información completa de la anatomía del paciente, existen casos en los cuales la detección de estructuras de tejidos blandos, por ejemplo de tumores, es difícil debido a que no es posible diferenciarlos de otras normales.

En la actualidad es posible registrar y fusionar imágenes de la TAC con las obtenidas mediante modalidades funcionales tales como la **tomografía por emisión de positrones** (PET) que es una técnica de Medicina Nuclear que realiza imágenes que muestran el metabolismo y funcionamiento de tejidos y órganos. Gracias a ello, se añade información que se utilizará para determinar con mayor precisión la posición y extensión de los volúmenes de interés, dado que las imágenes funcionales, en general, poseen mayor sensibilidad en la detección de masas tumorales. Dentro de éste grupo de técnicas también se emplea para obtener información adicional la **RM**



**espectroscópica**, técnica que proporciona mapas regionales de actividad metabólica, utilizándose sobre todo en el estudio del SNC. En algunos trabajos se

encuentra evidencia de que el uso de la **TAC-PET** en radioterapia puede modificar el curso del tratamiento entre un 26-100% de los casos.

## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES ICRU

La Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU) ha elaborado el informe “Prescripción, Registro y Elaboración de Informes en la Terapia con Haces de Fotones” (ICRU Report 62, Suplemento a ICRU Report 50) que nos aporta una serie de recomendaciones para hablar un lenguaje común a la hora de prescribir, informar y registrar los volúmenes y las dosis empleadas en los tratamientos de radioterapia.<sup>7,8</sup> La aplicación de estas recomendaciones nos permite el correcto intercambio de información entre profesionales y centros. Este informe que vio la luz en 1999, aborda aspectos no tratados en informes previos (ICRU 29, 42 y

50), como el concepto de índice de conformidad, y que pretenden aclarar las nuevas necesidades que se han generado, a merced de los vertiginosos avances tecnológicos de los últimos años, en cuanto a técnicas de irradiación, que incluyen los avances de la terapia conformada 3D que nos ocupa y los sistemas de planificación.

Pretendemos aquí reflejar de forma concisa aquellas definiciones y conceptos, que se plasman en este informe, relativas a volúmenes, márgenes, órganos de riesgo y variaciones e incertidumbre de dosis, cuyo conocimiento consideramos imprescindible en la tarea de la planificación 3D.

### 1. VOLÚMENES: (Fig. 2)

Pueden referirse al tejido en el que se evidencia o se sospecha existencia de tumor (GTV, CTV), a tejido sano u

órgano de riesgo (OR) o a volúmenes estrictamente geométricos (volumen tratado, PTV, volumen irradiado, PRV).

#### **GTV ( Gross Tumour Volume): Volumen Tumor Macroscópico (rojo oscuro)**

*“El GTV es la extensión y localización demostrable del crecimiento maligno”.*

Podemos distinguir entre:

- *GTV primario*: tumor primario.
- *GTV nodular*: adenopatías metastásicas.
- *GTV M*: otras metástasis.



Su delimitación está basada en técnicas de imagen, examen clínico y otros métodos diagnósticos que deben ser especificados por el oncólogo radioterápico. Asimismo deben satisfacer los requerimientos necesas-

rios para clasificar el tumor según los sistemas TNM (UICC,1997) y AJCC(AJCC,1997). El GTV puede incluir parte o totalidad de un órgano, o bien extenderse más allá de sus límites.

### **CTV (Clinical Target Volume): Volumen Blanco Clínico (rojo claro)**

---

*“El CTV es un volumen de tejido que contiene un GTV demostrable o enfermedad maligna subclínica que debe ser eliminada. Este volumen debe ser tratado adecuadamente para alcanzar el objetivo de la terapia radical”.*

Podemos distinguir entre:

- *CTV adyacente al GTV:* Generalmente denominado CTV1 (exista o no el GTV, p. ej. si ha sido eliminado por cirugía).
- *CTV distante al GTV:* Generalmente

denominado CTV2, 3 (p. ej. ganglios linfáticos regionales N0).

La estimación de la probabilidad de existencia, en un volumen, de células tumorales, aun cuando no sean detectables, se basa en la experiencia clínica sobre el riesgo de recidiva si no se trata adecuadamente.

Puede incluir el GTV con un margen y en ocasiones coincidir con él (p. ej. sobreimpresión a la próstata).

Puede existir más de un CTV para los cuales se prescriban diferentes dosis.

### **PTV (Planning Target Volume): Volumen Blanco de Planificación (azul claro)**

---

*“El PTV es un concepto geométrico utilizado en la planificación de un tratamiento, y se define para seleccionar los tamaños y configuraciones apropiadas de los haces, de modo que se asegure que la dosis prescrita es realmente administrada al CTV”.*

Para evitar desviaciones significativas respecto a la prescripción en cualquier parte del CTV, deben añadirse

márgenes al CTV debido a las variaciones en su posición, tamaño y forma, en cada fracción o entre fracciones del tratamiento. Si no se añaden estos márgenes, el CTV puede desplazarse hacia el interior o hacia el exterior del campo terapéutico produciendo una sobredosificación o una subdosificación respectivamente.

Todas las variaciones geométricas y

## GENERALIDADES

las incertidumbre relativas al punto de referencia y al sistema de coordenadas deben tenerse en cuenta para definir el volumen estático que supone el PTV.

	Variaciones intrafraccionales		Variaciones interfractionales	
Categoría	ALEATORIAS	SISTEMÁTICAS	ALEATORIAS	SISTEMÁTICAS
Variación del CTV en tamaño	Procesos fisiológicos (respiración, peristaltismo)	Procesos fisiológicos (circulación)	Procesos fisiológicos (llenado vesical, gas intestinal)	Reducción del tumor o ingestión
Variaciones del CTV respecto a un punto fijo en el paciente	Procesos fisiológicos (circulación, respiración, peristaltismo)	Cambio en la posición de tratamiento (prono-supino)	Procesos fisiológicos (llenado de cavidades)	Pérdida de peso
Variaciones en la posición del paciente respecto a los haces de tratamiento	Movimiento del paciente		Conformación diaria	Errores técnicos

Los márgenes que debemos añadir al CTV son:

- **IM (Margen Interno):** compensa los movimientos fisiológicos esperados y las variaciones en tamaño, forma y posición del CTV respecto a un punto de referencia *interno* y su correspondiente sistema de coordenadas (p. ej. respiración, circulación, peristaltismo, llenado vesical y de recto...).
- **ITV (Volumen Blanco Interno):** Es el volumen que abarca el CTV y su margen interno (IM) y está por tanto referido al *sistema de coordenadas del paciente*.
- **SM (Margen de Configuración):** compensa las imprecisiones y fallos de reproductibilidad en el posicionamiento del paciente y la alineación de los haces terapéuticos durante la planificación y a lo largo de las sesiones de tratamiento (p. ej. variación del posicionamiento, incertidumbres mecánicas del equipo, incertidumbres dosimétricas, errores de transferencia de la TAC a la unidad de tratamiento, factores humanos). Está referido a un *sistema de coordenadas externo*.

El IM y SM no se añaden linealmente, sino que se combinan de forma subjetiva

por el oncólogo radioterápico, basándose en la observación y evaluación del riesgo de fallo terapéutico y de complicaciones.

Los bordes del PTV deben ser claramente identificados en gráficos emplea-

dos para la planificación y la superficie que lo define debe ser cerrada. La penumbra de los haces no se considera al delimitar el PTV, sino al seleccionar los tamaños del haz.

## Volumen tratado

Es el volumen de tejido que se planifica para recibir al menos una dosis seleccionada y especificada, apropiada para conseguir el propósito del tratamiento. Es el volumen encerrado por la superficie de isodosis correspondiente a ese nivel de dosis.

El valor de esa isodosis relativo respecto de la dosis en el punto de referencia ICRU debe establecerse al elaborar el informe o como alternativa expresarse como dosis absoluta (p. ej. dosis prescrita en el punto ICRU=60Gy, variación de dosis acep-

tada en PTV= entre +7% y -5%, el volumen tratado está encerrado por la isodosis de 57 Gy lo que equivale al 95% de 60 Gy).

## - Índice de Conformidad (CI)

*“Cuando el PTV está incluido completamente en el Volumen Tratado puede definirse un CI como el cociente entre el volumen tratado y el volumen del PTV”.* Cuanto más próximo sea el CI a 1, mejor será la conformación del tratamiento y menor será la cantidad de tejido sano irradiado con dosis altas.

## Volumen Irradiado

*“Es el volumen de tejido que recibe una dosis considerada significativa en relación con la tolerancia del tejido normal”.* Esa dosis debe expresarse en dosis absoluta o en dosis relativa respecto a la dosis especificada para el PTV.

El tamaño del volumen irradiado respecto del volumen tratado puede aumentar cuando el número de haces aumenta.

El tamaño del volumen irradiado y

del volumen tratado puede reducirse en terapia conformada con el uso de conformadores de campo (bloques o colimadores multiláminas).

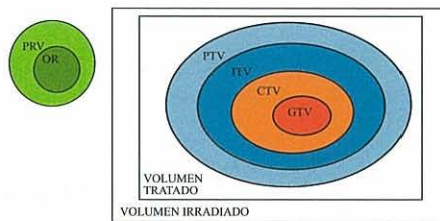


Fig. 2: Representación esquemática de los volúmenes definidos en ICRU 62.



### PRV: Volumen de planificación del organo de riesgo (verde claro)

Es el volumen que resulta de añadir, a los órganos de riesgo, un margen que compense los movimientos de estos durante el tratamiento, así como las incertidumbres en el posicionamiento.

#### - **OR: Órganos de riesgo.** (verde oscuro)

*“Son tejidos normales cuya sensibilidad a la radiación puede influir significativamente en la planificación del tratamiento o en la dosis prescrita”*

Se puede tener en cuenta a la hora

de prever las complicaciones de tejidos normales modelos como el NTCP (Wolbarst 82, Lyman 85) o SUF (subunidades funcionales en serie, paralelo o serie-paralelo, Withers 88, Källman 92, Olsen 94).

El PRV puede solaparse con el PTV, lo que implica la búsqueda de un compromiso, dado que debe elegirse entre el riesgo de no incluir parte de la población tumoral (sacrificar PTV) y el riesgo de producir complicaciones graves en los tejidos sanos (sacrificar PRV).

## PRESCRIPCIÓN DE DOSIS

Es una tarea exclusiva del oncólogo radioterápico, mediante la cual se define la dosis que se quiere administrar a un volumen blanco previamente contorneado, y el fraccionamiento que se quiere utilizar para administrar dicha dosis. Pero a la hora de realizar dicha prescripción, hay que tener en cuenta además, los órganos de riesgo. Por tanto, los objetivos de esta etapa del proceso de la radioterapia son tres: prescribir la dosis al volumen blanco, prescribir

una limitación de dosis a los órganos de riesgo, y seleccionar el fraccionamiento más adecuado. Para alcanzar correctamente estos objetivos hay que tener en cuenta el tipo de tumor, la localización y la extensión tumoral, el estado general del paciente a tratar, los medios de los que se disponen y la técnica de tratamiento que se va a emplear, y, establecer desde le principio la intención de tratamiento, si se trata de un tratamiento curativo ó paliativo.<sup>9</sup>

### 1. PRESCRIPCIÓN DE DOSIS SOBRE EL VOLUMEN BLANCO

La dosis se puede prescribir a un punto ó a un volumen, aunque habitualmente se hace a un volumen, al

PTV. Cuando se prescribe una dosis sobre un PTV, se pretende que la mayoría del PTV quede cubierto con

esa dosis, pero debemos ser conscientes de que no va a ser posible que el 100% del PTV reciba esta dosis, que la dosis máxima y la dosis mínima en el PTV no van a ser iguales a la dosis prescrita. Según lo especificado en el ICRU 50,<sup>7</sup> hay que intentar alcanzar una uniformidad dentro del PTV entre un -5 y un +7% de la dosis prescrita. Será en la siguiente etapa del proceso de la radioterapia de la que se encarga el oncólogo radioterápico -la evaluación dosimétrica- en la que habrá que evaluar esta uniformidad y además

seleccionar, a la vista de la distribución de dosis, la isodosis apropiada para alcanzar el propósito del tratamiento. Sólo en el caso de técnicas de tratamiento estandarizadas, que estén debidamente aceptadas y protocolizadas en cada departamento de oncología radioterápica, se podría seleccionar una isodosis de prescripción antes de realizar la planificación (p. ej. para una irradiación pélvica con la clásica técnica “en caja” de cuatro campos, se puede prescribir sobre el PTV pelvis una dosis de 46 Gy a la isodosis del 95%).

## 2. PRESCRIPCIÓN DE DOSIS SOBRE LOS ÓRGANOS DE RIESGO

La tolerancia de los tejidos sanos a la radioterapia ha sido estudiada por muchos autores pero, sin duda, es la publicación de Emami<sup>10</sup> la que ha servido hasta ahora de guía práctica, a la hora de realizar la prescripción de dosis en los OR. (tabla 1)

Antes de realizar esa prescripción hay que tener en cuenta si el OR pertenece al grupo de los llamados órganos “en serie” ó “en paralelo”.<sup>8,11</sup>

Un *órgano en serie* es aquel en el que su función se puede ver comprometida cuando, una pequeña parte del mismo -incluso un punto-, se ve expuesta a una dosis por encima de un determinado nivel crítico al que deno-

minamos dosis de tolerancia (p. ej. la médula espinal).

Un *órgano en paralelo* es aquel que puede tolerar, sin perder su función, que un porcentaje pequeño del mismo reciba una dosis por encima de ese nivel crítico, y sólo a medida que va aumentando el volumen del órgano que se irradia por encima de ese nivel, se va perdiendo la función del órgano (p. ej. el pulmón).

En realidad la mayoría de los órganos tienen una parte de componente de órgano en serie y otra de órgano en paralelo, distribuyéndose a lo largo de un eje en cuyos extremos se encuentran la médula (en el extremo de los órga-



## GENERALIDADES

nos con componente sólo en serie) y el pulmón (en el extremo de los órganos con componente sólo en paralelo).

Teniendo en cuenta esta diferencia de comportamiento de cada tejido u órgano frente a la radiación, y, puesto que uno de los principales objetivos es proteger los tejidos sanos de los daños de la misma, a la hora de prescribir la dosis en estos órganos de riesgo, se debe hacer de una forma diferente según se refiera a un órgano en serie ó a uno en paralelo.

Para los órganos en serie hay que especificar la dosis máxima que puede

tolerar el mismo, ésta nunca se debe sobrepasar durante el tratamiento (p. ej. dosis máxima de 45 Gy en médula espinal - ningún punto de la médula debe recibir más de 45 Gy). Para los órganos en paralelo hay que referirse al volumen del órgano que no puede sobrepasar una determinada dosis de tolerancia (p. ej. V20 en pulmón < 25% - menos de un 25% del volumen pulmonar total debe recibir una dosis de 20 Gy ó superior).

Esto además se deberá tener en cuenta a la hora de evaluar un tratamiento, como se verá más adelante.

### 3. FRACCIONAMIENTOS

---

La selección del fraccionamiento más adecuado para alcanzar los objetivos de nuestro tratamiento se basará en las características del paciente (estado

general y tolerancia prevista al tratamiento), del tumor y de los tejidos sanos que le rodean (en función de los modelos biológicos de los que disponemos).

## EVALUACIÓN DE DOSIMETRÍAS CLÍNICAS

La evaluación y aceptación de la dosimetría es uno de los pasos fundamentales del tratamiento radioterápico, y una de las principales responsabilidades del oncólogo radioterápico. Éste debe valorar si los distintos PTVs reciben la dosis prescrita con una uniformidad adecuada, y si la irradiación de los órganos de riesgo no implica un riesgo inaceptable de complicaciones, teniendo en cuenta todas las características clínicas y funcionales del pacien-

te. En los casos más simples, si las dosis administradas no son muy altas, la cobertura del PTV con la dosis prescrita y el cumplimiento de los límites de dosis especificados para los órganos de riesgo puede ser suficiente para aceptar una dosimetría. Sin embargo, en tratamientos complejos o cuando se alcanzan dosis elevadas siempre es necesario realizar una evaluación detallada analizando la distribución anatómica de la dosis.

**Tabla 1. Tolerancia de los tejidos a la radioterapia (modificada de Emami)<sup>10</sup>**

Órgano	TD 5/5			TD 50/5			Efecto secundario
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Riñones	50	30	23	40	28		Nefritis clínica
Vejiga		80	65	85	80		Espasmo vesical sintomático y pérdida de volumen
Cabezas femorales			52		65		Necrosis
Articulación temporomandibular	65	60	60	77	72	72	Trismus
Costillas	50			65			Fractura patológica
Piel	10cm <sup>3</sup> 70	30cm <sup>3</sup> 60	100cm <sup>3</sup> 50 55	10cm <sup>3</sup> 70	30cm <sup>3</sup> 65 70	100cm <sup>3</sup>	Telangiectasis Necrosis/ulceración
Cerebro	60	50	45	75	65	60	Necrosis/infarto
Tronco cerebral	60	53	50			65	Necrosis/infarto
Nervios Ópticos			50			65	Ceguera
Quiasma			50			65	Ceguera
Médula espinal	5cm 50	10cm 50	20cm 47	5cm 70	10cm 70	20cm	Mielitis necrotizante
Cola de caballo			60			75	Neuropatía clínica
Plexo braquial	62	61	60	77	76	75	Neuropatía clínica
Cristalino			10			18	Catarata
Oído medio/externo	30	30	30	40	40	40	Otitis serosa aguda
Oído medio/externo	55	55	55	65	65	65	Otitis serosa crónica
Parótidas		32	32		46	46	Xerostomía
Laringe	79	70	70	90	80	80	Necrosis del cartilago
Laringe		45	45			80	Edema laríngeo
Pulmones	45	30	17,5	65	40	24,5	Neumonitis
Corazón	60	45	40	70	55	50	Pericarditis
Esófago	60	58	55	72	70	68	Estenosis clínica/perforación
Estómago	60	55	50	70	67	65	Úlcera/perforación
Intestino delgado	50		40	60		55	Obstrucción/perforación/fistula
Colon	55		45	65		55	Obstrucción/perforación/fistula
Recto			60			80	Proctitis grave/necrosis/fistula/estenosis
Hígado	50	35	30	55	45	40	Fallo hepático

*La dosis a partir de la cual se produce el efecto está expresada en Gy.*

### 1. MAPAS DE CURVAS DE ISODOSIS

---

La forma más completa de presentar los resultados dosimétricos del tratamiento consiste en la representación, sobre cada uno de los planos de la TAC, de los mapas de curvas de isodosis, es decir, de las curvas que unen los puntos que reciben la misma dosis. Al combinar la información anatómica detallada con el cálculo de la dosis en miles de puntos del paciente, ofrece la máxima cantidad de información. Estos mapas permiten al oncólogo radioterápico determinar cuál es la dosis máxima y mínima que reciben los volúmenes blanco, dónde están situadas las zonas de sobre- y subdosificación, y qué dosis reciben los órganos sanos cercanos al tumor.

Es importante que el oncólogo radioterápico tenga en cuenta que existe siempre un elemento de incertidumbre en el cálculo de las isodosis. En primer lugar, los resultados presentan una imagen “congelada” de la anatomía del paciente, pero en la realidad las posiciones relativas de los distintos órganos varían a lo largo del tratamiento, lo que equivale a un desplazamiento de los

órganos respecto de las curvas. Por otra parte, aunque los algoritmos de cálculo de dosis que se emplean en la actualidad permiten obtener unos resultados muy precisos, con errores que normalmente son inferiores al 5%,<sup>12</sup> hay situaciones en las que las incertidumbres son mucho mayores. Corresponde a los radiofísicos estudiar en detalle el funcionamiento del planificador utilizado en ese servicio, para determinar la precisión del cálculo en las distintas configuraciones de tratamiento empleadas, y deben informar de los resultados a los oncólogos radioterápicos. En cualquier caso, hay limitaciones que son comunes a la mayoría de los programas empleados. Se sabe que en general los algoritmos de tipo *pencil beam* y similares provocan errores importantes, que pueden ser superiores al 15% en el cálculo de la dosis en zonas anatómicas donde hay diferencias grandes de densidad, como en la zona pulmonar.<sup>13</sup> Y todos los planificadores comerciales fallan en el entorno de implantes o prótesis realizadas con materiales de alto peso atómico (p. ej. metales).<sup>14,15</sup>

### 2. HISTOGRAMAS DOSIS-VOLUMEN

---

Una segunda herramienta para evaluar las dosimetrías la constituyen los histogramas dosis-volumen (HDV) (fig. 3), gráficos que indican el porcen-

taje de volumen de un órgano que recibe una dosis igual o superior a un valor determinado.<sup>16</sup> Estas curvas resumen la información de la dosimetría de una



forma que es muy útil para analizar la distribución de dosis en los volúmenes blanco, y que permite comparar fácilmente distintos planes. También pueden servir para evaluar el riesgo de complicaciones en órganos con estructura en paralelo, en los que se sabe que dicho riesgo está relacionado con el volumen que recibe una dosis superior a un umbral determinado. Para los órganos con estructura en serie su uso es menos útil, puesto que no indican dónde se sitúan las zonas de dosis alta, aunque en ese caso puede ser suficiente con ver la dosis máxima que recibe el órgano en cuestión, es decir, el valor de dosis en el que la curva del HDV cae a 0.

Hay varias limitaciones en la definición de los HDV que es conveniente conocer. En primer lugar, su validez depende directamente de la de los con-

tornos en los que se basa: un contorno mal dibujado dará lugar a un HDV falso. También hay que tener cuidado con los casos en los que la TAC realizada al paciente no cubre completamente el órgano en cuestión, porque los porcentajes de volumen que se calculan son falsos; es preferible en ese caso utilizar el valor absoluto del volumen.

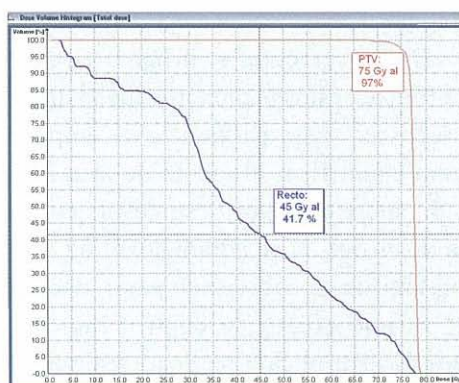


Fig.3: Ejemplo de HDV en cáncer de próstata

Por otra parte, en el cálculo de los histogramas se emplean aproximaciones matemáticas que pueden sesgar los resultados. Es muy importante que la resolución espacial de la distribución de dosis sea adecuada a las dimensiones del órgano que se estudia, de forma que el volumen de éste incluya un número significativo de puntos calcula-

dos; en órganos muy pequeños, o muy delgados, la malla de cálculo empleada debe ser muy fina. También suele ocurrir que los bordes del órgano no quedan representados adecuadamente en el histograma; esto puede ser un problema en algunos casos en los que la región del borde es importante, como por ejemplo en los lechos de mastectomía.

### 3. PARÁMETROS BIOLÓGICOS

Aunque, como ya se ha dicho, los HDV facilitan mucho la comparación entre los resultados dosimétricos de

distintos planes de tratamiento, siguen existiendo casos en los que no es fácil realizar esta comparación, sobre todo

## GENERALIDADES

cuando ha de valorarse un aumento de la probabilidad tumoral frente a un aumento de las complicaciones. Por ello, se han propuesto distintos parámetros que resumen la calidad de una dosimetría en un único número. La característica principal de estos parámetros es que están basados en modelos biológicos de la respuesta del tumor o de los órganos sanos a la radiación.

Históricamente, el primero que se definió de estos parámetros fue la **dosís efectiva**.<sup>17</sup> Este parámetro se emplea para cuantificar el efecto de la radiación sobre el tumor, y se define como la dosis que, si se administrara de forma uniforme sobre todo éste, tendría el mismo efecto de control tumoral que la distribución de dosis realmente administrada. Por lo tanto, toma en cuenta de qué forma el efecto de la subdosificación de algunas zonas del tumor queda compensado por la sobredosificación de otras. Cuanto mayor sea la dosis equivalente, mayor será el efecto de control tumoral. Un concepto similar es el de **dosís uniforme equivalente**.<sup>18</sup> A partir de la dosis efectiva, y aplicando los modelos biológicos, se puede calcular la **probabilidad de control tumoral (TCP)**, es

decir, la probabilidad de que el tratamiento sea eficaz.

Para los órganos sanos se define un parámetro similar, la probabilidad de aparición de complicaciones, **NTCP**. Esta probabilidad es función de la sensibilidad a la radiación del órgano considerado, de la organización de su estructura interna, y de la distribución de la dosis en su interior (es decir, de su HDV). Todavía hay muchas incertidumbres en el cálculo del NTCP, y no hay ningún modelo aceptado de forma general. A partir del TCP y del NTCP se puede definir un parámetro global para definir la calidad del tratamiento: la **probabilidad de control tumoral sin complicaciones**, definido como el producto  $TCP \times (1 - NTCP)$ .

Dado que aún hay muchas dudas sobre la relevancia de los modelos biológicos en los casos clínicos, el empleo de todos estos parámetros se puede considerar todavía en fase experimental. Por eso, en la documentación del tratamiento de radioterapia deben incluirse siempre las curvas de isodosis y los histogramas dosis-volumen, cuya correlación con los efectos del tratamiento está demostrada inequívocamente.

## VERIFICACIÓN DEL CONTROL DE CALIDAD

En los últimos tiempos se han desarrollado métodos nuevos y más exactos

para la determinación del volumen de irradiación y para los cálculos de distri-



bución de dosis en tres dimensiones. Es de gran importancia asegurar que la ejecución del tratamiento planificado tenga la menor incertidumbre posible (mínima diferencia entre el volumen planificado y el volumen irradiado real) comprobando que el posicionamiento del paciente es el correcto y que el objetivo no ha cambiado, todo ello antes de administrar el tratamiento.<sup>19</sup> El control de calidad que se realice en ese sentido debe ser preciso y eficaz. Los datos sobre el volumen planificado los obtenemos de radiografías de simulación o de las imágenes radiográficas reconstruidas digitalmente (**DRRs**) (fig. 4), mientras que el volumen irradiado lo conocemos gracias a las imágenes portales.<sup>20,21,22</sup>

La TAC es una herramienta esencial en el desarrollo de la radioterapia conformada tridimensional. Gracias a esta técnica obtenemos DRRs generadas directamente con los datos de la TAC de planificación y que constituyen una réplica de la radiografía de simulación convencional. Sin embargo, la resolución de la DRR puede ser inferior a ésta última, lo que dificulta su comparación con las imágenes portales. Esto sucede sobre todo, cuando los cortes de la TAC se efectúan con una separación mayor de 20 mm. Con los equipos multicorte actuales ha mejorado sustancialmente la calidad de la imagen de las DRRs creadas por los planificadores por lo que constituyen un elemento muy adecuado

en la verificación de los tratamientos pudiendo sustituir a las radiografías de simulación.

En la actualidad, los métodos disponibles para medir y documentar la exactitud del tratamiento radioterápico son la imagen radiográfica portal y los sistemas de imagen electrónica portal (EPID, *electronic portal imaging devices*).<sup>23,24</sup> La **radiografía portal** (fig.5) tiene las ventajas de su facilidad de obtención y bajo coste. La calidad de la imagen lograda con un campo de rayos X de megavoltaje puede variar en función de distintos parámetros tales como el espesor del paciente o la energía de fotones empleada, además presenta los inconvenientes de la dependencia de un sistema de revelado y la disponibilidad tardía de la imagen.

Los sistemas de imagen electrónica portal proporcionan resultados en tiempo real, existiendo la posibilidad de obtener múltiples imágenes que, además, pueden procesarse para mejorar su visualización. Se pueden obtener antes y durante el tratamiento y grabar la posición del paciente. Como ventaja adicional presentan su facilidad de integración en una red de datos relacionados con el tratamiento de los pacientes. Por el contrario, a veces existe mayor dificultad para interpretar las imágenes visualizadas sobre un monitor que las imágenes de una placa radiográfica vista sobre un megatosco-

## GENERALIDADES

pio, lo que constituye uno de los inconvenientes del sistema, junto con el elevado coste, tanto en su implementación como en su mantenimiento especializado, precisándose además continuas actualizaciones de *software* y *hardware*.

Los tratamientos de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) posibilitan tanto la escalada de dosis como la reducción de márgenes, para ello se precisa reducir incertidumbres en todas las etapas del proceso de tratamiento. Los sistemas de imagen electrónica portal son fundamentales para la verificación tanto del posicionamiento diario del paciente como del reparto de la

dosis prescrita, gracias a la rapidez de obtención, continuidad y sincronización de la imagen. También se emplean para conocer la posición de las hojas del colimador multiláminas. Además, la utilización de marcas fiduciales o semillas implantadas en el volumen blanco puede ayudar en el estudio de la contribución del movimiento de los órganos internos a la incertidumbre en la localización del mismo. Otras de las aplicaciones de las imágenes electrónicas portales es la posibilidad de realizar dosimetría *in vivo*, pudiéndose calcular la dosis absorbida en el PTV y en los órganos de riesgo. Además puede emplearse como sistema de control de calidad rutinario del acelerador.



Figura 4



Figura 5

Fig. 4 y 5: DRR y visión portal del campo lateral de irradiación en un tumor ORL.



## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> KHAN FM, POTISH RA. Treatment Planning in Radiation Oncology (Chapter 5: patient positioning and immobilization). London: Williams and Wilkins, 1998.
- <sup>2</sup> VERHEY LJ, GOITEN M, et al. Precise positioning of patients for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:289-294.
- <sup>3</sup> VERHEY LJ. Immobilizing and positioning patients for radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:100-114.
- <sup>4</sup> GERBER RL, MARKS JE et al. The use of thermal plastics for immobilization of patients during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1461-1462.
- <sup>5</sup> FIORINO C, CATTANEO G M, et al. Skin- sparing reduction effects of thermoplastic used for patient immobilization in head and neck radiotherapy. *Radiother Oncol* 1994;30:267-270.
- <sup>6</sup> BENTEL GC, MARKS LB et al. Comparision of two head end neck immobilization systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:867-873.
- <sup>7</sup> ICRU Report 50. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, D. C.; 1978.
- <sup>8</sup> ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999.
- <sup>9</sup> PEREZ CA. Principles and Practice of Radiation Oncology. 3<sup>rd</sup> edition. Lippincot-Raven.
- <sup>10</sup> EMAMI B, LYMAN J, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
- <sup>11</sup> MCKENZIE A, VAN HERK M, MIJNHEER B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;62:299-307.
- <sup>12</sup> AHNESJÖ A, Aspradakis MM. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol* 1999;44:R99-R155.
- <sup>13</sup> ENGELSMAN, M et al. Impact of simple tissue inhomogeneity correction algorithms on conformal radiotherapy of lung tumors. *Radiother Oncol* 2001;60:299-309.
- <sup>14</sup> MELIAN, E et al. Effect of metal reconstruction plates on cobalt-60 dose distribution: a predictive formula and clinical implicatios. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:725-730.
- <sup>15</sup> REFT, C et al. Dosimetric considerations for patients with hip prostheses undergoing pelvic irradiation. Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 63. *Med Phys* 2003;30:1162-1182.
- <sup>16</sup> DRZYMALA, RE et al. Dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:71-78.
- <sup>17</sup> BRAHME, A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:379-391.
- <sup>18</sup> NIEMIERKO, A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-110.
- <sup>19</sup> ROSENMAN, J. Incorporating functional imaging information into radiation treatment. *Seminars Radiation Oncology*. 2001 Jan; 11 (1): 83-92.
- <sup>20</sup> JOHN R. VAN SÖRNSSEN DE KOSTE, HANS C. J. DE BOER M. SC., REGINE H. SCHUCHHARD-SCHIPPER, SURESH SENAN et al. Procedures for high precision setup verification and correction of lung cancer patients using CT-simulation and digitally reconstructed radiographs (DRR). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003 Mar; 55 (3): 804-803.
- <sup>21</sup> MARC A. BOLLET, HELLEN A. MCNAIR, VIBEKE N. HANSEN, ANDREW NORMAN et al. Can digitally reconstructed radiographs (DRRS) replace simulation films in prostate cancer conformal radiotherapy? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003 Nov; 57 (4): 1122-1130.
- <sup>22</sup> SEIKO HASHIMOTO, HIROKI SHIRATO, TAKESHI NISHIOKA, KENJI KAGEI et al. Remote verifica-

## GENERALIDADES

tion in radiotherapy using digitally reconstructed radiography (DRR) and portal images: a pilot study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001 Jun; 50 (2): 579- 585.

- <sup>23</sup> ANDREW L. FIELDING, PHILIP M. EVANS AND CATHARINE CLARK. Verification of patient position and delivery of IMRT by electronic portal imaging. *Radiotherapy and Oncology*. 2004 Dec; 73 (3): 339-347.
- <sup>24</sup> STELLA FLAMPOURI, HELLEN A. MCNAIR, ELLEN M. DONOVAN, PHILIP M. EVANS et al. Initial patient imaging with an optimised radiotherapy beam for portal imaging. *Radiotherapy and Oncology*.



# **ANATOMÍA DE LA PELVIS: ÓRGANOS Y DRENAJE LINFÁTICO**

---

VILLÀ FREIXA, S. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet.

---

Agradecimientos:

Dr. Eduard Andía, servicio de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Duran i Reynals  
Sr. Rodolfo de Blas, servicio de Física Médica, Institut Català d'Oncologia. Hospitalet



## ÓRGANOS DE LA PELVIS

Se incluye a continuación una serie de descripciones de los órganos pélvi-

cos y también su relación con drenajes linfáticos.<sup>1</sup>

### 1. RECTO

El recto se inicia en su parte craneal en el momento que el colon pierde su mesenterio, a nivel de la tercera vértebra sacra. El peritoneo cubre la porción superior del recto. Tiene 3 repliegues transversales (proximal, medial y distal). El repliegue medio está a 11 cm del margen anal y marca el punto del final del peritoneo. La porción del recto más distal a la válvula media forma la ampolla rectal. La principal ruta de drenaje linfático sigue los vasos rectales superiores que van a los ganglios

mesentéricos inferiores. El drenaje linfático del tercio medio e inferior también va desde los vasos rectales medios hasta los iliacos internos. La parte más inferior del recto y la parte superior del ano comparten un plexo linfático que drena a los linfáticos que acompañan a los vasos de la arteria pudenda interna y rectal inferior y finalmente a los ganglios iliacos internos. Esta parte inferior puede, ocasionalmente, drenar a los ganglios inguinales superficiales.

### 2. CANAL ANAL

El canal anal se extiende desde el suelo de la pelvis hasta el margen anal, y mide de 3 a 4 cm. El límite superior se palpa clínicamente en el borde superior del esfínter anal y del músculo pubo-rectal del anillo anorrectal. El límite distal en el margen anal se puede definir como el nivel en que las paredes del canal entran en contacto con la piel y parte subcutánea del esfínter externo. Las vías linfáticas principales pasan a través de tres sistemas ganglionares que son la piel perianal, el margen anal y el canal distal hasta la línea dentada (tercio medio del canal) y drenan

predominantemente a los ganglios inguinales superficiales, con algunas comunicaciones a los ganglios femorales y al sistema iliaco externo. Los linfáticos del área cercana o encima de la línea dentada van con los linfáticos del recto distal a la arteria pudenda interna, hipogástricos y obturadores de la iliaca interna. El canal proximal drena a los ganglios perirectales y hemorroidales superiores del sistema mesentérico inferior. Hay muchas conexiones en varios niveles del canal anal y un sistema intramural conecta los linfáticos del canal anal con los del recto.

### 3. VEJIGA URINARIA

---

La vejiga es un órgano único central hueco por dentro y de pared muscular gruesa. Si está vacía reposa dentro de la pelvis verdadera y es tetraédrica (4 caras triangulares).

La superficie del triángulo superior es la única cubierta por peritoneo. El ápex de la vejiga está dirigido a la parte superior de la sínfisis del pubis y se une al ombligo por el ligamento umbilical medio que es el resto del uraco.

Las paredes inferolaterales están separadas de las paredes pélvicas por el espacio retropúbico anteriormente y por los músculos internos obturadores posteriormente.

La cara posterior, llamada base de la vejiga, en la mujer está al lado de la pared anterior de la vagina y, en el hombre, la parte superior de la base está separada del recto por la bolsa recto vesical, la parte inferior está separada por las vesículas seminales y el conducto deferente, y en el medio está la fascia rectovesical. Cuando la vejiga está llena tiene forma de ovoide. Su parte anterior descansa directamente sobre la pared abdominal sin peritoneo.

Los uréteres entran en la vejiga oblicuamente en la parte posterolateral y definen el triángulo vesical entre las dos entradas. La uretra interna conecta con el cuello vesical.

### 4. URETRA FEMENINA

---

Tiene una longitud aproximada de 40 mm. Se extiende desde la vejiga urinaria a través del diafragma hasta el vestíbulo donde se forma el meato uretral. La parte dorsal sigue la pared anterior de la vagina.

El drenaje linfático del meato uretral

corre paralelo al de la vulva hacia los ganglios inguinales superficiales y profundos, y a los iliacos externos. El drenaje linfático primario de la uretra completa está principalmente en el ganglio obturador y en los ganglios iliacos internos y externos.

### 5. PRÓSTATA

---

La glándula prostática engloba la uretra masculina entre la base de la vejiga y el diafragma urogenital. Tiene forma de castaña con una base en la parte superior y un ápex en la parte

inferior. Pesa aproximadamente 20 gr. Está fija al pubis por el ligamento puboprostático. Se separa del recto por la fascia de Denovilliers (septo rectovesical). Las vesículas seminales y los

vasos deferentes conectan el lado posterosuperior de la glándula y entran en la uretra por el verumontanum. Los márgenes laterales de la próstata están generalmente marcados con los músculos elevadores del ano, formando el surco lateral prostático.

La próstata está formada por cinco lóbulos (anterior, posterior, medio y dos laterales). El lóbulo que se palpa en el tacto rectal es el posterior.

Se pueden distinguir cuatro áreas morfológicas:

- Zona periférica, que comporta el 70%

de la glándula, y es el sitio donde se localizan más del 95% de los adenocarcinomas.

- Zona central, que constituye el 25% de la glándula y la localización tiene marcadas diferencias histológicas con la zona periférica.
- Región periprostática, que es el segmento uretral proximal al verumontanum. Es el sitio donde se origina la hiperplasia benigna de la próstata.
- Estroma anterior fibro-muscular, que forma la superficie anterior de la próstata.

## 6. TESTES

Es un órgano doble envuelto por la bolsa escrotal y situado fuera de la cavidad pélvica.

De cuatro a ocho troncos linfáticos drenan desde el hilio testicular y acompañan al cordón espermático hasta el anillo inguinal interno a lo largo del curso de las venas testiculares. Estos troncos continúan cranealmente hasta los linfáticos retroperitoneales entre los niveles L4 y D11 pero están concentrados en los niveles L1-L3. Estos ganglios están en contacto con la vena cava y la aorta con canales intercomunicados. El cruce del lado derecho al lado izquierdo es constante pero del lado izquierdo al derecho es raro y ocurre cuando el lado derecho ya está

lleno de linfa. En el 15-20% de los pacientes con cáncer testicular los ganglios ipsilaterales y contralaterales están afectados.

Una cirugía inguinal previa puede cambiar la dirección de los linfáticos hacia los ganglios subcutáneos desde la pared abdominal anterior a los iliacos bilaterales.

El drenaje linfático de la piel y del escroto se produce a los inguinales y los iliacos. Desde los ganglios lumbares retroperitoneales, el drenaje se dirige hacia los conductos torácicos en el mediastino y en la región supraclavicular y, ocasionalmente, a la axila.



### 7. PENE Y URETRA MASCULINA

---

La estructura anatómica del pene incluye el cuerpo cavernoso y el cuerpo esponjoso. Están dentro de una densa fascia (fascia de Buck) que se separa de la piel por una capa de tejido conectivo. Distalmente, el cuerpo esponjoso se expande y forma el glande que se cubre por la piel del prepucio.

La uretra masculina está compuesta por una membrana mucosa y submucosa y se extiende desde el cuello de la vejiga al meato uretral externo. La uretra posterior se divide en membranosa, que es la porción que pasa a través del diafragma urogenital y la uretra prostática que atraviesa la próstata. La uretra anterior pasa a través del cuerpo esponjoso y se divide entre la fosa navicular, la uretra peneana y la uretra bulbar.

Los linfáticos del prepucio y piel drenan a los inguinales superficiales localizados por encima de la fascia lata.

Dentro del pene y en su base hay una red anastomótica muy rica y es entonces cuando el drenaje se puede considerar bilateral. Hay un poco de desacuerdo sobre si el glande y las estructuras peneanas profundas drenan en los inguinales superficiales o profundos. Los ganglios centinelas están localizados encima y medialmente a la unión de las venas safenas y epigástricas. Es el primer drenaje en el cáncer de pene.

Los linfáticos de la fosa navicular y de la uretra peneana van a los ganglios inguinales profundos y superficiales. Los linfáticos de la uretra bulbomembranosa y prostática pueden seguir tres rutas: bajo la sínfisis del pubis hasta los ganglios iliacos externos, al ganglio obturador e iliacos internos, y otros a los ganglios presacros. Los ganglios iliacos raramente están afectados en ausencia de afectación inguinal.

### 8. ÚTERO

---

El útero es un órgano hueco muscular único central en el plano medio de la pelvis en verdadera anteversión, detrás de la vejiga y delante del recto, parcialmente cubierto por peritoneo.

Tiene dos partes: cuerpo y cuello, separados por el istmo. El cuello del útero se divide en dos partes; una superior o supravaginal, que contiene el canal endocervical, y la porción infe-

rior intravaginal que se proyecta en la cúpula.

La parte superior del cuerpo uterino es el fundus. Las trompas entran en el fundus por cada cuerno del útero. Las capas del cuerpo son tres: endometrio, miometrio y serosa o peritoneo.

El útero está fijado por dos pares de ligamentos, el ancho (contiene las

trompas de Falopio y el tejido conectivo extraperitoneal llamado parametrio) y el redondo, que es transverso.

Los ligamentos uterosacros son pares en la parte inferior del útero y van del útero al sacro. Los ligamentos transversos o cardinales transcurren desde el margen alto lateral cervical y se insertan en la fascia que cubre el diafragma pélvico.

El útero drena principalmente en los ganglios paracervicales, de allí van a los

ganglios iliacos externos (de los cuales los obturadores son el componente interno más importante) y a los hipogástricos. Los linfáticos pélvicos drenan en la cadena iliaca común y en los periaórticos. Los linfáticos del fundus van lateralmente a través del ligamento ancho junto a los del ovario y ascienden con los vasos del ovario hasta los periaórticos. Algunos linfáticos del fundus también drenan en los ganglios iliacos comunes, internos y externos.

## 9. OVARIOS

Son órganos pares y su tamaño disminuye con la edad y la menopausia. La movilidad está determinada por tres ligamentos: el mesovario, el ligamento ovárico y el ligamento infundibular pélvico o ligamento suspensorio.

Los ovarios drenan primariamente a los ganglios periaórticos a nivel de las venas renales. Puede haber un flujo retrógrado a los iliacos externos e inguinales.

## 10. TROMPAS DE FALOPIO

Son órganos pares, huecos, de visceras muscular, colocadas de manera horizontal en la parte superior del ligamento ancho. Van del ovario al fundus uterino y comunican con la cavidad

endometrial. Drenan a los linfáticos del ovario y lumbares. Siguen el trayecto de la mucosa del tubo, forman una red de intercomunicaciones y drenan en los ganglios paraaórticos e iliacos.

## 11. VAGINA

Es un órgano único, central, muscular, dilatable en forma de tubo de unos 75 mm de longitud localizada posteriormente en la base de la vejiga y la uretra, y anterior al recto. El cuarto

superior de la vagina está separado del reflejo úterovaginal por una inflexión del peritoneo llamada saco de Douglas. En la parte superior se une al cuello del útero y forma los fondos vaginales en



la parte anterior y posterior. El músculo esquelético del introito en la parte más inferior forma un esfínter vaginal.

Los linfáticos de la porción superior van a través de los linfáticos del cuello uterino, y en la porción más inferior

tanto a los del cuello uterino y también, siguiendo los patrones de la vulva, a ganglios femorales e inguinales. La pared anterior de la vagina drena en los ganglios pélvicos profundos incluyendo interiliacos y parametriales.

## 12. VULVA

La vulva está compuesta por el monte púbico o de Venus que se cubre de vello en la pubertad, el clítoris, los labios mayores (incluyen las glándulas de Bartolino) y menores, y el vestíbulo vaginal y sus tejidos subcutáneos de soporte. Limita anteriormente con el meato urinario y posteriormente con el periné y el ano.

Los linfáticos de los labios drenan a los ganglios inguinales superficiales y femorales localizados anteriormente a la lámina cribiforme y fascia lata. Los

linfáticos luego penetran la lámina cribiforme y llegan a los femorales profundos. Los del clítoris pueden drenar no sólo a los ganglios inguinales sino también a los femorales profundos y pélvicos. Algunos linfáticos del clítoris pueden entrar en la pelvis directamente conectando con el ganglio obturador y los iliacos externos sorteando los ganglios femorales. Desde los ganglios inguinales (uno de ellos es el ganglio de Cloquet), la linfa va a los ganglios pélvicos (iliacos externos y comunes).

# ESTRUCTURA GENERAL DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS DE LA PELVIS

## INTRODUCCIÓN

La anatomía de los ganglios y vasos linfáticos de la pelvis se inicia propiamente por encima de los llamados ganglios inguinales, ya que estos pertenecen a los linfáticos de los miembros inferiores.<sup>2</sup> Si bien es cierto que, anató-

micamente, esto es así, desde el punto de vista de los volúmenes de irradiación y de las diseminaciones de células tumorales al primer o segundo escalón, de una manera práctica, podemos incluir a los ganglios inguinales en la pelvis.

## 1. GANGLIOS LINFÁTICOS INGUINALES

---

Son los ganglios que asientan en la región inguinocrural, región limitada por arriba por el arco crural y por abajo

por una línea horizontal que pasa por el vértice del triángulo de Scarpa. Se dividen en:

### Ganglios superficiales o subcutáneos

---

Están situados entre la piel y la fascia cribiforme en el área del triángulo de Scarpa en número de 18-20 a lo largo de la vena safena interna y arteria femoral alineándose en 4 grupos.

Las aferencias de los ganglios superficiales vienen de la parte externa de la nalga, la porción infraumbilical de la pared del abdomen, del escroto,

del pene, de la vulva, del periné superficial, del ano y de la parte interna de la nalga.

Las eferencias linfáticas de los ganglios superficiales son las siguientes: algunos llegan al ganglio retrocrural interno, otros a los ganglios iliacos y otros a los retrocrurales de la cadena iliaca externa.

### Ganglios inguinales profundos

---

Los ganglios inguinales profundos son subaponeuróticos y en número de 2 ó 3. Están situados en el lado interno de la vena femoral (1/3 interno del conducto crural o infundíbulo). Uno de ellos es el llamado ganglio de Cloquet que está pegado al borde cóncavo del ligamento de Gimbernat.

Las aferencias de los ganglios profundos vienen de los ganglios ingui-

nales superficiales, del glande, del clítoris y de los linfáticos profundos del miembro inferior, a excepción de los linfáticos obturadores, isquiáticos y glúteos que van a los ganglios pélvicos.

Las eferencias linfáticas de los ganglios profundos son los ganglios internos de la cadena iliaca externa o retrocrurales.

## 2. GRUPOS GANGLIONARES DE LA PELVIS O GANGLIOS ILIOPÉLVICOS

---

Son cuatro grupos ganglionares dispuestos con bastante regularidad:

- Iliacos externos

- Iliacos internos o hipogástricos

- Sacros o presacros

- Primitivos

### Ganglios iliacos externos

---

Oscilan entre 8 y 11 en número. Se dividen en tres cadenas

1. Cadena iliaca externa, entre la arteria iliaca externa y el psoas.
2. Cadena iliaca media o prevenosa, entre la arteria y la vena.
3. Cadena interna, por dentro de la vena, también llamados ganglios obturadores.

Los ganglios iliacos externos más inferiores están situados inmediatamente encima de la parte del arco crural (llamados también ganglios retrocrurales) y son tres.

Las aferencias de los iliacos externos vienen de los troncos inguinales, de los linfáticos profundos del territorio anterior y subumbilical de la pared abdominal, de los linfáticos circunflejos iliacos que nacen del músculo iliaco y de los

músculos anchos del abdomen, y de una parte de los linfáticos genitourinarios, parte de los ganglios accesorios (ver más adelante) (vejiga, próstata, uretra posterior, glándula, clítoris y cuello de útero).

Las eferencias siguen los vasos iliacos externos y llegan a los ganglios primitivos. Algunos van directamente a los ganglios lumboaórticos. Los más internos descienden a la pelvis y son tributarios de los ganglios hipogástricos.

Los ganglios accesorios forman tres grupos:

- ganglios paravesicales (previsceral, lateral y posterior).
- ganglios yxtauterinos, tributarios de los ganglios iliacos externos.
- ganglios retroprostáticos, tributarios también de la cadena iliaca externa.

### Ganglios iliacos internos o ganglios hipogástricos

---

Están situados en el ángulo de separación de las ramas de los vasos hipogástricos, en las paredes laterales de la pelvis menor. Oscilan entre 4 y 8.

Las aferencias vienen de:

- Los linfáticos glúteos e isquiáticos (la linfa de la parte posterior del muslo y glúteos).
- Los linfáticos obturadores que se

originan en los músculos aductores y siguen el trayecto de los vasos obturadores.

- Los linfáticos viscerales pélvicos: recto, vejiga, próstata, vesículas seminales, conductos deferentes, el útero y la vagina.

Las eferencias son los ganglios iliacos externos y los ganglios iliacos primitivos.



## Ganglios sacros o presacros

---

Estos ganglios están situados de manera escalonada a cada lado del recto, en la cara anterior del sacro. Las aferencias vienen de las paredes de la

pelvis y del recto. Las eferencias terminan en los ganglios primitivos o en los ganglios lumboaórticos.

## Ganglios iliacos primitivos

---

Oscilan en número de 5 y 7. Están situados alrededor de los vasos iliacos primitivos. Hay un grupo externo, un grupo medio y un grupo interno o grupo del promontorio. Los ganglios más elevados del grupo interno se encuentran contiguos a los ganglios del grupo homólogo opuesto. Las aferencias vienen de los ganglios iliacos externos,

hipogástricos y presacros. También de las vísceras de la pelvis. Este paquete ganglionar primitivo (o centro interiliaco) es el centro regulador donde llega toda la circulación linfática de la pelvis y de los miembros inferiores incluyendo los ganglios inguinales.

Las eferencias son los ganglios lumboaórticos.

## 3. VISIÓN Y LOCALIZACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS PÉLVICOS EN LA IMAGEN. CÓMO DETERMINAR LOS VOLUMENES A TRATAR.

---

Basado en publicaciones recientes,<sup>3,5</sup> se pueden unir los límites anatómicos óseos y los límites vasculares y añadir en el arsenal de planificación la tomografía computerizada (TAC) helicoidal y la resonancia magnética (RMN) con nuevas técnicas y contras-

tes. Es por ello que, a parte del concepto anatómico clásico expuesto previamente, vamos a explicar la localización de los paquetes ganglionares junto con la prueba de imagen que nos puede ayudar a una mejor comprensión práctica.

## Adenopatías de la pelvis

---

Los ganglios corren principalmente paralelos a las arterias pélvicas principa-

les, algunas veces cerca de arterias no detectables (arterias pudendas) o inde-

pendientes de las arterias (ganglios inguinales superficiales) y no son visibles en la TAC si no están agrandados.<sup>3,4</sup> Es por ello que puede ser útil definir estructuras marginales de cada cadena ganglionar en la TAC para localizarlos en el sitio donde deberían estar situados.

a. Se puede establecer una definición de márgenes laterales, anteriores, posteriores y mediales para el diseño de los volúmenes de irradiación<sup>3,4</sup> (ver tabla I y figura 1). Estos diseños, en la práctica clínica diaria, se realizan, en la mayoría de casos, con una TAC en corte axial y sin contraste radiológico. La figura 1 muestra este tipo de diseño de trabajo diario:

1. Ganglios iliacos comunes. El margen anterior sería el mesocolon y el uréter. El margen lateral sería el mesocolon. El margen posterior sería el hueso sacro y el músculo psoas. El margen medial sería la vena cava.
2. Ganglios iliacos externos. El margen anterior sería la grasa subcutánea. El margen lateral sería el músculo psoas iliaco y el hueso iliaco. El margen posterior sería la grasa púbica caudalmente y el hueso pélvico cranealmente. El margen medial sería la vejiga urinaria.
3. Ganglios iliacos internos. El margen anterior sería la vejiga. El margen

lateral sería el hueso iliaco, el músculo interno y el músculo piriforme. El margen posterior sería el músculo piriforme. El margen medial sería el útero en la mujer, la vejiga urinaria y el mesorecto.

4. Ganglios pudendos. El margen anterior sería el músculo obturador interno y el acetábulo. El margen lateral sería el músculo glúteo, el nervio ciático y el músculo obturador interno. El margen posterior sería el músculo glúteo en los cortes más craneales y la grasa de la fosa isquiorectal en los cortes más caudales. El margen medial sería el mesorecto en los cortes craneales y el músculo elevador del ano en los cortes más caudales.
5. Ganglios obturadores. El margen anterior y medial sería la vejiga urinaria. El margen lateral y posterior sería el músculo obturador.
6. Ganglios presacros. Están situados en la cara anterior del sacro. El margen anterior sería la cara posterior rectal y los márgenes bilaterales sería el músculo piriforme.
7. Ganglios inguinales superficiales. El margen anterior sería la piel y el área subcutánea. El margen lateral sería el músculo sartorio. El margen posterior sería los vasos femorales. El margen medial sería cranealmente el cordón espermático o pared



abdominal y, caudalmente, la parte subcutánea.

8. Ganglios inguinales profundos. Siempre están mediales a la vena femoral en una región limitada anteriormente por un plano de la cara anterior del músculo sartorio. El margen posterior y medial sería el músculo pectíneo. Las estructuras medianas del área son la vejiga urinaria y el cordón espermático.

b- Los márgenes ganglionares cráneo-caudales se pueden definir como sigue (ver Tabla I):

1. El margen craneal es la bifurcación aórtica. Está en el espacio L4-L5. En ocasiones se encuentra en el espacio L3-L4. De todas maneras es claramente visible.

2. Margen caudal de los vasos iliacos externos. Es el anillo femoral interno (inguinal) que se localiza de manera dificultosa anteriormente en el límite superior y lateral del hueso púbico. Se puede reconocer bien en secuencias T2W de RMN y en 3D. En una visión 3D se puede localizar:

- Cuando desaparecen las fibras musculares abdominales anteriores.
- En el punto de paso de la vena iliaca externa desde la posición posterior a la lateral con relación a la arteria femoral.

- Cuando aparecen las fibras de músculo pectíneo.

Para definir el paso de los ganglios de la cadena iliaca interna a la cadena pudenda, el origen de la arteria pudenda es justo lateral y superior al músculo coccígeo. Así, la sección craneal del músculo coccígeo se puede considerar el margen más inferior de los ganglios iliacos internos.

En la tabla I se resumen una serie de conceptos en relación a los márgenes que pueden ser útiles para el diseño de los volúmenes de irradiación.

Otra propuesta<sup>5</sup> que nos ayuda a la definición de volúmenes es que la definición de los campos de irradiación se debe basar más en las estructuras vasculares que en los límites óseos. Enumeramos algunos consejos para los márgenes y diseño de adenopatías en las tres cadenas principales pélvicas basadas en estructura vascular y no ósea:

- Cadena iliaca común: margen superior de 25 mm superior a la bifurcación de las arterias iliacas comunes
- Cadena iliaca externa: se extiende 90 mm caudalmente desde la bifurcación de las iliacas comunes.
- Cadena iliaca interna: se extiende 85 mm caudalmente desde la bifurcación de las iliacas comunes.

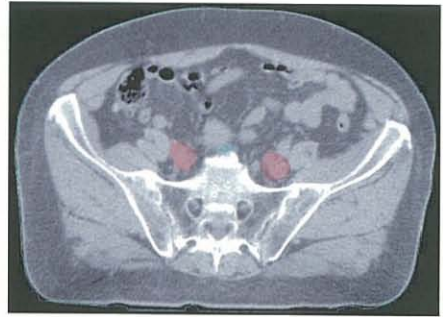
**Tabla I: Propuesta de guía para el diseño de los ganglios linfáticos pélvicos**  
(volumenes de irradiación) Adaptada de Portuari y col.<sup>3,4</sup>

<b>Cadenas ganglionares</b>	<b>Margen craneal</b>	<b>Margen caudal</b>	<b>Margen anterior</b>	<b>Margen lateral</b>	<b>Margen posterior</b>	<b>Margen medio</b>
<b>Iliacos comunes</b>	Bifurcación aórtica	Bifurcación iliaca común	Mesocolon	Psoas	Sacro	
<b>Ganglios iliaca externa</b>	Bifurcación a iliacas comunes (alrededor L5-S1)	Anillo femoral: desaparición de músculos laterales de pared abdominal y lateralización arterial	Grasa intestino delgado o alrededor ligamento redondo	Cranealmente Músculo iliaco Caudalmente m ileopsoas h iliaco v iliaca externa	Cranealmente v iliaca externa Caudalmente h púbico (rama superior)	Cranealmente Uréter Caudalmente Vejiga
<b>Ganglios iliaca interna</b>	Bifurcación a iliacas comunes (alrededor L5-S1)	Secciones craneales del m coccígeo	Vejiga Útero	Cranealmente m Psoas v iliaca interna h iliaco unión sacroiliaca Caudalmente m piriforme m obturador interno	Cranealmente Ala sacra Caudalmente M piriforme	Mesocolon Útero Vejiga
<b>Ganglios obturadores</b>	Secciones craneales del m obturador	Margen superior de la rama inferior de h púbico	V iliaca externa	Craneal Acetábulo Caudal m obturador interno	M obturador interno	Vejiga
<b>Ganglios pudendos</b>	Secciones craneales del m coccígeo	Secciones inferiores de rama inferior del h púbico	Cranealmente Porción posterior de m obturador interno Acetábulo Caudalmente Angulo entre m obturador y m elevador del ano	Cranealmente n ciático m. glúteo Caudalmente m obturador interno	Cranealmente m glúteo Caudalmente Grasa fosa isquiorrectal	Mesorecto elevador del ano  m elevador ano
<b>Ganglios inguinales profundos</b>	Anillo femoral: desaparición de m laterales de la pared abdominal y lateralización de la arteria	Tuberosidad isquiática	Plano de la cara anterior de m sartorio	m sartorio e ileo-psoas v femoral  m recto femoral	m pectíneo	m pectíneo cordón espermático o ligamento redondo Vejiga
<b>Ganglios inguinales superficiales</b>	Sección craneal del m sartorio	Sección de cruce de los m sartorio y aductor	Piel y tejido subcutáneo	Límite lateral del m sartorio Tejido subcutáneo m recto femoral m ileo-psoas	Vasos femorales m ileo-psoas  Cara anterior de m pectíneo m aductor largo m sartorio	cordón espermático o ligamento redondo m transverso abdominal tejido subcutáneo m recto abdominal m oblicuo grasa suprapúbica M. recto abd. M. oblicuo Grasa sov
<b>Ganglios presacos</b>	Bifurcación aórtica	Límite superior del h coccígeo	Pared posterior del recto	m piriforme	Sacro	

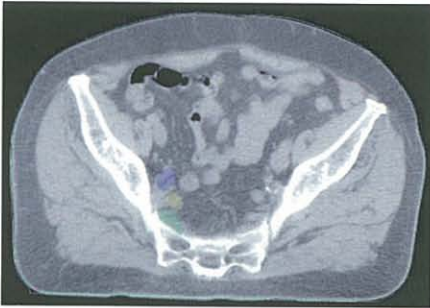
Abreviaturas: a: arteria, v: vena, m: músculo, h: hueso, n: nervio



*Figura 1-A*



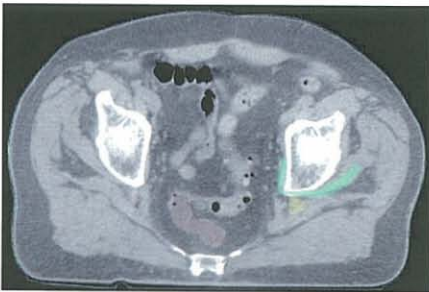
*Figura 1-B*



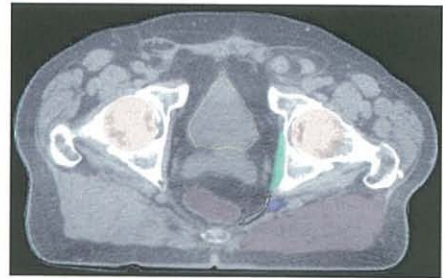
*Figura 1-C*



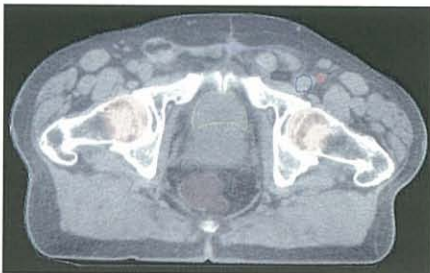
*Figura 1-D*



*Figura 1-E*



*Figura 1-F*



*Figura 1-G*



*Figura 1-H*



## ANATOMÍA DE LA PELVIS

*Figura 1: (tomado y adaptado de un diseño estándar en un servicio clínico de Oncología Radioterápica en una TAC sin contraste y sin ganglios patológicos, basado en parte en Portulari et al 2005) (4):*

*A: ganglio iliaco común (en amarillo) entre el psoas (en verde) y la arteria iliaca común (en lila) justo antes de la bifurcación de las iliacas comunes.*

*B: adenopatías presacras (en azul cielo) y vasos iliacos (en rojo).*

*C: ganglio iliaco interno (en amarillo), músculo piriforme (en verde) y vasos iliacos (en azul).*

*D: arteria iliaca (en rojo), vena iliaca (en lila oscuro), ganglio iliaco externo (en verde) y ganglio obturador (en amarillo).*

*E: ganglio pudendo (en amarillo), sigma (en marrón) y músculo obturador (en verde).*

*F: cabezas femorales (en naranja), vejiga contorneada (en amarillo), vasos pudendos (en azul), músculo coccígeo contorneado (en negro), músculo obturador (en verde) y músculo glúteo (en marrón).*

*G: recto (en marrón), ganglios inguinales profundas (en negro), vena femoral contorneada (en azul), arteria femoral (en rojo), vejiga (en amarillo) y aponeurosis del músculo abdominal (en lila).*

*H: recto (en marrón), ganglios inguinales superficiales (en azul), músculo sartorio (en naranja), piel (en verde), músculo pectíneo (en negro), arteria femoral (en rojo) y vena femoral al lado (en azul).*

## CONCLUSIONES

- 1- Es importante el conocimiento detallado de la anatomía.
- 2- Las pruebas modernas de imagen ayudan de manera significativa a la definición de los volúmenes de irradiación en relación a las cadenas linfáticas. La mezcla de márgenes óseos y vasculares ayuda a un mejor diseño.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> PÉREZ CA, BRADY LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott-Raven ed, 3rd Edition. Philadelphia, 1998
- <sup>2</sup> TESTUT L, LATARJET A. Anatomía Humana. Salvat Editores. Barcelona 1976.
- <sup>3</sup> PORTULARI M, BAMBACE S, PÉREZ C, et al. Clinical and anatomical guidelines in pelvic cancer contouring for radiotherapy treatment planning. Cancer/Radiothérapie 2004, 8:222-229.
- <sup>4</sup> PORTULARI M, BAMBACE S, PÉREZ C, et al. A three-dimensional definition of nodal spaces on the basis of CT images showing enlarged nodes for pelvic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 63:1101-1107.
- <sup>5</sup> SHIH HA, HARISINGHANI M, ZIETMAN AL, et al. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 63:1262-1269.





# CÁNCER DE PRÓSTATA

---

FERRER ALBIACH, C., SÁNCHEZ IGLESIAS, A.L., CONDE MORENO, A.J.  
Consortio Hospitalario de Castellón

---



## INTRODUCCIÓN

La práctica clínica actual en la radioterapia prostática, requiere nuestro esfuerzo para avanzar en una escalada de dosis y protección de tejidos, lo que nos exige un profundo conocimiento de las estructuras y su tolerancia, pudiendo obtener resultados que pocos años atrás nos parecerían inalcanzables. Pero esta escalada de dosis requiere también que pongamos todos

los medios a nuestro alcance para poder delimitar áreas de difícil visualización como el ápex, la base, las “bandeletas” neurovasculares y el bulbo peneano, y que van a ser de vital importancia para reducir la toxicidad (no sólo rectal o vesical sino también en cuanto a potencia sexual) de nuestra arma terapéutica y por tanto para facilitar su expansión.

## RECUERDO ANATÓMICO

La próstata es una estructura glandular triangular cuyos límites y estructura se describieron en el capítulo previo. Está atravesada por la uretra prostática, la cual se extiende desde el cuello de la vejiga hasta el ápex. A la salida del ápex está cubierta por músculo estriado, recibiendo el nombre de uretra membranosa, y ésta estructura fibromuscular, que constituye el esfínter externo uretral alcanzando hasta el bulbo peneano, constituye lo que se denomina diafragma urogenital. Otros tejidos de interés los constituyen las bandeletas neurovasculares, situadas en situación pos-

terolateral y el bulbo peneano ambas estructuras de importancia capital en el mantenimiento de la función eréctil. La arteria pudenda interna, rama final de la iliaca interna discurre entre la musculatura propia de la pelvis y se dividirá al finalizar su trayecto en la arteria peneana y alguna otra rama menos trascendente para el mecanismo vascular de la erección.

La próstata aparece cubierta en su contorno por una pseudocápsula fibromuscular que en el ápex cubre a la musculatura del esfínter uretral externo, siendo casi imperceptible a la altura de la base.

## MOVILIDAD PROSTÁTICA

El conocimiento de la movilidad prostática es hoy en día una pieza fundamental en la planificación del tratamien-

to del cáncer de próstata con radioterapia, pues será uno de los aspectos a tener en cuenta a la hora de decidir el PTV.

Los factores que influyen en la movilidad prostática durante la irradiación son el volumen de repleción rectal, vesical y los movimientos respiratorios.

De esta manera, el relleno del recto con heces o gas producirá movimientos de la próstata en sentido anteroposterior.<sup>1,2,3</sup> Estos desplazamientos se han estimado que oscilan entre 3 a 5 mm según autores.

La influencia del volumen vesical tiene una menor importancia fundamentalmente cuando realizamos el tratamiento en decúbito supino, dado que el desplazamiento de la vejiga se realizará hacia la parte anterior sin dificultad, lo que deberemos considerar a la hora de decidir nuestro sistema de inmovilización.

Por último, la próstata también se desplaza como consecuencia de los movimientos respiratorios. Estos desplazamientos han sido establecidos<sup>6</sup> para la posición de decúbito supino en

< 1 mm con la respiración normal en todas las direcciones, y, en prono, en 0,9-5 mm en dirección cráneo-caudal y unos 3,5 mm en dirección anteroposterior, siendo las diferencias todavía mayores durante la respiración profunda. La movilidad respiratoria de la próstata puede ser atenuada utilizando dispositivos de contención tales como los termoplásticos.<sup>7</sup> Estos hallazgos han sido refrendados posteriormente por otros autores como Kitamura<sup>8</sup> concluyendo que la movilidad interna de la próstata es menor en la posición de decúbito supino (0,1-2,7 mm) frente al decúbito prono (0,4-24 mm) con diferencias estadísticamente significativas.

Existen hasta la actualidad más de 20 autores que se han interesado en la movilidad de la próstata intentando cuantificarla, desde las primeras referencias existentes en 1991,<sup>9</sup> hasta los últimos trabajos publicados en 2006.<sup>10</sup> Del estudio de todas ellas podemos concluir la siguiente tabla:

MEDIA		
LATERALES	0,7-3,2 mm	1 mm
CRANEOCAUDALES	1,7-5,5 mm	3 mm
ANTEROPOSTERIORES	1,5-7,3 mm	2-3 mm



## SISTEMAS DE INMOVILIZACIÓN

De los estudios existentes sobre movilidad prostática anteriormente citados, se puede concluir que la movilidad prostática es menor en decúbito supino que en prono pero, existen otros factores a tener en cuenta a la hora de diseñar o emplear un sistema de contención que nos permita asegurar la reproducción eficaz diaria del isocentro.

En primer lugar debemos de tener en cuenta la movilidad intrafracción causada por los movimientos del paciente sobre la mesa de tratamiento o de la próstata por sí misma como antes señalábamos. En segundo lugar, habrá que considerar los movimientos interfacciones causados por el posicionamiento diario.

Estos aspectos han sido estudiados a fondo por algunos autores como Herman<sup>11</sup> utilizando marcadores intraprostáticos (*fiducial markers*), Bentel<sup>12</sup> que empleó cunas alfa, Malone<sup>13</sup> posicionando en decúbito prono, Baumert<sup>14</sup> utilizando inmovilizador de pies en decúbito supino, Nutting<sup>15</sup> con cunas de vacío e inmovilizador de pies en decúbito supino o Kneebone<sup>16</sup> en decúbito prono y supino con diversos sistemas de inmovilización. Estos dos últimos autores realizando ensayos aleatorios.

Existen algunos otros métodos como el balón intrarrectal relleno con

60 cc de aire introducido diariamente en el recto previamente a la radioterapia, propugnado por Patel,<sup>17</sup> que aunque parecen ofrecer resultados sugerentes su escasa experiencia no permite que se puedan tomar en consideración.

De la lectura detallada de estos autores se puede concluir que aún no existiendo unanimidad entre los mismos si existen algunas sugerencias que se pueden extraer, como:

- La base de una buena inmovilización es su confortabilidad.
- En la posición en decúbito supino no hay diferencias entre el uso de cunas alfa, termoplásticos o inmovilizador de pies.
- La posición en decúbito prono con termoplásticos reproduce mejor el isocentro.
- La movilidad prostática intrafracción es mayor en decúbito prono (Kitamura).<sup>8</sup>

A nuestro parecer, probablemente la progresiva integración en los servicios de radioterapia de equipos de IGRT (ya sea mediante ecografía o con la TAC convencional en la sala de tratamiento, o tipo *cone beam*), podrá arrojar más luz sobre estos temas acabando de definir aspectos como la movilidad de la próstata intrafracción que hoy en día

son difícilmente valorados con los sistemas de inmovilización existentes.

En nuestro centro, utilizamos de una manera estándar para la inmovilización el decúbito supino con inmovilizador

de pies, valorándose el pronóstico cuando los HDV en recto nos ofrecen resultados por encima de la tolerancia para un PTV de 1-1,5 cm en próstata y vesículas seminales.

## DEFINICIÓN DE LOS VOLÚMENES BLANCO

### 1. GTV

En el adenocarcinoma de próstata no suele visualizarse a no ser que se utilice RMN o una TAC con prostascint.<sup>18</sup> Con RMN, el GTV puede definirse bien por espectroscopia<sup>19</sup> o determinando la probabilidad de malignidad de las áreas de poca intensidad de señal utilizando la

ecuación de regresión de *Cruz y col.*, si bien estos modelos de determinación del GTV están en proceso de desarrollo<sup>20</sup> con la intención de realizar escalada de dosis dentro de la próstata. Por tanto, utilizando la TAC de simulación, el GTV no se suele contornear de forma separada.

### 2. CTV

Corresponde al GTV + enfermedad microscópica, y vendrá determinado por los factores de riesgo del paciente y el grupo de riesgo en que lo incluyamos (bajo, intermedio o alto). Esto determinará el que además de la próstata incluyamos a las vesículas seminales bien en su porción proximal y/o distal, o a los ganglios linfáticos periprostáticos. Así:

- Bajo riesgo: CTV1= próstata+/- porción proximal de las vesículas seminales.
- Riesgo intermedio: CTV1= próstata+/- porción proximal de las vesí-

culas seminales CTV2= CTV1+porción distal de vesículas seminales.

- Alto riesgo: CTV1=próstata+enfermedad extracapsular si existe y porción proximal de las vesículas seminales.
- CTV2=CTV1+porción distal de vesículas seminales +/- ganglios linfáticos periprostáticos.<sup>21,22</sup>

Basándonos en el estudio 94-13 de la RTOG, en los casos de alto riesgo cabe considerar incluir dentro del CTV a los linfáticos pélvicos fuera de las áreas periprostáticas y periseminales, si bien esto

puede suponer un conflicto con la escalada de dosis, por lo que distintos autores continúan sin recomendarlo claramente para todos los casos a no ser que se realice con IMRT.<sup>23,24,25</sup>

- ITV (internal target volume): CTV + margen interno, producido por los movimientos del propio órgano, debidos a la modificación del volumen rectal y vesical.

### 3. PTV

Corresponde al ITV+ margen de configuración que existe durante el posicionamiento, teniendo en cuenta que el margen interno y el margen de configuración no podrán sumarse, sino que habrá que llegar a una solución intermedia.

Los movimientos interfractionales requieren de un margen adicional de 1,1 cm para asegurar que el CTV está cubierto por el PTV el 95% del tiempo. Para reducir esta incertidumbre podemos emplear métodos de inmovilización y/o métodos de localización prostática. Los métodos de inmovilización de la próstata se realizarían mediante el balón rectal, dieta pobre en residuos, laxantes, manteniendo estable el volumen vesical y no realizando respiraciones profundas. Los métodos de localización prostática se emplean para conocer su posición diaria, utilizando marcas fiduciales intraprostáticas, ecografías o TAC diarios dentro de la sala de tratamiento, o con sistemas que integran la imagen TAC en

el acelerador (dispositivos *cone beam*) y técnicas que forman parte de la IGRT.<sup>26,27,28,29</sup> Cuanto mejores sean nuestros métodos de localización e inmovilización, menor podrá ser el margen que demos al PTV y podremos administrar dosis más altas con mayor seguridad. El movimiento intrafractional o durante la administración de la radioterapia, es mínimo, si bien se puede incrementar utilizando el posicionamiento en prono.<sup>8,30,31</sup>

Zelevsky, define el PTV para los casos de cáncer de próstata localizados, como el CTV (próstata+vesículas seminales) + 1 cm de margen excepto a nivel del recto, donde el margen es de 0,6 cm, utilizando el posicionamiento en prono con inmovilizador termoplástico.<sup>32</sup>

Por tanto, en cada institución, en función de las técnicas que utilicen, se van a describir unas recomendaciones sobre los márgenes para establecer el PTV.



Márgenes	
Fox Chase Cancer Center Lattanzi, 2000	con ecografía 5 mm A-P y 8 mm en las demás direcciones
Memorial Sloan Kettering Cancer Center Zelevsky, 1998	1 cm (0,6 post) (el recto se protege en su totalidad después de los 72 Gy)
University of Viena Gerstner, 1999 (Alemán)	1 cm (0,5 post) (balón rectal)
University of Michigan McLaughlin, 1999	próstata + vvss + 0,8 cm
RTOG 94-06 Michalski, 2000	5-10 mm próstata con / sin vvss

## ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Para la planificación de un tratamiento de cáncer de próstata generalmente se usa la TAC, si bien algunos centros están introduciendo la planificación con RMN<sup>19</sup> o bien la fusión de la TAC con la RMN,<sup>20</sup> ya que la RMN es la técnica más precisa a la hora de la definición de las partes blandas, localización exacta del ápex prostático,<sup>33,34</sup> de las bandeletas neurovasculares y otras estructuras como la arteria pudenda interna (mediante angiografía por RNM),<sup>35,36</sup> añadiendo además información sobre el GTV real dentro de la glándula por medio de la espectroscopia.<sup>19</sup> Por lo que la futura sustitución en la planificación prostática de la imagen TAC por la RNM es un debate abierto en estos momentos.

Cuando el ápex se define por TAC en comparación con la RMN, su posición puede variar entre 3 y 6 mm según autores.<sup>37,38,39</sup> Una clara alternativa

cuando no se dispone de RMN de planificación es la realización de un uretrograma. Consiste en introducir de 10 a 20 cc de contraste radiopaco lentamente en la uretra usando un angiocatóter de 14G, a continuación inmediatamente se clampa el pene para evitar fugas y se visualiza mediante escopia. El ápex prostático está localizado entre 10-15 mm por encima del pico del uretrograma. Anatómicamente, el ápex de la próstata está entre 13-18 mm por encima del bulbo del pene.<sup>40</sup>

Con la TAC, se sobredimensiona el volumen blanco, definiéndose el GTV por TAC 2 veces más grande que el volumen patológico prostático.<sup>41</sup>

Además, la TAC sobreestima el volumen prostático un 50% respecto a la ecografía transrectal y también hay una tendencia a sobrestimar el volumen prostático cuando se define con TAC sin contraste comparado con la



RNM, en un 32%. Las mayores diferencias se encontraron a la hora de definir el límite posterior (hacia el rec-

to) donde se sobredimensionaba una media de 7 mm y el límite inferior una media de 5 mm.<sup>41</sup>

## RECOMENDACIONES SOBRE LA REALIZACIÓN DE LA TAC DE PLANIFICACIÓN

La TAC de planificación se realizará preferentemente con el recto vacío de heces y gases. Se le administra al paciente enemas de limpieza o bien laxantes y se le recomienda una dieta pobre en residuos en las 24-48 horas previas a la realización de la prueba. Se insta al paciente a que vacíe su vejiga antes de realizar el procedimiento. Si no se disponen de técnicas de posicionamiento diario mediante localización prostática es recomendable que al paciente se le administren laxantes durante el tratamiento y que defeque previamente a la administración de cada fracción, ya que el contenido rectal puede desplazar la próstata respecto a la posición planificada con el recto vacío, con lo que aumentarán las posibilidades de toxicidad rectal grado II o mayor.<sup>44</sup> En nuestra institución realizamos un uretrograma previo a la TAC, determinando el centro de la TAC a 3 cm por encima de la marca de referencia del uretrograma. Una vez conocido el límite del uretrograma, introducimos

el contraste radiopaco dentro de la vejiga (50 cc en una dilución de 8 cc de contraste con 42 cc de suero fisiológico). En los casos que no se realice uretrograma, se recomienda utilizar contraste intravenoso para una mejor visualización de la vejiga.

Realizamos la TAC con un inmovilizador de pies y un triángulo o almohada por debajo de las rodillas, en decúbito supino sobre una mesa rígida, con los brazos cruzados sobre el tórax, realizando cortes de 0,3 cm desde las crestas ilíacas hasta el final del periné.<sup>33,45</sup> De esta manera conoceremos el final de la próstata está aproximadamente a 1,5-2 cm por debajo del centro (de 5 a 7 cortes de TAC) y tatuaremos el centro de la TAC en una zona estable, y no en la base del pene.

Cuando los HDV en recto superan los parámetros de tolerancia, es recomendable una nueva planificación con el paciente en prono, si bien aquí será más importante intentar reproducir también el contenido vesical.

## CÁNCER DE PRÓSTATA

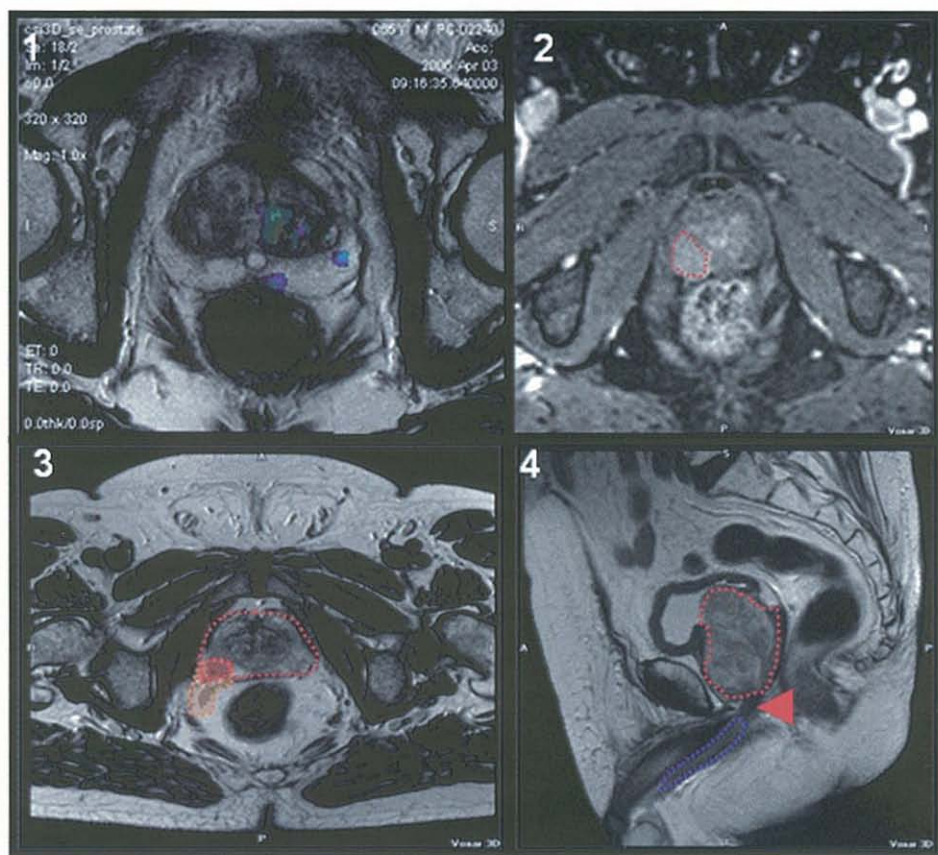


Figura 1-4

Figura 1: Espectroscopia de  $H^+1$  por RMN. Secuencia volumétrica con codificación en color de la distribución de los metabolitos; relación colina/citrato; las zonas azules representan un aumento patológico de esta relación que sugieren afectación por adenocarcinoma (aumento de la colina y disminución del citrato).

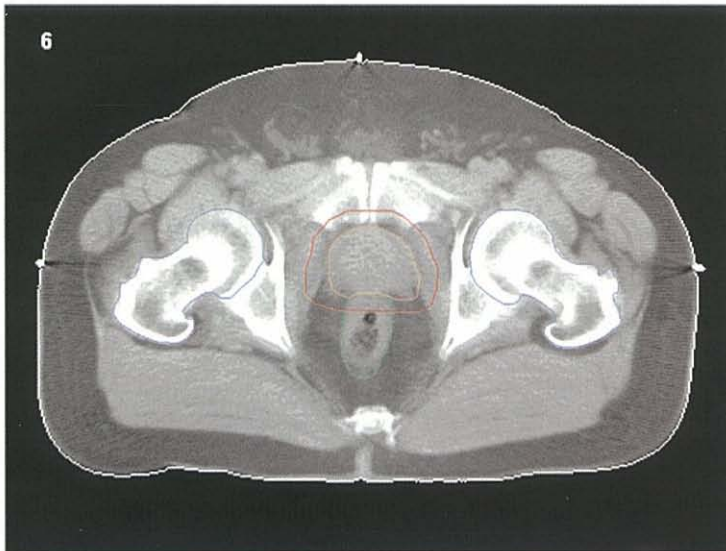
Figura 2: Delimitación del GTV intraprostático mediante estudio de perfusión prostática con Gadolinio intravenoso.

Figura 3: Infiltración tumoral del haz neurovascular (T3a).

Figura 4: Diafragma urogenital y bulbo peneano.



*Figura 5*



*Figura 6*

*Figura 5: Localización del ápex prostático mediante uretrograma.*

*Figura 6: Planificación mediante TAC, determinando los órganos de riesgo, CTV y PTV.*



## DELIMITACIÓN DE LOS CONTORNOS DE LOS VOLÚMENES BLANCO Y ÓRGANOS CRÍTICOS

A la hora de planificar el tratamiento se contornea el CTV (que incluye, según los grupos de riesgo: la próstata, las vesículas seminales y los ganglios

linfáticos) y el tejido sano circundante: recto, vejiga, bulbo del pene y cabezas femorales.

### 1. CTV

Por regla general, la planificación del tratamiento se realiza sobre imágenes de TAC, pero la RMN presenta una mayor resolución en la definición de partes blandas, permitiendo mostrar con mayor detalle los márgenes prostáticos y la extensión del tumor.

Las imágenes de la TAC permiten delinear fácilmente la zona proximal y media de la próstata y las vesículas seminales. La interfase vejiga-próstata y recto-próstata se delimitan con mayor dificultad en las imágenes de la TAC; así, en el estudio de Roach,<sup>56</sup> el límite posterior de la próstata estaba sobreestimado en una media de 7 mm (hacia el recto), cuando se delimitaba sobre la TAC.

**El ápex** (límite inferior de la próstata) es difícil de distinguir de las estructuras normales adyacentes (como el diafragma urogenital) en las imágenes de la TAC. En un estudio de Cox y col.,<sup>46</sup> contornearon el ápex de la próstata sobre imágenes de la TAC, encontrando que la concordancia en el corte

de la TAC donde situaban el ápex los distintos observadores, fue sólo del 30%. El ápex prostático delimitado mediante la TAC, se encuentra entre 3 y 6 mm más inferior que cuando se delimita con RMN. Este incremento en el límite inferior del ápex se traduce en un incremento en la dosis recibida por el recto, la uretra y el bulbo del pene.<sup>56</sup>

Sandler y col.<sup>47</sup> establecieron que la utilización de marcadores prostáticos implantados bajo control ecográfico, permitían una localización más precisa del ápex que mediante la TAC o uretrografía retrógrada.

También se puede localizar el ápex mediante uretrografía retrógrada o mediante RMN. La RMN permite localizar el ápex de una forma más precisa, comparado con la TAC y la uretrografía.<sup>48</sup>

**Los ganglios linfáticos** que se delimitan en el CTV (cuando debido al estadiaje y al grupo de riesgo al cual pertenece el paciente hacen necesario su inclusión en el campo de tratamiento) son habitualmente los ganglios peri-



prostáticos/paraseminales, obturadores, presacros e iliacos.

**Variabilidad interobservador:** Existe una importante variabilidad interobservador al delimitar los volúmenes. Oozeer,<sup>49</sup> estudió la variación en los contornos de 12 pacientes tratados por carcinoma de próstata, delineados por dos oncólogos radioterápicos. Las diferencias en el volumen de la próstata contorneada por cada uno fue del 38 +/- 7 %. Estas diferencias se encontraban principalmente en el ápex y en la interfase entre la próstata y el recto.

En el estudio de Parker y col.,<sup>50</sup> el GTV de cada paciente fue contorneado por tres oncólogos radioterápicos, sobre imágenes axiales de TAC y sobre imágenes de fusión TAC-RMN. Encontraron que la variación interobservador en el contorno de la próstata fue menor cuando se delimitaba sobre la RM que cuando se hacía sobre TAC. Las mayores discrepancias se encontraron en el límite apical posterior de la próstata.

Por lo general, las principales discrepancias interobservador se encuentran en el ápex y en el límite posterior de la próstata.<sup>51,52,53</sup>

## 2. ÓRGANOS DE RIESGO

### Recto

Se contornea desde la flexura rectosigmoidea hasta el primer corte de la TAC por encima del borde anal. Se delimita toda la circunferencia rectal, con el recto vacío.

Esta definición de la extensión anatómica del recto, está recogida por diversos autores.<sup>54,55</sup> En algunas instituciones, el recto se limita desde las tuberosidades isquíaticas hasta 11 cm por encima de las mismas.<sup>56</sup> Las dife-

rencias en la interpretación de la extensión cráneo-caudal del recto, como órgano de riesgo limitante de dosis, puede llevar a una disminución en la dosis sobre la próstata, con el consiguiente efecto sobre el control tumoral,<sup>57</sup> dada la gran variabilidad que puede aparecer en los HDVs. Para poder comparar e interpretar HDVs, tanto intra- como interinstituciones es necesario tener consensuados unos límites anatómicos del recto.<sup>58,66</sup>

### Vejiga

Se delimita en toda su circunferencia. El desplazamiento de la prós-

tata durante el tratamiento con radioterapia es mayor en pacientes que

presentan un mayor volumen rectal o vesical en la TAC de planificación. Así, un volumen vesical  $> 40\text{cc}$ , puede producir desplazamientos en la próstata y vesículas seminales mayores de 3 mm.<sup>4</sup> Por esta razón, autores como Zelefsky<sup>32</sup> han optado por realizar la TAC de planificación con la vejiga vacía y sin contraste, instando al paciente a que la vacíe antes de cada sesión, ya que al posicionar al paciente en prono, las variaciones del volumen vesical serán más trascendentes. En nuestro centro realizamos la TAC de planificación en supino y con contraste endovesical, por lo que recomendamos que el paciente se trate con la vejiga llena para

reproducir en lo posible las condiciones de la simulación. Una opción para mantener el contenido vesical estable es que el paciente vacíe su vejiga y posteriormente beba la misma cantidad de líquido media hora antes del tratamiento<sup>57</sup> habitualmente 300 cc de agua (2 vasos desechables). Generalmente, los tratamientos son administrados con la vejiga llena para disminuir la toxicidad y actualmente se está investigando el uso de ecógrafos tipo bladderscan<sup>®</sup> para registrar y corregir las variaciones del volumen vesical.<sup>59</sup> La mayor dificultad a la hora de contornear la vejiga se encuentra en la transición vejiga-base de la próstata.<sup>60</sup>

### Bulbo del pene

---

Es una estructura de gran importancia en el mantenimiento de la función eréctil. Distintos autores han establecido una relación entre la dosis recibida por el bulbo del pene, y la pérdida de potencia tras el tratamiento con radioterapia.<sup>61,62</sup> El estudio de Fisch y col.<sup>63</sup> establece un alto riesgo de impotencia

cuando el D70 es de 70 Gy o superior ( $p= 0,03$ ), considerando una dosis de seguridad para mantener la potencia cuando  $D70 < 40\text{ Gy}$ .

El bulbo se localiza inmediatamente inferior al diafragma urogenital, identificándose mejor por RMN o mediante uretrograma.

### Cabezas femorales

---

Delimitamos la cabeza femoral y el cuello anatómico del fémur hasta el trocánter menor.

Se delimitan ambas cabezas femorales de manera independiente.

## DOSIS DE TRATAMIENTO HABITUALES

La escalada de dosis con técnicas de radioterapia 3D y con IMRT ha permitido aumentar la dosis de tratamiento sin incrementar la toxicidad. Diversos estudios aleatorios de escalada de dosis han demostrado que existe una relación dosis-respuesta en el cáncer de próstata y que el aumento de la dosis se traduce en un aumento del control de la enfermedad.<sup>64,65</sup> Estos estudios han mostrado que son necesarias dosis entre 76-78 Gy para maximizar el potencial curativo sobre el cáncer de próstata. Este beneficio parece ser más evidente en los pacientes de riesgo intermedio.

Por otro lado, existen ensayos aleatorios que combinando radioterapia y supresión androgénica<sup>66</sup> confirman un beneficio en el control bioquímico y en la supervivencia libre de metástasis. Además, en el estudio de Bolla y col.<sup>67</sup> se observa un aumento significativo en la supervivencia global y causa específica.

El fraccionamiento habitualmente utilizado es el convencional de 180-200 cGy por día. Sin embargo, estudios radiobiológicos indican que pueden utilizarse esquemas de hipofraccionamiento del orden de 250 cGy<sup>68</sup> por fracción o 300 cGy<sup>69</sup> por fracción.

Las dosis alcanzadas son altamente variables dependiendo de los centros y de la técnica utilizada. Así tenemos esquemas de IMRT de 86 Gy<sup>32</sup> o de 79,2 Gy<sup>70</sup> con RTC3D, entre otros.

En nuestra institución, los pacientes de bajo riesgo son tratados con RTC3D exclusiva, dosis total de 76 Gy a PTV (CTV1: próstata, 76 Gy; CTV2: vvss, 56 Gy). Los pacientes de riesgo intermedio y alto reciben tratamiento combinado de RTC3D y bloqueo androgénico (6 meses en riesgo intermedio y 2 años en alto riesgo). Dosis total de RTC3D de 76 Gy a PTV (CTV1: próstata + proximal vvss, 76 Gy; CTV2: vvss completas, 60 Gy excepto T3b, 70 Gy)

## CONCLUSIONES

1. La TAC de simulación se realizará con el recto vacío y realizando cortes de 0,3-0,5 cm desde las crestas ilíacas hasta el final del periné. Se recomienda el contraste en vejiga. No existe unanimidad respecto a qué sistemas de inmovilización deben ser empleados.
2. **GTV:** No suele visualizarse a no ser que se utilice RMN o TAC con prostascint; utilizando simulación por TAC no se suele contornear de forma separada.



## CÁNCER DE PRÓSTATA

### 3. CTV: En función de los grupos de riesgo:

-Bajo riesgo: CTV1= próstata+/- porción proximal de las vesículas seminales

-Riesgo intermedio: CTV1= próstata+/- porción proximal de las vesículas seminales

CTV2= CTV1+porción distal de vesículas seminales.

-Alto riesgo: CTV1=próstata+enfermedad extracapsular si existe y porción proximal de las vesículas seminales.

CTV2=CTV1+porción distal de vesículas seminales +/- ganglios linfáticos periprostáticos+/-resto de ganglios pélvicos.

### 4. PTV: Vendrá determinado por los sistemas de inmovilización, localización prostática y de verificación. En estos momentos oscila entre 1-0,8 cm, siendo a nivel rectal entre 0,8-0,5 cm. Dosis recomendadas con 3-D, 76-78 Gy, alcanzándose dosis superiores con IMRT.

### 5. Órganos de riesgo: *El recto* se contornea desde la flexura rectosigmoidea hasta el primer corte de TAC por encima del borde anal. Se delimita toda la circunferencia rectal, con el recto vacío. *La vejiga* se delimita en toda su circunferencia. Para *el bulbo* se recomienda su localización mediante fusión con RMN o uretrograma. *Cabezas femorales*: delimitamos la cabeza femoral y el cuello anatómico del fémur hasta el trocánter menor.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 J.A. ANTOLAK, I.I. ROSEN, C.H. CHILDRESS, et al. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 42:661-672.
- 2 A.R. PADHANI, V.S. KHOO, J. SUCKLING, et al. Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 44: 525-533.
- 3 J.C. STROOM, M. KROONWIJK, K.L. PASMA, et al. Detection of internal organ movement in prostate cancer patients using portal images. Med Phys 2000 27: 452-461.
- 4 M.J. ZELEFSKY, D. CREAN, G.S. MAGERAS, et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. Radiother Oncol 1999 50: 225-234.
- 5 J.C. STROOM, M. KROONWIJK, K.L. PASMA, et al. Detection of internal organ movement in prostate cancer patients using portal images. Med Phys 2000 27: 452-461.
- 6 L.A. DAWSON, D.W. LITZENBERG, K.K. BROCK, et al. A comparison of ventilatory prostate movement in four treatment positions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 48:319-323.
- 7 S. MALONE, J.M. CROOK, W.S. KENDAL, et al. Respiratory-induced prostate motion: Quantification and characterization. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 48:105-109.



- <sup>8</sup> KITAMURA K, SHIRATO H, SEPPENWOOLDE Y, et al. 3-D Intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 53: 1117–1123.
- <sup>9</sup> TEN HAKEN RK, FORMAN JD, HEIMBURGER DK, et al. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 20: 1317-1324.
- <sup>10</sup> PASKALEV K, FEIGENBERG S, JACOB R, et al. Target localization for post-prostatectomy patients using CT and ultrasound image guidance. *J Appl Clin Med Phys* . 2005 1;6(4):40-9.
- <sup>11</sup> J.A. ANTOLAK, I.I. ROSEN, C.H. CHILDRESS, et al. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 42:661–672.
- <sup>12</sup> BENTEL GC, MARKS LB, SHEROUSE GW, et al. The effectiveness of immobilization during prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 31:143-8.
- <sup>13</sup> MALONE S, SZANTO J, PERRY G, et al. A prospective comparison of three systems of patient immobilization for prostate radiotherapy: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 48:657-65.
- <sup>14</sup> BAUMERT BG, ZAGRALIOGLU O, DAVIS JB, et al. The use of a leg holder immobilisation device in 3D-conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2002 65:47-52.
- <sup>15</sup> NUTTING CM, KHOO VS, WALKER V, et al. A randomized study of the use of a customized immobilization system in the treatment of prostate cancer with conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2000 54:1-9.
- <sup>16</sup> KNEEBONE A, GEBSKI V, HOGENDOORN N, et al. A randomized trial evaluating rigid immobilization for pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 56:1105-11.
- <sup>17</sup> Patel RR, Orton N, Tome WA, et al. Rectal dose sparing with a balloon catheter and ultrasound localization in conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2003 67:285-94.
- <sup>18</sup> Ellis RJ, Vertocnik A, Kim E, et al. Four-year biochemical outcome after radioimmunoguided transperineal brachytherapy for patients with prostate adenocarcinoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 57:362-370.
- <sup>19</sup> Swindle P, McCredie S, Russell P, et al. Pathologic characterization of human prostate tissue with proton MR spectroscopy. *Radiology*. 2003 228:144-51.
- <sup>20</sup> De Meerleer G, Villeirs G, Bral S, et al. The magnetic resonance detected intraprostatic lesion in prostate cancer: planning and delivery of intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005 75:325-33.
- <sup>21</sup> Sohayda C, Kupelian PA, Levin HS, et al. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. *Urology*. 2000 55:382-6.
- <sup>22</sup> Teh BS, Bastasch MD, Wheeler TM, et al. IMRT for prostate cancer: Defining target volume based on correlated pathologic volume of disease *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 56:184-191.
- <sup>23</sup> Radiation Therapy Oncology Group 9413. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*. 2003; 21:1904-11.
- <sup>24</sup> Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, et al. Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:151-160.
- <sup>25</sup> Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, et al. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 765-771.
- <sup>26</sup> Teh BS, Mai WY, Uhl BM, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:705-712.

- 27 Wong JR, Grimm L, Uematsu M, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer by CT-linear accelerator combination: prostate movements and dosimetric considerations *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:561-569.
- 28 Fung AYC, Enke CA, Ayyangar KM, et al. Prostate motion and isocenter adjustment from ultrasound-based localization during delivery of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 984-992.
- 29 Hua C, Lovelock D M, Mageras GS, et al. Development of a semi-automatic alignment tool for accelerated localization of the prostate *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55: 811-824.
- 30 Crook JM, Raymond Y, Salhani D, et al. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol.* 1995;37:35-42.
- 31 McLaughlin PW, Wygoda A, Sahijdak W, et al. The effect of patient position and treatment technique in conformal treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45: 407-413.
- 32 Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000;55:241-9.
- 33 Mizowaki T, Hunt M, Mageras G, et al. Evaluation of external-beam radiotherapy treatment plans incorporating treatment uncertainties: a new and essential method for dose-painting IMRT plans for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54: 185.
- 34 McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, et al. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:479-491.
- 35 Villeirs GM, Verstraete KL, DeNeve W et al. Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: A guide for radiotherapists. *Radiother Oncol* 2005;76: 99-106.
- 36 McLaughlin P, Narayana V, Meirovitz A, et al. Vessel-sparing prostate radiotherapy: Dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum defined by MRI). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2005 61: 20-31.
- 37 Algan O, Hanks G, Shaer A et al. Localization of the prostatic apex for radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 925-930.
- 38 Kagawa K, Lee W R, Schultheiss TE, et al. Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;33: 925-930.
- 39 Roach M. It is time to change the standard of care from CT to MRI for defining the apex of the prostate to accomplish potency sparing radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2005; 61: 1-2.
- 40 Plants B, Chen D, Fiveash J, et al. Bulb of penis as a marker for prostatic apex in external beam radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56: 1079-1084.
- 41 Teh BS, Bastasch MD, Wheeler TM, et al. IMRT for prostate cancer: defining target volume based on correlated pathologic volume of disease. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;56: 184-91.
- 42 Hoffelt S C, Marshall LM, Garzotto M, et al. A comparison of CT scan to transrectal ultrasound-measured prostate volume in untreated prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:29-32.
- 43 Roach M, Faillace-Akazawa P, Malfatti C, et al. Prostate volume defined by MRI and CT scans for 3-D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 1011-1018.
- 44 de Crevoisier R, Tucker L, Dong L, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 965-973.
- 45 Tinger A, Michalski JM, Cheng A, et al. A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42: 213-221.



- 46 Cox JA, Zagoria RJ, Raben M: Prostate cancer: comparison of retrograde urethrography and computed tomography in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1119-1123 .
- 47 Sandler HM, Lee LB, McLaughlin PW, et al. Localization of the prostatic apex for radiation therapy using implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:915-9.
- 48 Milosevic M, Voruganti S, Blend R: Magnetic resonance imaging (MRI) for localization of the prostatic apex: comparison to computed tomography (CT) and urethrography. *Radiother Oncol* 1998 ;47:277-284 .
- 49 Oozeer R, Chauvet B, Toy BJ, et al: Definition of prostatic contours using tomodensitometric slices: study of differences among radiotherapists and between examinations. *Cancer Radiother* 1999;3: 333-40.
- 50 Parker CC, Damyantovich A, Haycocks T, et al. Magnetic resonance imaging in the radiation treatment planning of localized prostate cancer using intra-prostatic fiducial markers for computed tomography co-registration. *Radiother Oncol* 2003; 66:217-24.
- 51 Lee YK, Bollet M, Charles-Edwards G: Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone. *Radiother Oncol* 2003;66:203-216.
- 52 Wachter S, Wachter-Gerstner N, Bock T: Interobserver comparison of CT and MRI-based prostate apex definition. Clinical relevance for conformal radiotherapy treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2002;178: 263-268.
- 53 Cazzaniga LF, Marinoni MA, Bossi A: Interphysician variability in defining the planning target volume in the irradiation of prostate and seminal vesicles. *Radiother Oncol* 1998;47:293-296.
- 54 Foppiano F, Fiorino C, Frezza G, et al. The impact of contouring uncertainty on rectal 3D dose-volume data: Results of a dummy run in a multicenter trial (AIROPROS01-02). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57: 573-9.
- 55 Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol*. 2002;64:1-12.
- 56 Huang EH, Pollack A, levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54: 1314-21.
- 57 Rasch C, Remeijer P, Koper PC: Comparison of prostate cancer treatment in two institutions: a quality control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45: 1055-62.
- 58 Fiorino C, Vavassori V, Sanguineti G, et al. Rectum contouring variability in patients treated for prostate cancer: impact on rectum dose-volume histograms and normal tissue complication probability. *Radiother Oncol* 2002;63:249-55.
- 59 M.. R. Stam, e. N. J. Th. Van lin, I. P. Van der vight et al. Bladder filling variation during radiation treatment of prostate cancer: can the use of a bladder ultrasound scanner and bio-feedback optimize bladder filling? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:371-377.
- 60 Meijer GJ, Rasch C, Remeijer P, et al. Three-dimensional analysis of delineation errors, setup errors, and organ motion during radiotherapy of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;55: 1277-87.
- 61 Pickett B, Fisch BM, Weinberg V, Roach M. Dose to the bulb of the penis is associated with the risk of impotence following radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45: 263.
- 62 Roach M, Winter K, Michalsky JM. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: Findings from a prospective, multi-institutional phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1351-56 .
- 63 Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, et al. Dose of radiation received by the bulb of the penis

correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;57:955-959.

- <sup>64</sup> Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.
- <sup>65</sup> Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, et al. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:427-435.
- <sup>66</sup> Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
- <sup>67</sup> Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360:103-6.
- <sup>68</sup> Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, et al. Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:988-993.
- <sup>69</sup> Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a phase III randomized. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:943-55.
- <sup>70</sup> Michalsky JM, Purdy JA, Winter K, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:391-402.





# CÁNCER DE VEJIGA

---

SAMPER OTS, P. M. Hospital Central de la Defensa, Madrid.

CABEZA RODRIGUEZ, M. A. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

VAZQUEZ DE LA TORRE, M. L. Hospital do Meixoeiro, Vigo.

---



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es una enfermedad común que origina una morbilidad y mortalidad importantes y constituye un grave problema de salud pública en España por su alta incidencia y elevada prevalencia según los datos publicados recientemente por el Ministerio de Sanidad y Consumo, España representa el 1º país europeo en cuanto a incidencia y el 2º en cuanto a mortalidad por cáncer de vejiga.<sup>1</sup>

El tratamiento estándar del cáncer de vejiga infiltrante continúa siendo la

cirugía. La radioterapia es la opción de tratamiento curativo del 50% de los pacientes no subsidiarios de intervención o que la rechazan y el único tratamiento conservador del órgano, en la actualidad, formando parte de los programas de tratamiento combinado trimodales que incluyen resección transuretral, radioterapia y quimioterapia con tasas de supervivencia comparables a la cistectomía radical,<sup>2</sup> haciendo que ésta aproximación terapéutica cada vez sea más utilizada.

## TAC DE SIMULACIÓN

La planificación tridimensional de la radioterapia en el cáncer de vejiga ha supuesto un avance muy importante en el control local de la enfermedad.<sup>3,4</sup> Esta técnica utiliza para definir los haces de tratamiento el sistema *beam eye view* (BEW); en base al mejor recubrimiento del volumen blanco, previa definición del mismo y tejidos normales de interés en las imágenes de TAC obtenidas en las mismas condiciones de tratamiento. En varios estudios que comparan simulación con TAC con simulación convencional (2D) con cistogramas, los campos convencionales se tenían que modificar en un 60-85% de los casos, por una cobertura inadecuada del volumen blanco o por infra-

dosificación del tumor.<sup>5,6,7</sup> Además la TAC permite obtener otras informaciones útiles como pueden ser la localización precisa del tumor, que se realiza tras la administración de contraste intravenoso; si existe invasión macroscópica de la grasa perivesical (T3b); o la presencia de invasión de estructuras pélvicas (T4). Las limitaciones de la TAC son que no permite distinguir los T1 de los T2, el edema posresección puede confundirse con el tumor, o la dificultad para identificar los tumores de trigono o intradiverticulares. La resonancia magnética (RMN) puede ser útil para detectar la profundidad de afectación intramuscular y afectación precoz de la grasa perivesical, y puede



ser también utilizada para realizar fusión de imágenes con la TAC.<sup>8</sup> Para realizar la TAC de simulación el paciente acudirá una hora antes con el recto vacío, en ayunas y se le administrará contraste oral, gastrografin al 2%, (aproximadamente 500 ml), algo menos que para una TAC de diagnóstico, para evitar un relleno excesivo de la vejiga en el tiempo de la adquisición de las imágenes. El contraste oral nos facilita la definición de las asas intestinales y permite diferenciarlas de otras estructuras pélvicas como adenopatías o vasos. Antes del inicio de la adquisición de imágenes se pedirá al paciente que vacíe voluntariamente la vejiga, y se insistirá también en que lo haga antes de cada sesión de tratamiento, de modo que el paciente se encuentre más cómodo y el tratamiento diario sea más reproducible. Se colocarán marcas radiopacas en los puntos de referencia o en el isocentro y dos puntos adicionales si se realiza simulación virtual, en los tres ejes con el sistema láser de alineación de la TAC y láseres de la sala del mismo (craneocaudal, transversal y laterales) que nos servirán para posicionar al paciente diariamente.

En algunos casos puede ser necesaria la administración de una pequeña cantidad de contraste intravesical (30-70 ml) con o sin aire (aproximadamente 15-30 ml), pero se debe cuidar que el volumen intravesical resultante sea

similar al que tendrá la vejiga durante el tratamiento, por lo que previamente se medirá el residuo posmiccional que se ha extraído y se administrará una cantidad de contraste similar.

El paciente se coloca en decúbito supino sobre una mesa rígida, con los brazos cruzados sobre el tórax. La inmovilización de la pelvis puede aumentar utilizando accesorios como cunas alfa o triángulos por debajo de las rodillas, a criterio de cada centro, pero teniendo en cuenta que la principal fuente de inexactitudes en el cáncer de vejiga se debe al movimiento interno de los órganos, como el recto y la propia vejiga, más que a errores de posicionamiento.

A continuación se administrará contraste intravenoso, 100 ml de 300-350 mg/ml de concentración, que se infundirán a un flujo de 2-3 ml por segundo en un tiempo de 60-80 segundos. Este contraste por una parte nos permite identificar estructuras vasculares, diferenciándolas de adenopatías, y realzar el tumor vesical.

Se empleará el protocolo de adquisición de abdomen-pelvis y se efectuarán cortes de  $\leq 5$  mm de grosor con un intervalo de igual magnitud. Los límites del estudio comprenden entre L5-S1, opcionalmente desde T11-T12 (en caso de querer evaluar los HDV de intestino delgado) hasta 2 cm por debajo del suelo de la pelvis, incluyendo además de toda

la vejiga y el tumor vesical, la uretra, todo o gran parte del intestino delgado, el recto y las áreas de drenaje linfático regionales. El número de cortes que se obtienen oscilan entre 56-72 y el tiempo de la adquisición es de  $< 5$  minutos con el modo espiral, la TAC debe realizarse  $\leq 30$  minutos desde que el paciente haya orinado.<sup>9</sup>

En muchos protocolos actuales, en la fase final se utilizan campos de tratamiento altamente conformados sobre el tumor con un margen.<sup>10</sup> Si el paciente se trata con la vejiga vacía esto puede

ser difícil de conseguir, por tanto, en algunos casos será necesario hacer una segunda adquisición de imágenes de TAC con la vejiga llena, para intentar definir mejor el tumor, teniendo en cuenta que el mismo volumen se tiene que reproducir durante el tratamiento. Esto se puede conseguir estandarizando el volumen durante el tratamiento a unos 100-150 ml<sup>11</sup> o bien mediante utilización de catéter vesical con globo, aunque con este procedimiento existe riesgo de espasmos vesicales,<sup>12</sup> o dando al paciente instrucciones de una ingesta líquida estricta.<sup>13</sup>

## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO Y ÓRGANOS DE RIESGO

### 1. VOLÚMENES BLANCO

---

En la irradiación del cáncer de vejiga el **GTV** es el tumor vesical. Para la planificación del tratamiento es necesario un conocimiento adecuado de la localización del tumor por el informe de la cistoscopia, parte quirúrgico e informe histológico.<sup>10</sup>

La identificación del **CTV** en el tratamiento del cáncer de vejiga invasivo plantea varias dudas:

1. ¿Hay que irradiar los ganglios linfáticos pélvicos?.
2. ¿Toda la vejiga debe recibir la dosis total?.

La técnica mas comúnmente utilizada en radioterapia (RT) del cáncer de vejiga es la irradiación del órgano completo con un margen de 2-3 cm a dosis total de 60-66 Gy en 30 a 33 sesiones o 52,5-55 Gy en 20 sesiones. La irradiación de todo el órgano a dosis mayores implica un deterioro de la función vesical como consecuencia de la fibrosis radioinducida.<sup>14</sup> Existen grandes diferencias en volúmenes de tratamiento entre centros.<sup>15</sup> Algunos centros realizan tratamiento en una primera fase a la pelvis incluyendo los ganglios pélvicos a dosis de 40-50 Gy



con fraccionamiento convencional y una sobredosificación de 20 Gy posterior sobre toda la vejiga o el tumor solo. Otros centros tratan exclusivamente la vejiga a dosis totales o parciales con una posterior sobreimpresión del tumor e incluso otros<sup>16</sup> han evaluado el tratamiento a dosis total al tumor con margen, en tumores solitarios, con una incidencia de fracaso de un 7% en la vejiga no irradiada. No hay ningún estudio aleatorio que compare estas alternativas terapéuticas. Ante la ausencia de clara indicación para la irradiación de los ganglios pélvicos, el volumen de tratamiento estándar incluye la vejiga y el tumor con márgenes y en tumores unifocales en las últimas sesiones incluyendo sólo el tumor,<sup>17</sup> lo cual disminuye el volumen de intestino delgado y recto expuesto a alta dosis y la dosis total a la vejiga no afectada con la consiguiente reducción de toxicidad.

El término de radioterapia conformada se refiere a técnicas que conforman el volumen de alta dosis al volumen tumoral, evitando tanto como es posible irradiar los tejidos normales adyacentes. Por tanto reduce los efectos secundarios, sin embargo la precisión y márgenes de tratamiento se vuelven particularmente importantes para evitar fracasos marginales.

La inclusión en el CTV de los **ganglios linfáticos pélvicos** implica una

mayor toxicidad intestinal y la creciente asociación de quimioterapia a la radioterapia podría ser adecuada para tratar enfermedad microscópica en los ganglios linfáticos evitando la necesidad de irradiación ganglionar electiva. Además el efecto de la irradiación ganglionar en la supervivencia no ha sido analizada en ensayos aleatorios<sup>17</sup> y en caso de incluirlos probablemente la dosis administrada habitualmente sería inadecuada para conseguir el control de la enfermedad. Por lo tanto, el protocolo en aumento es tratar la vejiga completa y el componente tumoral extravesical en una única fase de tratamiento.<sup>10</sup>

Para la evaluación clínica de la afectación ganglionar utilizamos comúnmente la TAC y la RMN. Diversos estudios han analizado la fiabilidad de dichas pruebas llegando a la conclusión de que la sensibilidad para detectar metástasis ganglionares pélvicas con estas técnicas es del 50% respecto a la linfadenectomía, con una especificidad del 90%. La sensibilidad de la linfografía es sólo del 64%. La PET-FDG tiene una sensibilidad mayor del 80-90% y una especificidad del 90-100%.<sup>18</sup>

En caso de irradiación ganglionar electiva debemos incluir en el CTV: ganglios paravesicales, ilíacos internos, externos y comunes y ganglios presacros anteriores a S1-S2 con margen de 1 cm para expandir el **PTV ganglionar**.<sup>19</sup>

En caso de tratar **exclusivamente la**



**vejiga**, el CTV puede incluir ésta y la extensión extravesical tumoral durante toda la fase de tratamiento, indicado en tumores multifocales o únicos de  $\geq 5$  cm. En los tumores unifocales de  $< 5$  cm incluiríamos una segunda fase de sobredosificación exclusivamente del tumor con margen.

Últimamente se ha despertado el interés por **tratamientos parciales de la vejiga** que se basa en el conocimiento de que la tolerancia a la radioterapia de la vejiga depende del volumen irradiado: 65 Gy para toda la vejiga y 80 Gy para 2/3 de vejiga,<sup>20</sup> irradiar volúmenes más pequeños podría permitir la escalada de dosis y mejorar el control local. Un incremento en la dosis de 10 Gy puede aumentar la probabilidad de control local en 1,44-1,47 aunque no hay estudios aleatorios que lo confirmen.<sup>21</sup>

El tamaño del margen es un compromiso entre la probabilidad de cubrir el

tumor en cada sesión y la posibilidad de evitar tejidos normales localizados próximos al tumor. Este equilibrio es particularmente importante en el cáncer de vejiga, donde son comunes grandes desplazamientos. El fin del margen aplicado al CTV para generar el PTV, es compensar las incertidumbres geométricas. ICRU 62 recomienda subdividir el margen de tratamiento en margen interno (IM) que tendría en cuenta las incertidumbres generadas por el contorno del GTV/CTV y variaciones en el tamaño, forma y posición del órgano y margen de configuración (SM) que trataría de las incertidumbres en la posición del paciente y alineación del haz isocentro. Es necesario conocer la magnitud de estas incertidumbres para el cálculo de estos márgenes, la información existente para el cáncer de vejiga es relativamente escasa, dado el pequeño número de estudios que la han investigado.

## Errores de contorno

El contorno del GTV es el primer paso en el proceso de planificación del tratamiento RT, para su realización es necesario interpretar con la máxima precisión las imágenes disponibles junto con toda la información clínica relevante (cistoscopia, informe anatomopatológico, estudios de imagen pre-RTU). Los errores introducidos por variaciones en el contorno de la vejiga durante

el proceso de planificación han sido evaluados por dos autores. Logue y col.<sup>22</sup> analizaron la variabilidad interobservador que fue significativa cuando ocho oncólogos radioterápicos y tres radiólogos contornearon el GTV en 4 pacientes (2/2). Los volúmenes contorneados tenían un factor de variación máximo de 1,39 cm cuando toda la vejiga era contorneada y 3,74 cm cuando

fue contorneado sólo el tumor. La variación media del isocentro del volumen contorneado fue de 4,6 mm, con un máximo de 24,1 mm. Meijer y col.<sup>23</sup> también estudiaron los errores de contorneo de la vejiga en 10 pacientes, entre siete oncólogos radioterápicos observando una buena reproducibilidad del volumen, variaciones de sólo 11,8 cc, sin embargo en el 50% de los pacientes se observaron grandes discre-

pancias en el contorneo en el área de transición entre la vejiga y la próstata (2,5 mm con una DS de 1,5-3 mm) y mínima a nivel de las paredes laterales de la vejiga. Estos datos ponen de manifiesto que la variabilidad en el contorneo puede ser una fuente importante de errores, para reducirlos es importante conocer la anatomía radiológica de la zona y aplicar normas claras de contorneo de los volúmenes de interés.

### Movimiento del órgano

---

Los movimientos de la vejiga tienen dos componentes básicos, los desplazamientos y los cambios de volumen, al tratarse de un órgano hueco y móvil y ambos cambios pueden ocurrir simultáneamente. Es necesario conocer la magnitud y naturaleza de los mismos. Varios autores han estudiado estos movimientos, generalmente en pacientes planificados y tratados con vejiga vacía, demostrando que unos márgenes isotrópicos pueden ser inadecuados. Turner y col.<sup>7</sup> realizaron una TAC semanal durante el tratamiento RT a 30 pacientes y estudiaron el movimiento utilizando un corte en mitad de la vejiga, y objetivaron movimientos > 1,5 cm en una o más de las paredes en el 60% de los pacientes estudiados y estos movimientos supusieron una reducción del margen en el 33% de los mismos, el

máximo desplazamiento observado fue de 2,7 cm. No identificaron ningún modelo de desplazamiento, los movimientos en dirección cráneo-caudal no fueron investigados. En 7 de 9 pacientes con una variación en el diámetro antero-posterior del recto de  $\geq 2$  cm mostraban movimientos significativos de las paredes vesicales y en concreto los cambios en la pared posterior se asociaban en 5 de 8 pacientes (63%) a cambios en el diámetro rectal  $\geq 2$  cm. Mirabell y col.<sup>12</sup> estudiaron el desplazamiento de la vejiga en 3 pacientes en relación con los cambios de volumen. Introducían 170 cm<sup>3</sup> de contraste en la vejiga y medían los desplazamientos tras retirar 100 cm<sup>3</sup>. Observaron un desplazamiento máximo de 1,5 cm en el eje cráneo-caudal. En un intento de reducir variaciones en la forma y posición de la vejiga,



investigaron el uso de una sonda vesical con un balón, que era llenado con 80 cm<sup>3</sup> de suero, en 8 pacientes durante la fase de sobredosificación en las dos últimas semanas de tratamiento. Los desplazamientos del balón se medían mediante fotografías ortogonales semanales. Observaron un desplazamiento medio de 5 mm, además era mal tolerado por los pacientes al producirles espasmos a todos ellos y fue considerado como una forma no satisfactoria de inmovilización. Pos y col.<sup>24</sup> evaluaron la variabilidad especial del tumor y su relación con el PTV en base a una TAC semanal en 17 pacientes tratados con la vejiga llena. El tumor no estaba incluido dentro del PTV, al menos en una TAC, en el 65% de los pacientes aplicando un margen de 1,5 a 2 cm. Durante el tratamiento radioterápico observaron una progresiva reducción del volumen vesical y del volumen rectal que se correlacionó estrechamente con la incidencia de tumor fuera del PTV. Con respecto a la localización del tumor, los tumores de pared superior quedaron fuera del PTV en el 54% comparado con un 29% en tumores localizados en la pared inferior, en el análisis de los HDV el 71% de los pacientes recibieron al menos el 95% de la dosis prescrita en el GTV en todos las TAC semanales. Meijer y col.<sup>23</sup> detectaron desplazamientos con una DS de 8 mm para un paciente y 4

mm en todo el grupo entero, este desplazamiento afectaba fundamentalmente a las paredes superior y posterior de la vejiga. Muren y col.<sup>9</sup> estudiaron el movimiento del órgano en 20 pacientes mediante una TAC semanal durante el curso de la RT previo al vaciado de la vejiga (en la TAC de simulación utilizaron 70 cm<sup>3</sup> de contraste). La vejiga se situó fuera del volumen planificado en el 89% de las TAC repetidos, a pesar de que en el 85% de las TAC el volumen vesical fue inferior al de planificación. Los desplazamientos mayores ocurrieron en las paredes superior, anterior, posterior e izquierda estando comprendidos entre 2,9 a 3,6 cm y el 40% de los pacientes tenían desplazamientos superiores a 1,5 cm, en 4 pacientes éste desplazamiento ocurrió en la pared superior y en el resto en dos o más paredes simultáneamente, seguida en frecuencia por la pared anterior. En 5 de 8 pacientes estos desplazamientos estuvieron en relación con un aumento de volumen respecto a la TAC de simulación y en 2 por desplazamiento de la vejiga por asas intestinales. En 3 de 8 pacientes el desplazamiento ocurrió en la pared de asiento del tumor. En base a estas observaciones para incluir los movimientos del órgano y delimitar el ITV proponen utilizar unos márgenes anisotrópicos de 10 mm inferior, 20 mm superior, 11 mm izquierda, 8 mm derecha, 20



mm anterior y 14 mm en dirección posterior. Fodkal y col.<sup>11</sup> estudiaron en 15 pacientes la movilidad de las paredes de la vejiga después de introducir una cantidad controlada de 200 ml de suero salino en la vejiga y 120 cm<sup>3</sup> de aire en recto en distintas combinaciones y una TAC a mitad de tratamiento, objetivaron una tendencia al desplazamiento de la vejiga en todas las direcciones debido a cambios en el volumen de llenado de la vejiga y recto, los cambios inducidos por el llenado rectal tenían menor impacto en estos movimientos que el llenado vesical. El rango de movimiento a pesar de llenados estandarizados fue grande poniendo de manifiesto que los movimientos de ésta son impredecibles a los cambios de repleción, no

obstante los más pronunciados ocurrieron en dirección superior y anterior. Un margen de 2 cm después de 20 sesiones resultaba adecuado para el 85% de los pacientes, observaron movimientos máximos de 2,5 cm por lo que proponen IM anisotropo para cubrir el 92% de los movimientos de la vejiga caudal de 5 mm, craneal de 10 mm, lateral izquierdo y derecho de 9 mm, anterior de 8 mm, posterior de 7 mm y un vector de 45° de 16 mm. Harris y col.<sup>25</sup> aplicando un margen de 1-2 cm encontraron desplazamientos de la vejiga fuera del PTV en el 20% de los pacientes. Sur y col.<sup>26</sup> aplicando un margen de 1-2 cm, observaron desplazamientos de la vejiga fuera del PTV en el 13% de los pacientes.

### Errores de posicionamiento

Meijer y col.<sup>23</sup> analizaron las imágenes portales de un grupo de 317 pacientes con cáncer de próstata y vejiga y observaron unos errores sistemáticos en torno a 3 mm en todas las direcciones, los cuales pudieron ser reducidos a la mitad con la utilización de un protocolo de corrección automático. Los errores aleatorios fueron inferiores a los sistemáticos no corregidos al tener su origen sólo en la unidad de tratamiento (1,8-2,2 mm). Muren y col.<sup>9</sup> evaluaron las desviaciones globales en la colocación del paciente y alineación del haz

durante la fase de tratamiento objetivando desplazamientos tan amplios como de 15, 11 y 12 mm en dirección craneocaudal, lateral y anteroposterior, el componente de movimientos aleatorios era de 2,5 mm similar al publicado en otros estudios.<sup>23</sup> El componente sistemático fue más amplio. Utilizaron la formula de van Herk<sup>27</sup> y obtuvieron una aproximación de los márgenes de posición requeridos siendo estos de 6, 3, 2, 3, 3 y 4 mm en el límite inferior, superior, izquierdo, derecho, anterior y posterior respectivamente.

## Recomendaciones para los márgenes de tratamiento

En base a estos estudios, podemos hacer algunas observaciones; 1) el movimiento del órgano es el origen del error dominante en la planificación y administración del tratamiento radioterápico; 2) la magnitud de las incertidumbres en el contorno del CTV, movimiento del órgano y colocación son diferentes en distintas regiones de la vejiga lo que sugiere la necesidad de utilizar márgenes anisótropos; 3) aunque el margen pudiera ser reducido, una reducción global menor a 10 mm parece improbable.

El estudio de Meijer y col.<sup>23</sup> fue llevado a cabo prospectivamente para cuantificar todos los errores encontrados durante la planificación y administración de la RT. Recomiendan márgenes anisótropos, éstos márgenes pueden ser reducidos con protocolos activos de corrección de errores de posición (entre paréntesis) y son cranealmente 20 mm (20), caudalmente 12 mm (10), lateral y anteriormente 10 mm (7) y posteriormente 14 (13) mm. Igualmente Muren y col.<sup>9</sup> prospectivamente estimaron un margen IM de 10, 20, 11, 8, 20, 14 mm inferior, superior, lateral izquierdo, lateral derecho, anterior y pos-

terior, simultáneamente para incluir los desplazamientos hacia fuera del CTV en el 84% de los pacientes; sin tener en cuenta las incertidumbres por contorno, que los autores consideran de bajo impacto por la facilidad relativa de contornear la vejiga, y la amplitud de movimiento del órgano. Para obtener los márgenes totales es necesario sumar los márgenes SM de 2-6 mm. Los márgenes a añadir al CTV para obtener el PTV son de 16 mm inferiormente, 23 mm superiormente, 13 mm lateral izquierdo, 11 mm lateral derecho, 23 mm anteriormente y 18 mm posteriormente. Fodkal y col.<sup>11</sup> calcularon los márgenes IM por movimiento de la vejiga para englobar el 92% de los movimientos en cada dirección, sugieren márgenes anisótropos entre 5 y 10 mm en todas las direcciones a excepción del vector de 45° anterosuperior que debe ser 16 mm. Grahan y col.<sup>28</sup> recomiendan unos márgenes para el PTV posteroanterior de 15,9 mm, derecha-izquierda de 13,6 mm, superior de 29,8 mm e inferior de 13,8 mm. Estas recomendaciones se esquematizan en la Tabla I.

**Tabla 1: Recomendaciones de los márgenes en el cáncer de vejiga (en mm).**

	craneal	caudal	L Izdo.	L Dcho.	Anterior	Posterior
Meijer (sin/con) <sup>23</sup>	20/20	12/10	10/7	10/7	10/7	14/13
Muren (IM+SM) <sup>9</sup>	23 (20+3)	16 (10+6)	13 (11+2)	11 (8+3)	23 (20+3)	18 (14+4)
Fodkal (IM) <sup>11</sup>	10	5	9	9	8	7
Grahan <sup>28</sup>	29,8	13,8	13,6	13,6	15,9	15,9



Basados en los datos actuales parece razonable recomendar un margen de 20 cm (25 cm en tumores localizados en pared superior) en la zona craneal de la vejiga y quizás también en la pared anterior, mientras que en el resto de las paredes puede ser de 15 cm cuando el tratamiento se presume se efectuará con la vejiga vacía.

Obviamente las instrucciones dadas al paciente respecto a la ingesta de líquidos así como el estado de repleción controlado o vaciado, la adherencia del paciente al protocolo y sondaje de la vejiga con utilización de contraste intravesical en la fase de planificación de tratamiento pueden tener influencia en los desplazamientos y márgenes requeridos.

### Reproducibilidad del volumen vesical

---

Los desplazamientos del volumen de interés están estrechamente relacionados con cambios en el volumen de la vejiga. Turner y col.<sup>7</sup> publicaron variaciones de volumen en las cuatro TAC repetidas respecto a la de simulación de un 7-55% de su área, con una tendencia a disminuir en el transcurso del tratamiento, aunque se vieron expansiones y contracciones aleatorias en el curso del mismo. Pos y col.<sup>21</sup> en su estudio con vejiga llena detectaron considerables variaciones y no predecibles en el curso del tratamiento con un rango medio de variación de un 84% a un 129%, aunque la tendencia era a disminuir, el volumen medio antes de tratamiento fue de 206 cm<sup>3</sup>. Para Meijer y col.<sup>23</sup> el volumen medio en la TAC de simulación fue de 130 cm<sup>3</sup> (rango 71-252 cm<sup>3</sup>) lo que pone de manifiesto la amplitud en el

tamaño y capacidad de vaciar la vejiga entre diferentes pacientes, la reproducibilidad del volumen fue aceptable durante el tratamiento, excepto para un paciente, la variación intrapaciente excluido éste fue de 14 cm<sup>3</sup> (1DS). Para Muren y col.<sup>9</sup> el volumen medio en la TAC de planificación fue de 206 cm<sup>3</sup> y el volumen medio en las sucesivas TAC fue de 143 cm<sup>3</sup>, pero en un 15% de las TAC observaron un aumento del volumen y esto ocurría en 8 pacientes (40%) y en 4 de ellos en dos o más TAC. Fodkal y col.<sup>11</sup> midieron el residuo posmiccional medio que fue de 63 cm<sup>3</sup> (rango 10-200 cm<sup>3</sup>). El volumen medio en la TAC de simulación fue de 135 cm<sup>3</sup> con un aumento del mismo en el 54% de los pacientes en la TAC a mitad de tratamiento con un volumen medio de 140 cm<sup>3</sup>.

### Correlación de incertidumbres geométricas e HDVs

---

En el estudio de Pos y col.<sup>24</sup> a pesar de ser inadecuados los márgenes utilizados en el 65% de los pacientes, com-

prueban que para la mayoría de los pacientes (81%) no tenía un impacto en la dosis total recibida ( $\geq 95\%$ ), aun-



que los errores en el tratamiento no fueron evaluados. Fodkal y col.<sup>11</sup> con un margen de 2 cm, sin considerar tampoco las incertidumbres de posiciona-

miento, comprueban que todos los pacientes recibieron al menos el 95% de la dosis, independientemente del volumen rectal.

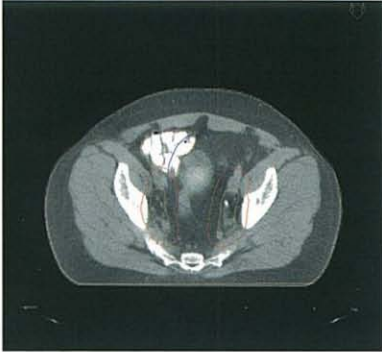


Figura 1



Figura 2



Figura 3

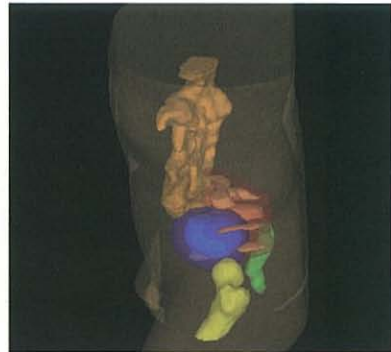


Figura 4

*Fig 1.- Delimitación de volúmenes blanco y órganos críticos en el cáncer de vejiga (GTV: azul claro, PTV: azul oscuro, CTV: naranja y PTV ganglionar: rojo, recto: verde, femur: amarillo, intestino delgado: naranja). 1) corte axial, 2) corte coronal, 3) corte sagital y 4) reconstrucción 3D.*

## 2. ÓRGANOS DE RIESGO

El **intestino delgado** es el órgano de riesgo más importante en la irradiación del cáncer de vejiga, un órgano particularmente complicado de estudiar debido a su anatomía, volumen y gran movilidad. Diferentes asas pueden que-

dar incluidas dentro del PTV, en diferentes sesiones. Durante el tratamiento radioterápico se observan variaciones del volumen intestinal que se correlacionan inversamente con la variación del volumen vesical.<sup>9</sup>

El **recto** debe ser definido desde el margen anal a la flexura rectosigmoidea, ya que existen discordancias sobre su definición como órgano sólido o pared sin contenido. Durante el tratamiento radioterápico pueden pro-

ducirse modificaciones en el volumen rectal sobre todo en dirección lateral y anteroposterior. La utilización de márgenes y delimitación del PRV permanecen, en el momento actual, en investigación.<sup>29,30</sup>

## CONCLUSIONES

1. Hoy día la piedra angular en la planificación del cáncer de vejiga lo constituye una TAC de simulación con contraste IV, cortes  $\leq 5$  mm de igual grosor, que permite una mejor visualización de los volúmenes de interés, con adecuado sistema de inmovilización.
2. Para evitar errores sistemáticos en la fase de planificación no debe realizarse sondaje ni introducción de contraste en la vejiga, la TAC de simulación debe realizarse en los 30 minutos después de vaciar la vejiga.
3. Si queremos evaluar HDV de intestino delgado, es imprescindible contornearlo completamente para ello es necesario realizar la TAC de simulación desde T11-T12, con la administración 1 hora antes de contraste oral.
4. El recto se define desde la flexura rectosigmoidea al margen anal. La TAC de simulación debe realizarse con el recto vacío.
5. Deben contornearse las cabezas femorales.
6. Definición de volúmenes:

GTV: tumor vesical único con extensión extravesical.

CTV: tumor vesical y vejiga en su totalidad.

CTV ganglionar: ganglios linfáticos paravesicales, iliacos internos, externos y comunes y ganglios presacros.

PTV: GTV/CTV con márgenes de 2 mm en dirección craneal (en tumores de cara superior ampliar el margen a 2,5 mm) y anterior y 1,5 mm en el resto de las direcciones.

PTV ganglionar: CTV ganglionar y 1 mm de margen.

7. Es fundamental disponer de un protocolo de verificación y corrección de errores de posicionamiento (consideramos oportuno corregir con desviaciones superiores a 4 mm en cualquier dirección) durante la fase de realización del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> La Situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Madrid 2005.
- <sup>2</sup> RÓDEL C, WEISS C, SAUER R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder Cancer: The European perspective. *Semin Radiat Oncol*. 2004; 15:28-35.
- <sup>3</sup> BORGAONKAR S, JAIN A, BOLLINA P et al: Radical Radiotherapy and salvage cystectomy as the primary management of transitional cell carcinoma of the bladder. Results following the introduction of a CT planning technique. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002; 14(2): 139-140.
- <sup>4</sup> MUREN LP, SMAALAND R, DAHL O: Conformal Radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiotherapy Oncology* 2004; 73: 387-398.
- <sup>5</sup> ROTHWELL RI, ASH DV, JONES WG: Radiation treatment planning for bladder cancer: a comparison of cystogram localisation with computed tomography. *Clin Radiol* 1983; 34(1): 103-111.
- <sup>6</sup> LARSE LE, ENGELHOLM SA: The value of three-dimensional radiotherapy planning in advanced carcinoma of the urinary bladder based on computed tomography. *Acta Oncol* 1994; 33(6): 655-659.
- <sup>7</sup> TURNER SL, SWINDELL R, BOWL N: Bladder movement during radiation therapy for bladder cancer: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 39(2): 355-360.
- <sup>8</sup> CAREY B: Bladder Cancer. Optimum imaging for GTV. ESTRO Teaching Course on Imaging for Target Volume determination in Radiotherapy, York 1999.
- <sup>9</sup> MUREN LP, SMAALAND R, DAHL O: Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiotherapy Oncology* 2003; 69: 291-304.
- <sup>10</sup> MCBAIN, C.A.; LOGUE, P.P: Radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: treatment planning and delivery in the 21st century. *Semin Radiat Oncol*. 2005; 15 (1): 42-48
- <sup>11</sup> FOKDAL L, HONORE H, HOYER M, et al. Impact of changes in bladder and rectal filling volume on organ motion and dose distribution of the bladder in radiotherapy for urinary bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:436-44.
- <sup>12</sup> MIRALBELL R, NOUET P, ROUZAUD M, et al. Radiotherapy of bladder cancer: Relevance of bladder volume changes in planning boost treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41: 741-746.
- <sup>13</sup> POS, F.J.; HART, G.; SCHNEIDER, C.; SMINIA, P.: Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: what dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; in press.
- <sup>14</sup> MARKS LB, CARROLL PR, DUGAN TC, et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1257-1280.
- <sup>15</sup> GOSPODAROWICZ MK, QUILTY PM, SCALLIET P, et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer. *Int J Urol* 1995;2:41-48.
- <sup>16</sup> COWAN RA, MCBAIN CA, RYDER WDJ, et al. *Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with*



- dose-escalated partial bladder radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:197–207.
- <sup>17</sup> SENGELOV L, VON DER MAASE H. *Radiotherapy in bladder cancer*. Radiother Oncol 1999;52:1–14.
- <sup>18</sup> MILOSEVIC, M.; GOSPODAROWICZ, M.; JEWETT, M.; et al: *Intensity-modulated radiation therapy for lymph node metastases in bladder cancer*. En: GRÉGOIRE, V.; SCALLIET, P. and ANG, K.K.: *Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy*. Ed. Springer-Verlag, Germany 2004.
- <sup>19</sup> SHIH, H.A. ; HARISINGHANI, M.; ZIETMAN, A.L.; et al.: *Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:1262–1269.
- <sup>20</sup> EMAMI, B.; LYMAN, J.; BROWN, A.; et al.: *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21: 109–122.
- <sup>21</sup> POS, F.J.; HART, G.; SCHNEIDER, C.; SMINIA, P.: *Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: what dose and fractionation schedule to choose?* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64:1168–1173
- <sup>22</sup> LOGUE JP, SHARROCK CL, COWAN RA, et al. *Clinical variability of target volume description in conformal radiotherapy planning*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:929–931.
- <sup>23</sup> MEIJER GJ, RASCH C, REMEIJER P, et al. *Three-dimensional analysis of delineation errors, setup errors, and organ motion during radiotherapy of bladder cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:1277–1287.
- <sup>24</sup> POS FJ, KOEDOODER K, HULSHOF MC, et al. *Influence of bladder and rectal volume on spatial variability of a bladder tumor during radical radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:835–841.
- <sup>25</sup> HARRIS, S.J.; BUCHANAN, R.B.: *An audit and evaluation of bladder movements during radical radiotherapy*. Clin Oncol, 1998; 10: 262–264.
- <sup>26</sup> SUR, R.K.; CLINKARD, J.; JONES, W.G.; et al.: *Changes in target volume during radiotherapy treatment of invasive bladder carcinoma*. Clin Oncol.1993; 5: 30–33.
- <sup>27</sup> VAN HERK M, REMEIJER P, RASCH C, et al. *The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1121–1135.
- <sup>28</sup> GRAHAM, J.; GEE, A.; HILTON, S.; et al.: *Geometric uncertainties in radiotherapy of the prostate and bladder, in geometric uncertainties in radiotherapy*. London, British Institute of Radiology, 2003.
- <sup>29</sup> MCKENZIE, A.; VAN HERK, M.; MINJNHEER, B.: *Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy*. Radiother Oncol, 2002; 62: 299–307.
- <sup>30</sup> MUREN, L.P.; EKEROLD, R.; KVINNSLAND, Y.; et al.: *On the use of margins for geometrical uncertainties around the rectum in radiotherapy planning*. Radiother Oncol, 2004; 70: 11–19



# CÁNCER COLORRECTAL

---

PÉREZ ESCUTIA, M.A. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

RUIZ PEREZ DE VILLAR, M.J. Hospital La Paz, Madrid.

CORONA SÁNCHEZ, J.A. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

CABALLERO GUERRA, P. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

LOPEZ SANCHEZ, A. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

---





## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es un problema importante de salud. En España, es en la actualidad el tumor más frecuente en términos absolutos con 25.000 casos anuales, y el que ha experimentado un mayor incremento. En los países desarrollados es la segunda causa de mortalidad por cáncer, con más de 11.000 defunciones anuales.<sup>1</sup> La supervivencia media en nuestro país es ligeramente inferior a los países del entorno, se estima en un 72,8% al año del diagnóstico y alrededor del 50% a los 5 años.

Aproximadamente el 50% de los tumores se localizan en el recto y el otro 50% se distribuyen de forma desigual por las diferentes regiones del intestino grueso, así alrededor del 20% asientan en el sigma, el 15% en el ciego, el 10% en colon descendente y el 5% restante se desarrollan a lo largo del colon ascendente, ángulo hepático, colon transverso y ángulo esplénico. La mayoría de los tumores son adenocarcinomas. Este trabajo se refiere exclusivamente a este tipo histológico.

## TUMORES DE COLON PROXIMAL

---

Se consideran tumores proximales los situados por encima de la reflexión peritoneal.

Desde el punto de vista terapéutico, la cirugía es el procedimiento estándar radical. El tratamiento adyuvante con radioterapia (RT) para los estadios localmente avanzados y con alto riesgo de recidiva local es controvertido desde hace tiempo y existen pocos datos bibliográficos. El riesgo de recidiva es más elevado para los tumores retroperitoneales de colon que afectan a la pared posterior.

A partir de estudios no aleatorios, lo que aconsejan en la actualidad institu-

ciones de prestigio es considerar la radioterapia postoperatoria en pacientes con tumores T4 y pacientes seleccionados con T3 N1-N2 con buen estado general, administrando la dosis total de 45 Gy y una sobreimpresión hasta llegar a 50,4 Gy. El campo de tratamiento debe ser locorregional (el lecho tumoral con margen), ya que la irradiación abdominal total -investigada por algunos grupos de trabajo- se asocia a mayor toxicidad con eficacia similar. La asociación con quimioterapia (QT) concomitante -basada en 5-fluouracilo- también debe ser considerada, porque aumenta la supervivencia.<sup>2,3</sup>

### TUMORES RECTALES

---

Desde el punto de vista anatómico el recto comienza a la altura de la S3 y se continúa hasta el canal anal. Mide 15 cm de longitud.

El objetivo del tratamiento debe ser la curación de la enfermedad manteniendo, siempre que sea posible, la continuidad intestinal, la funcionalidad de los esfínteres -anal y urinario- y la función sexual. Es básico alcanzar al menos el control local de la enfermedad para que el paciente conserve buena calidad de vida. La cirugía es el tratamiento fundamental, siendo la técnica de elección actual la extirpación tumoral completa y la exéresis mesorrectal total. Dicha exéresis ha reducido las recidivas locales del 30-40% al 5-15%, lo cual es muy importante, al ser la principal causa de fracaso terapéutico y de sufrimiento. La RT y la QT se han utilizado para aumentar el control local y la supervivencia y han aplicado varias pautas tanto de RT como de QT. En 1990 se llegó al consenso de administrar RT externa postoperatoria (45-50,4 Gy) y QT a los pacientes con estadios B y C de Dukes.<sup>4</sup> La mayor ventaja de la RT postoperatoria es que sólo se irradian pacientes con alto riesgo de recidiva local, valorado a partir de las características anatomopatológicas de la pieza quirúrgica.<sup>5</sup>

Posteriormente la RT preoperatoria o la radioquimioterapia neoadyuvantes han ido ofreciendo mejores resultados y menor toxicidad.<sup>6-8</sup> Las ventajas de la RT preoperatoria frente a la postoperatoria son: aumentar la probabilidad de resección con márgenes negativos, hacer resecables tumores que inicialmente no lo son, permitir preservar el esfínter anal en tumores de localización baja, reducir el riesgo de diseminación durante el acto quirúrgico, evitar la irradiación de células hipóxicas (rادیورresistentes) que pueden estar presentes en el lecho quirúrgico postoperatorio y reducir la toxicidad especialmente en el intestino delgado (principal órgano crítico).<sup>9</sup>

A pesar de estar aceptada la práctica de la RT preoperatoria, en la actualidad no existe un acuerdo internacional renovado que facilite la toma de decisiones y la homogeneidad terapéutica según los distintos estadios. En un intento de aproximación a un consenso, en 2004 se celebró en Italia una conferencia con el apoyo de las principales sociedades europeas en la que a través de un cuestionario (con 159 preguntas) divulgado previamente entre “expertos”, “centros” y “participantes a la conferencia (oncólogos radioterápicos, oncólogos médicos y cirujanos)” trataron de conocer qué grado de coincidencia o de controversia existía sobre los



principales temas, tales como: 1) técnicas diagnósticas y estadificación, 2) RT preoperatoria, 3) RT preoperatoria, respuesta patológica completa y preservación del esfínter anal, 4) tratamiento postoperatorio y 5) tratamiento de la enfermedad metastásica.<sup>10</sup>

La decisión terapéutica para cada paciente debe ofrecer las máximas garantías de control local y supervivencia total, pero ha de valorarse también la toxicidad que provocan las terapias aplicadas. En este sentido el grupo de trabajo de la EORTC (Report 22921) ha publicado los resultados del ensayo aleatorio entre QT-RT concurrente preoperatoria frente a la RT preoperatoria, en el que evalúa la toxicidad aguda, entre otros parámetros.<sup>11</sup> Cualquier tipo

de toxicidad con grado >2 fue superior en el grupo de tratamiento combinado preoperatorio (54,3% frente a 37,7%). La diarrea fue el efecto diferencial principal, fundamentalmente debida a la irradiación del intestino delgado y al efecto aditivo de la QT (basada en 5-fluouracilo).

La planificación radioterápica siempre debe ser esmerada para reducir la toxicidad y porque además es una de las vías que permitirá aumentar la dosis total en la región mesorrectal -con técnicas de irradiación más modernas (IMRT y sus variedades)- especialmente en pacientes con alto riesgo de fracaso local.

A continuación se presentan las características actuales de la planificación radioterápica de los tumores de recto.

## **TAC DE SIMULACIÓN**

### **1. INMOVILIZACIÓN DEL PACIENTE EN LA POSICIÓN DE TRATAMIENTO Y TOMA DE DATOS DE REFERENCIA**

---

La preparación del paciente para la realización de la TAC de simulación y posteriormente para el tratamiento radioterápico irá dirigida a conseguir tres objetivos fundamentales: en primer lugar una buena inmovilización del paciente, con la que se sienta cómodo, asegurando la correcta reproducibilidad del tratamiento RT. En segundo lugar se llevarán a cabo una serie de

medidas que contribuyan al desplazamiento del intestino delgado fuera del campo de tratamiento, para disminuir el volumen del mismo irradiado, y por lo tanto disminuir la toxicidad del tratamiento. Por último se intentará que las condiciones de los órganos incluidos en el área de tratamiento, se puedan reproducir lo más fielmente posible a lo largo de todas las sesiones, evitando



así en lo posible los errores sistemáticos debidos a los movimientos y variaciones en el tamaño de los órganos internos.

En la exploración inicial se describirá y registrará detalladamente la extensión del tumor rectal, la distancia al esfínter anal y la profundidad de invasión (es de utilidad la resonancia magnética con antena específica y la ecografía endorrectal). Por parte del servicio de endoscopias se colocarán marcas radiopacas en los límites inferior y superior del tumor.<sup>12</sup>

Se colocará una marca metálica sobre el esfínter anal en caso de resección anterior baja (RAB) y en la cicatriz de amputación abdominoperineal (AAP) si se ha realizado este tipo de cirugía. En este último caso se colocará un bolus en toda la cicatriz.

Se debe realizar una preparación del aparato digestivo: dieta pobre en residuos y solución evacuante el día anterior de la TAC y un enema de limpieza la noche anterior y la misma mañana de la simulación. La enteritis que se produce como consecuencia del tratamiento, así como las recomendaciones dietéticas que se les da a los pacientes, consistentes en la ingesta de alimentos pobre en residuos y grasas, aseguran que estas condiciones se van a reproducir a lo largo del tratamiento.

Se introducirán 30 ml de aire por

sonda endorrectal para delimitar mejor la extensión de la pared rectal y del mesorrecto.<sup>13</sup>

Los métodos no quirúrgicos para reducir el volumen de intestino delgado irradiado incluyen la distensión vesical, el decúbito prono<sup>14</sup> (excepto que no sea médicamente recomendable, o el paciente no se encuentre cómodo), la utilización de un *belly board*, la planificación con múltiples campos y la administración de contraste oral para visualizar el intestino delgado previa a la TAC de simulación. La vejiga distendida es más eficaz que el sistema de *belly board* para reducir el volumen de intestino delgado irradiado. La combinación de la distensión vesical y el *belly board* muestran un efecto aditivo y es el método más eficaz para ese fin.<sup>15</sup>

El *belly board* es un tablero de espuma de poliuretano (125 x 46 x 11 cm<sup>3</sup>) con una abertura rectangular (35 x 35 cm<sup>2</sup>) localizada a 100 cm desde el extremo caudal del tablero para la región abdominal. Los pacientes se posicionan de tal manera, que el límite más bajo de la abertura está situado 5 cm sobre la sínfisis del pubis. El sistema de *belly board* usado para el simulador tiene un cable de plomo unido al extremo caudal de la abertura y así se identifica claramente en las imágenes de la TAC. Si no se dispone de este sistema es posible adaptar la cuna alfa de manera similar (Figura 1).



Figura 1: Cuna alfa con sistema adaptado similar al belly board.

Por tanto, el paciente se colocará en decúbito prono, siempre que sea posible, con inmovilización sobre una cuna alfa desde la cintura hasta la mitad de los muslos y con un sistema de exclusión de las asas intestinales (*belly board* o similar).

El estudio se realizará con la vejiga llena, instruyendo al paciente para que tanto el día de simulación, como todos los días de tratamiento, vacíe su vejiga, y beba 500 ml de agua 1 hora antes de la TAC de planificación.

Se procederá a la colocación del sistema de coordenadas de la siguiente manera:

Punto 1. Localizado en la línea media a la altura de la última vértebra del cóccix.

Punto 2. Localizado en la línea media vertebral a nivel de las palas ilíacas.

Puntos 3 y 4. Lateralmente al punto 1.

Puntos 5 y 6. Lateralmente al punto 2.

## 2. REALIZACIÓN DE LA TAC DE PLANIFICACIÓN Y TOMA DE DATOS RADIOLÓGICOS

A todos los pacientes se les realizará el estudio con contraste intravenoso para una visualización más precisa de los vasos sanguíneos y administración de contraste oral para delimitación de las asas intestinales (3 vasos de gastrográfín, 450 cc) 1 hora antes de la realización de la TAC.

Toma de datos:

Campo de visión (FOV) = 50 cm

Los cortes se realizarán cada 5 mm.

Límites del estudio:

Límite superior: L- 2.

Límite inferior: 5 cm por debajo del extremo distal de la marca radioopaca (esfínter anal o cicatriz de AAP).

## DEFINICIÓN DE LOS VOLÚMENES BLANCO

La definición de los diferentes volúmenes de tratamiento, es un pro-

cedimiento sumamente importante, que se debe realizar de manera rigu-



rosa para asegurar una correcta inclusión del volumen tumoral y de las áreas de enfermedad subclínica, respetando al máximo los tejidos sanos circundantes. Además habrá que tener en cuenta las variaciones que se pueden producir por distintos

motivos a lo largo de la aplicación del tratamiento RT.

Como recomienda ICRU 62,<sup>16</sup> debemos distinguir el GTV (volumen tumoral macróscopico), CTV (volumen blanco clínico), el PTV (volumen blanco de planificación), y los OR (órganos de riesgo).

### 1. GTV

Este volumen se refiere al tumor primario rectal, y a cualquier estructura linfática ganglionar pélvica, o lesiones de partes blandas perirrectales que estén aumentadas de tamaño, generalmente mayores de 1 cm.

Se tendrá que contornear cuando se administra la radioterapia de manera preoperatoria, y también en los tumores localmente avanzados irresecables. En el caso de RT postoperatoria complementaria no se tendrá en cuenta.

Para su correcta delimitación son muy útiles las pruebas complementarias como la TAC o la RMN. Se sabe que la forma y el tamaño del GTV puede depender significativamente de la modalidad de imagen seleccionada, TAC o RMN, y que los errores en su delimitación son uno de los aspectos claves que contribuyen a las incertidumbres geométricas en el proceso radioterápico.<sup>17</sup> Parece que la RMN presenta menos variabilidad interobservador.<sup>18</sup> Sin embargo, la TAC es la principal fuente de imágenes utilizada

para la definición del GTV en RT tridimensional en la mayoría de los centros. Se debe tener en cuenta dos circunstancias, la primera es que hay que seleccionar una ventana apropiada para determinar la dimensión máxima considerada de enfermedad macróscopica, y la segunda es que para aquellas localizaciones donde hay un considerable movimiento de órganos, la imagen de la TAC no representa la posición o la forma promedio del tumor en relación a los movimientos a lo largo del tratamiento, sino una forma particular del mismo en un momento determinado. Por ello, en la simulación la distensión del recto que se produce con la introducción de aire, asegurará la inclusión correcta del GTV durante la aplicación del tratamiento RT, a pesar de los movimientos rectales. La TAC es muy útil para identificar los márgenes superiores y laterales del GTV,<sup>13</sup> por el contrario la determinación de su margen distal es más complicada de definir, siendo necesaria la ayuda de la explora-



ción física (tacto rectal) y de la ecografía endorrectal. El tacto rectal, procedimiento tradicional, es muy útil en tumores accesibles a la palpación, pues permite conocer la distancia existente al margen anal, para referirlo en la TAC de simulación, donde se ha marcado el ano con una marca plomada. Tiene como inconveniente que esta distancia puede ser poco exacta, ya que varía según las condiciones en que se realice y el explorador.<sup>19</sup> La ecografía endorrectal, método más reciente, nos apor-

ta información también de los márgenes siendo especialmente útil en los tumores de tercio medio o superior no accesibles al tacto rectal. Presenta la enorme ventaja de poder marcar los extremos caudal y distal de la lesión con marcas radiopacas.

Por último la incorporación de información complementaria procedente de imágenes funcionales, como es el PET, es de enorme interés, a la hora de definir el GTV, mejorando su definición.<sup>20</sup>

## 2. CTV

La definición del CTV es mucho más compleja que la del GTV o la de los OR. Este volumen se refiere a todas las áreas de enfermedad subclínica, por lo tanto no es visible por las pruebas de imagen, por lo que se debe tener un

perfecto conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Como sucede con el GTV, a veces es necesario la ayuda de un radiólogo para su correcta delimitación.

Definimos dos CTV: CTV1 y CTV2.

### 2.1 CTV1

Este volumen incluye todas las áreas de enfermedad macroscópica (GTV cuando existe), y todas las localizaciones de enfermedad subclínica.

El análisis de las piezas correspondientes a extirpaciones completas del mesorrecto, tejido linfograso que rodea al recto, confirma la existencia de enfermedad metastásica hasta en el 40% de los pacientes con tumores T3.<sup>21</sup> Asimismo, cuando se revisa la anasto-

mosis quirúrgica en pacientes con recidiva pélvica tras la realización de una resección anterior baja, se observa que está infiltrada en el 67-80% de los casos.<sup>22</sup> También cuando se produce una recidiva tumoral, la probabilidad de afectación de la pared pélvica, en especial el espacio presacro, es superior al 60%.<sup>23</sup>

Por otra parte la afectación ganglionar pélvica también es muy frecuente,

demostrándose mediante estudios patológicos laboriosos que utilizan el método de aclarado, que para tumores por debajo de la reflexión peritoneal, existe afectación de los ganglios perirrectales en un 62,9% de los casos, lo que incluye las arterias rectales superior y media, dentro del plexo pélvico; en un 12,9% se encuentran afectados los ganglios a lo largo de las arterias rectal media fuera del plexo pélvico, y de la iliaca interna; y por último en un 5,7% de la iliaca común y arterias obturadoras.<sup>24</sup>

Por tanto, las localizaciones de enfermedad subclínica incluidas en el CTV1 comprenderán el tejido blando mesorrectal, la anastomosis en el caso de la radioterapia postoperatoria, la pared pélvica, en especial el espacio presacro hasta el promontorio sacro, y las cadenas ganglionares de drenaje del recto: las cadenas distales de los vasos ilíacos comunes, las ilíacas internas, presacras, obturadoras, y las perirrectales incluidas en el tejido mesorrectal. Cuando el tumor se extiende hasta el ano, afecta al esfínter, o infiltra estructuras pélvicas, como la vagina, útero o próstata, se deben irradiar también las ilíacas externas.<sup>13</sup>

Para cubrir correctamente el mesorrecto y el espacio presacro se debe englobar al menos 2-3 cm en dirección craneal y caudal a la enfermedad macroscópica, o al lecho tumoral rec-

tal, en el recto operado, posteriormente se debe llegar hasta el sacro, y lateralmente hasta el músculo iliopsoas. La vejiga y el útero delimitarán el límite anterior a nivel del recto medio, y a nivel de la pelvis inferior los músculos elevadores, posteriores a la próstata, y la vagina se deben incluir completamente.

Estudios anatómicos han demostrado que las cadenas ganglionares pélvicas van acompañando a los grandes vasos, que se visualizan relativamente bien en la TAC, por lo que pueden servir de referencia para su delimitación. La cuestión es qué margen se debe dejar alrededor para asegurar que se incluyan correctamente, con mínima irradiación del tejido normal adyacente. Diferentes grupos lo han valorado, estimando una gran variabilidad de los mismos que oscila entre 5-20 mm, así por ejemplo Chao considera que puede ser de hasta 1,7 cm.<sup>25</sup> Más recientemente Taylor lleva a cabo un estudio en 20 pacientes con patología ginecológica a las que somete a una RMN con contraste de micropartículas de óxido de hierro que es captado por los macrófagos de los ganglios linfáticos benignos, con el objetivo de determinar el margen necesario, así como de establecer unas guías para la definición de las cadenas ganglionares pélvicas en la planificación tridimensional con TAC. Llega a la con-



clusión de que un margen uniforme de 7 mm puede ofrecer una buena cobertura de los mismos, disminuyendo el volumen de tejido sano irradiado. Recomienda que el límite lateral de este volumen se extienda hasta el músculo psoas y la pared pélvica, que no se deben incluir, y continúe paralelo a la pared pélvica, a lo largo de una franja de 18 mm de anchura. Si se necesita incluir las cadenas ilíacas laterales se debe desbordar el músculo psoas iliaco anterolateralmente al menos 18 mm de ancho. Finalmente para cubrir la región presacra, se unirá cada lado de la pelvis mediante una franja de 10 mm, anterior al sacro.<sup>26</sup> (Figuras 2, 3 y 4)

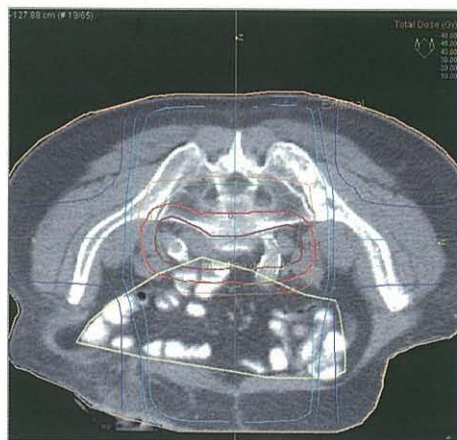


Figura 2: CTV1 y PTV1 en la pelvis superior, incluyendo los ganglios presacros e ilíacos internos. (CTV1=marrón, PTV1= rojo e intestino delgado= amarillo).

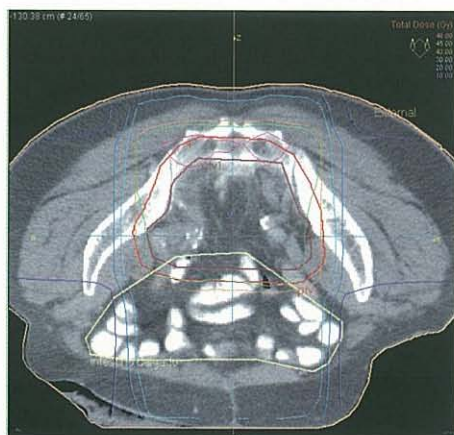


Figura 3: CTV1 y PTV1 en la pelvis media superior, en un paciente con un cáncer de recto inferior operado, con afectación del esfínter anal. El CTV1 incluye el tejido blando mesorrectal, la pared pélvica, en especial el espacio presacro, y las cadenas ganglionares de drenaje: los ganglios ilíacos internos y externos mediales y anteriores. (CTV1=marrón, PTV1= rojo e intestino delgado= amarillo).

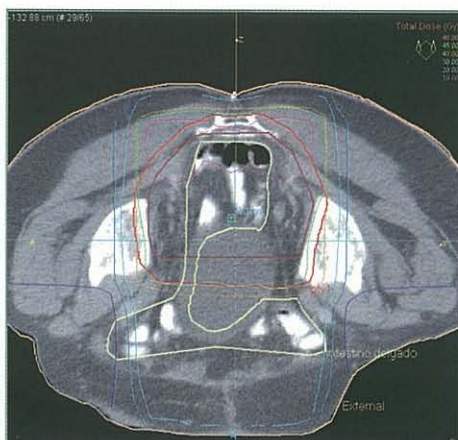


Figura 4: CTV1 y PTV1 en la pelvis media inferior, en un paciente con cáncer de recto de tercio inferior intervenido, incluyendo los ganglios obturadores. Obsérvese como debido a la cirugía realizada (Amputación abdominoperineal), hay un gran descenso de las asas de intestino delgado en la pelvis, incluyéndose en el campo de tratamiento. (CTV1=marrón, PTV1= rojo e intestino delgado= amarillo).



### CTV2

Incluiría el recto y el mesorrecto a nivel de la enfermedad macroscópica, con 2-3 cm de margen de seguridad en sentido craneocaudal, en el caso de la radioterapia preoperatoria.

En el caso de la radioterapia post-

operatoria, incluiría el lecho tumoral rectal con los mismos márgenes. Para la correcta delimitación de este lecho, se aconseja que los cirujanos dejen clips quirúrgicos. Cuando no es así, nos ayudaremos de las pruebas de imagen preoperatorias (TAC o RMN).

### 3. PTV

Como describe ICRU-62,<sup>16</sup> el PTV es un concepto geométrico que se utiliza para la planificación del tratamiento, y se refiere al volumen que debemos generar a partir del CTV, para asegurar que la dosis prescrita se administre realmente a este volumen. La necesidad de este margen es como consecuencia de una serie de variaciones geométricas motivadas por dos causas:

1. Los movimientos fisiológicos y las variaciones en localización, tamaño y forma de los órganos y tejidos contenidos o adyacentes al CTV, esto corresponde al margen interno (IM).
2. Las debidas a la falta de exactitud en la reproducibilidad del tratamiento RT, que corresponden al margen de configuración (SM), y que están referidas a un sistema de coordenadas externo.

En el caso de los tumores rectales,

el movimiento de los órganos internos, fundamentalmente la vejiga, y en menor medida el recto, tiene enorme importancia por lo que vamos a revisarlo con mayor detalle.

#### **Movimiento de órganos internos:**

Nuytens<sup>27</sup> lleva a cabo un estudio para evaluar las modificaciones del CTV debidas al movimiento de los órganos internos (básicamente vejiga y el propio recto). Para ello somete a 10 pacientes con cáncer de recto a una TAC de simulación semanal durante todo el tratamiento radioterápico postoperatorio. A todos ellos se les administra contraste oral, se les coloca en decúbito prono sobre una cuna alfa cradle que presenta una zona deprimida para la exclusión del intestino delgado, y se les instruye para que el tratamiento se realice con la vejiga llena. Evalúa el movimiento del CTV en todas las direcciones, y en relación con el llenado vesical. Con todo ello llega a la conclusión de que éste

movimiento no es igual en todas las dimensiones, y las diferencias son dependientes de la localización: en la pelvis superior todos los bordes del CTV, posterior, laterales y anterior son muy estables, ya que están determinados por el hueso, el músculo y los grandes vasos. En la pelvis inferior, próximo a la vejiga, tiene lugar la mayor variabilidad, ya que hay un desplazamiento del margen anterior del CTV, que tiene una desviación estándar de 1 cm, en relación al llenado vesical, permaneciendo los otros bordes (los relacionados con el músculo, hueso, y grandes vasos) estables. También se observó variabilidad en la posición del recto, con una desviación estándar que fue ligeramente superior a la definida con CTV.

### **Reproducibilidad del tratamiento:**

Si bien los datos disponibles sobre los movimientos intra- e interfaccionamiento son escasos, todo parece indicar que la variabilidad interfaccionamiento puede ser sustancial. Un estudio llevado a cabo en varios pacientes sometidos a irradiación pélvica, todos ellos tratados en decúbito prono, sin sistema de inmovilización, y usando imagen electrónica portal, indica que la desviación estándar de los desplazamientos intertratamiento es al menos 3 veces mayor, que la desviación estándar de los desplazamientos intratratamiento para todas las traslaciones, siendo esta última de 2 mm.<sup>28</sup> Las cunas alfa cradle, contribuyen a reducir la variabilidad en la colocación, siendo

muy recomendable su utilización, pudiendo incorporar en ellas un dispositivo semejante al *belly board* para la exclusión del intestino delgado. No se debe utilizar, sin embargo, este dispositivo sin sistema de inmovilización, ya que conlleva problemas graves en la posición de los pacientes, particularmente en la dirección anteroposterior.<sup>29</sup>

También se ha estudiado el posible impacto de la tensión de los músculos pélvicos. Se ha observado que con bastante frecuencia los pacientes están más tensos durante la TAC de simulación que durante las sesiones posteriores, y esto mismo sucede al inicio de la sesión de irradiación, relajándose a medida que va transcurriendo la sesión. Bujko<sup>30</sup> lleva a cabo un estudio en 29 pacientes consecutivos de cáncer de recto tratados en decúbito prono, a los que se les realizan dos TAC de simulación sucesivas, uno relajado y otro con máxima tensión de los músculos pélvicos. Comprueba como con la contracción origina un desplazamiento del centro del campo en dirección posterior y caudal, y una rotación de la pelvis en dirección contraria a las agujas del reloj, desplazándose el canal sacro y el margen anal, lo que puede causar pérdidas geográficas. Por ello, debemos dar máxima importancia a este aspecto, debiendo informar a los pacientes la necesidad de mantener relajados los músculos pélvicos, y por otra parte los técnicos de RT deben prestar atención a conseguir una posición relajada y



confortable durante la TAC de simulación y las sesiones de tratamiento.

Con todo ello, y después de revisar la práctica clínica habitual, Hurkmans<sup>31</sup> llega a la conclusión de que la desviación estándar de 3 mm o menos para los errores de colocación al azar y sistemáticos, en los tratamientos pélvicos, es en la actualidad el estado del arte. Este resultado se obtiene si se reduce tanto como sea posible todas y cada una de las fuentes de inexactitud previamente comentadas.

Por tanto el PTV se obtendrá expandiendo el CTV 1 cm de manera uniforme en todos los niveles de la pelvis, excepto en aquellos que coincidan con la vejiga, donde los márgenes serán anisotrópicos, aumentando el margen anterior a 2 cm. (Figura 5).

Tendremos en cuenta, igual que sucede con el CTV, dos PTV:

**PTV1:** generado a partir del CTV1, al

que se prescribirá una dosis de 45 Gy, con un fraccionamiento de 5x180 cGy.

**PTV2:** generado a partir del GTV2, al que se administrará una dosis de 5.4 Gy si los márgenes quirúrgicos son negativos, o de 9 Gy si son próximos o positivos, y se puede excluir el intestino delgado del mismo, con un fraccionamiento de 5x180 cGy.<sup>9</sup>

En la configuración final de los volúmenes debemos tener en cuenta que el límite superior debe coincidir con L5-S1, teniendo especial cuidado en no sobrepasarlo, ya que no aporta mayores beneficios, y por el contrario incrementa el riesgo de toxicidad intestinal. El límite inferior es variable en función de la localización del tumor y del tipo de cirugía realizada en el caso de la RT postoperatoria, ya que si ha sido una amputación abdominoperineal se debe incluir la cicatriz perineal (Figura 6, 7 y 8).



*Figura 5: Definición de los diferentes volúmenes en la pelvis media inferior, en un paciente con un cáncer de recto de tercio inferior. El GTV cubre el tumor macroscópico, el CTV2 coincide con el CTV1, e incluye la totalidad del mesorrecto, que aparece desdibujado y aumentado de densidad en posible relación con infiltración del mismo. Este nivel pélvico contacta anteriormente con la vejiga, por lo que los márgenes para expandir los diferentes CTV son anisotrópicos, siendo mayor el anterior para compensar las variaciones del tamaño y localización vesical. (GTV= azul oscuro, CTV1= marrón, PTV1= rojo, CTV2= azul añil y PTV2= azul turquesa).*



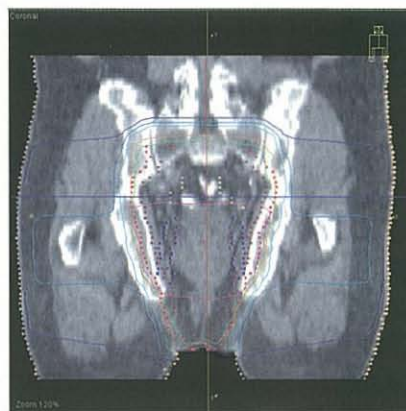
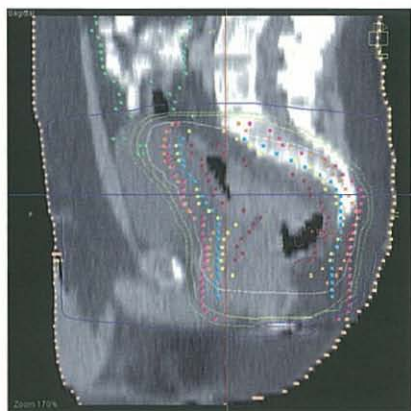


Figura 6 y 7: Cortes sagital y coronal respectivamente de los diferentes volúmenes de tratamiento en un paciente con un cáncer de recto inferior, al que se le ha sometido a una amputación abdominoperineal (CTV1: marrón; PTV1: rojo; CTV2: morado; PTV2: azul; Intestino delgado: amarillo). El límite superior se sitúa en L5-S1, y el límite inferior cubre la cicatriz perineal.

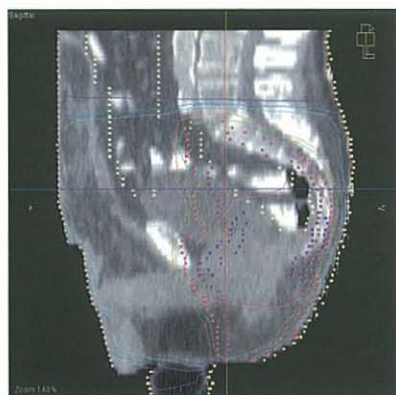


Figura 8: Corte sagital en un paciente no operado con un cáncer de recto inferior (GTV: azul oscuro; CTV1: marrón; PTV1: rojo; CTV2: azul añil; PTV2: azul turquesa; Intestino delgado: amarillo). El límite superior siempre es constante en el cáncer de recto (L5-S1), mientras que el límite inferior es variable y dependerá de la localización del tumor y del tipo de cirugía. Es de destacar que apenas se incluye intestino delgado en los volúmenes de tratamiento en el caso del tratamiento RT preoperatorio.

## ÓRGANOS DE RIESGO

Tanto para RT preoperatoria como para RT postoperatoria, los órganos de riesgo (OR) que debemos contornear durante nuestra definición de volúmenes para el tratamiento del cáncer de recto son la vejiga, las cabezas femorales y el intestino delgado.

La **vejiga**, en realidad, no puede definirse en este caso como un órgano de riesgo teniendo en cuenta que el ICRU 50<sup>32</sup> define al OR como aquel cuya sensibilidad a la radiación puede influir de forma significativa en la planificación ó en la prescripción de dosis al PTV, dado

que, basándonos en las tablas de Emami,<sup>33</sup> la vejiga puede tolerar una dosis muy por encima de la dosis prescrita (el TD 5 para la vejiga es 65 Gy y el TD 50 es 80 Gy y la dosis máxima que prescribimos en el cáncer de recto es 54 Gy). No obstante, en la práctica clínica en muchas ocasiones si es recomendable contornear la vejiga, de cara a conocer el volumen de la misma que se irradia con una determinada dosis, sobre todo a la hora de comparar planes de tratamiento y poder hacer estudios comparativos, por ejemplo entre RT preoperatoria y postoperatoria ó entre diferentes sistemas de inmovilización y posicionamiento del paciente.<sup>14</sup> En los casos en los que lo hagamos, contornearemos toda la vejiga, en las condiciones de nuestra simulación que son vejiga llena y con contraste, para así no tener incertidumbres en las zonas de transición entre la misma y órganos muy próximos como la próstata.

Las **cabezas femorales** son un órgano de riesgo a tener en cuenta, aunque también, en general, con la dosis prescrita y la técnica de irradiación empleada habitualmente no se sobrepasa la dosis de tolerancia (TD 5 52 Gy y TD 50 65 Gy).<sup>33</sup> A la hora de delinearlas se recomienda incluir no sólo la cabeza sino también el cuello femoral, ya que es la entrada de los vasos aferentes, responsables, en último extremo, de la posible necrosis avascular.

El **intestino delgado**, es en realidad, el único órgano de riesgo a tener en cuenta en la planificación del cáncer de recto y así lo demuestran la multitud de estudios que se han publicado correlacionando el volumen de intestino irradiado y la toxicidad<sup>34,35</sup> y los realizados con el fin de minimizar la dosis en dicho órgano cuando se irradia la pelvis.<sup>36-38,15</sup> No obstante, a pesar de éstos y otros muchos estudios, en ninguno queda realmente definido cómo se debe delinear este OR. Siguiendo las recomendaciones de Myerson y Drzymala,<sup>13</sup> y teniendo en cuenta lo complicado y laborioso que resulta el contorno de una estructura tan extensa y móvil, se aconseja en primer lugar localizar el intestino grueso (para lo cual se aconseja que la TAC de simulación llegue al menos en su límite más craneal hasta L2) y así será más fácil a continuación delimitar el intestino delgado. Nosotros, a diferencia de estos autores, no contorneamos el intestino grueso sano como OR. Se contorneará sólo la porción de intestino delgado incluida dentro de la pelvis, hasta 2-3 cm por encima del límite craneal del PTV, lo cual es importante a la hora de interpretar posteriormente los HDV, ya que, al no estar contorneado el órgano completo, no podemos hablar de porcentaje de órgano sino de volumen de órgano (cm<sup>3</sup>). Además debemos dar un margen a este OR para crear nuestro PRV,<sup>16</sup> pero aquí si que es casi imposible aconsejar



cual debe ser dicho margen debido a la gran movilidad de esta estructura y a la influencia que tienen sobre su posición durante el tratamiento otras estructuras próximas como la vejiga en función de su volumen de llenado. Por tanto, el contorno final del PRV de intestino

delgado dependerá de la experiencia de cada centro. En cuanto a la prescripción de dosis, y, siempre teniendo como referencia las tablas de Emami,<sup>33</sup> se podría recomendar que no más de 150 cm<sup>3</sup> de intestino delgado reciban una dosis mayor a 40 Gy ( $V_{40} < 150 \text{ cm}^3$ ).<sup>39</sup>

## CONCLUSIONES

- 1. TAC de simulación:** debe realizarse en decúbito prono, inmovilización con cuna alfa, sistema de *belly board*. Se administrará contraste oral con gastrografía para delimitar las asas intestinales (3 vasos de 450 cc separados 15 minutos, 1 hora antes de la realización del TAC), se preparará el aparato digestivo con una dieta pobre en residuos, solución evacuante el día anterior, y un enema la noche anterior y esa mañana. Por otra parte el estudio se realizará con la vejiga llena, instruyendo al paciente para que vacíe su vejiga, y beba 1000 ml de agua 1 hora antes de la TAC y de cada sesión de RT.
- 2. GTV:** tumor delimitado por la TAC (márgenes superiores y laterales) y por tacto rectal y ecografía endorrectal (margen distal). Con esta última prueba es posible marcar los extremos caudal y distal de la lesión con marcas radiopacas. La incorporación de información complementaria procedente de imágenes funcionales, como es el PET, mejora la definición.
- 3. CTV1:** incluye GTV cuando existe y el tejido blando mesorrectal, la anastomosis en el caso de la radioterapia postoperatoria, la pared pélvica, en especial el espacio presacro hasta el promontorio sacro, y las cadenas ganglionares de drenaje del recto: las cadenas distales de los vasos iliacos comunes, las iliacas internas, las presacras, las obturadoras, y las perirrectales incluidas en el tejido mesorrectal. Cuando el tumor se extiende hasta el ano, afecta el esfínter, o infiltra estructuras pélvicas, como la vagina, útero o próstata, se deben irradiar también las iliacas externas.

Para cubrir correctamente el mesorrecto y el espacio presacro se debe englobar al menos 2-3 cm craneal y caudal a la enfermedad macroscópica, o al lecho tumoral rectal, en el recto operado, para incluir bien los ganglios seguir el trayecto de los grandes vasos con un margen de 7 mm.



**CTV2:** Incluiría el recto y el mesorrecto a nivel de la enfermedad macroscópica, con 2-3 cm de margen de seguridad en sentido craneal y caudal, en el caso de la radioterapia preoperatoria. En el caso de la radioterapia postoperatoria, incluiría el lecho tumoral rectal con los mismos márgenes.

4. **PTV1:** expandiremos el GTV1 con márgenes anisotrópicos de 1 cm en dirección superior, inferior, laterales y posterior y 2 cm anterior en la pelvis inferior a nivel de la vejiga. A este volumen administraremos una dosis de 45 Gy (5x180 cGy).

**PTV2:** Iguales consideraciones tendremos en cuenta para generar el PTV2 a partir del GTV2 (añadiremos un margen uniforme de 1 cm, excepto si coincide con la vejiga, en que el margen anterior será de 2 cm). La dosis administrada a este volumen oscila entre 5.4 Gy si los márgenes quirúrgicos son negativos y 9 Gy cuando existe afectación de algún borde quirúrgico y se puede excluir el intestino delgado, esto es posible generalmente en tumores de tercio inferior, el fraccionamiento será clásico (5x180 cGy).

5. **Órganos de Riesgo:** Intestino delgado se contorneará sólo la porción incluida dentro de la pelvis, hasta 2-3 cm por encima del límite craneal del PTV, se recomienda que menos de 150 cm<sup>3</sup> de intestino delgado reciba una dosis mayor a 40 Gy (V40 < 150cm<sup>3</sup>).

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> LA SITUACIÓN DEL CANCER EN ESPAÑA. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Madrid 2005
- <sup>2</sup> DUTTENHAVER J.R., HOSKINS R.B., GUNDERSON L.L. et al. Adjuvant postoperative radiation therapy in the management of adenocarcinoma of the colon. Cancer 1986; 57: 955-963.
- <sup>3</sup> MENDENHALL W.M., AMOS E.H., ROUT W.R. et al. Adjuvant postoperative radiotherapy for colon carcinoma. Cancer 2004; 101 (6):1338-1344.
- <sup>4</sup> NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990; 264 (11): 1444-1450.
- <sup>5</sup> GUNDERSON L.L., HADDOCK M.G. AND SCHILD S.E. Rectal cancer: preoperative versus postoperative irradiation as a component of adjuvant treatment. Seminars in Radiation Oncology 2003; 13 (4): 419-432.
- <sup>6</sup> Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer . N. Engl. J. Med. 1997; 336: 980-987.
- <sup>7</sup> WOLMARK N., ROCKETTE H., FISHER B. et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. J Clin Oncol. 1993; 11 (10); 1879-87.
- <sup>8</sup> SAUER R. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced

- rectal cancer: first results of the German Rectal Cancer Study (CAO/ARO/AIO-94). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 57 (2) (supplement): 124-125.
- <sup>9</sup> WILTSHIRE K.L., WARD I. G., SWALLOW C. et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006; 64(3) 709-716.
- <sup>10</sup> VALENTINI V., GLIMELIUS B., MINSKY B.D. et al. The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 76: 241-250.
- <sup>11</sup> BOSSET J.F., CALAIS G., DABAN A. et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *European Journal of Cancer* 2004; 40 219-224.
- <sup>12</sup> PROCEDIMIENTOS DE SIMULACIÓN-PLANIFICACIÓN 3D. Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Ramón y Cajal 2005.
- <sup>13</sup> MYERSON R, DRZYMALA R. Technical Aspects of Image-Based Treatment Planning of Rectal Carcinoma. *Seminars in Radiation Oncology* 2003; 13: 433-440.
- <sup>14</sup> KOELBL O, RICHTER S, FLENTJE M. Influence of patient positioning on dose-volume histogram and normal tissue complication probability for small bowel and bladder in patients receiving pelvic irradiation: a prospective study using a 3D planning system and a radiobiological model. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 45:1193-1198.
- <sup>15</sup> KIM TH, CHIE EK, KIM DY, et al. Comparison of the belly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy of rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:769-775.
- <sup>16</sup> ICRU 62. prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements.1999.
- <sup>17</sup> MARCEL VAN HERK. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology* 2004; 14(1): 52-64.
- <sup>18</sup> PURDY J.A. CURRENT ICRU definitions of volumes; limitations and future directions. *Seminars in Radiation Oncology* 2004; 14(1): 27-40.
- <sup>19</sup> KIM D.W., LIM S.B., KIM D.Y. et al. Pre-operative chemo-radiotherapy improves the sphincter preservation rate in patients with rectal cancer located within 3 cm of the anal verge. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 162-167.
- <sup>20</sup> CIERNIK I.F., HUSER M., BURGER C, et al. Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 893-900
- <sup>21</sup> REYNOLDS J.V., JOYCE W.P., DOLAN J., et al. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1112-1115.
- <sup>22</sup> Wig J.N., Wolff P.A.; Tveit K.M., et al. Location of pelvic recurrence after "curative" low anterior resection for rectal cancer. *Eurr J Surg Oncol* 1999; 25: 590-594.
- <sup>23</sup> KILLINGBACK M, BARRON P, DENT O.F. Local recurrence after curative resection of cancer of the rectum without total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 473-486.
- <sup>24</sup> HIDA J, YASUTOMI M, FUJIMOTO K, et al. Analysis of regional lymph node metastases from rectal carcinoma by the clearing method: justification of the use of sigmoid in J-pouch construction after low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1282-1285.
- <sup>25</sup> CHAO K.S., LIN M. Lymphangiogram-assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54: 1147-1152.
- <sup>26</sup> TAYLOR A., ROCKALL A., REZNEK R., et al. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 63(5): 1604-1612



- 27 NUYTTENS J., ROBERTSON J., YAN D., et al. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 53 (2): 497-503.
- 28 TINGER A., MICHALSKI J., BOSCH W., et al. An analysis of intratreatment and intertreatment displacements in pelvic radiotherapy using electronic portal imaging. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 34 (3): 683-690.
- 29 ALLAL A.S., BISCHOF S., NOUET P. Impact of the "belly board" device on treatment reproducibility in preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2002; 178 (5): 259-62.
- 30 BUJKO K., CZUCHRANIUK P., ZÓLCIAK A., et al. The potential impact of the tension of the pelvic muscles on set-up errors in radiotherapy for pelvic malignancies. *Acta Oncologica* 2004; 43(8): 740-743.
- 31 HURKMANS C.W., REMELIER P., LEBESQUE J.V., et al. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practise. *Radiother Oncol* 2001; 58: 105-120
- 32 ICRU REPORT 50. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, D. C.; 1978.
- 33 EMAMI B., LYMAN J., BROWN A., et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
- 34 MINSKY BD, CONYI JA, HUANG Y, et al. Relationship of acute gastrointestinal toxicity of the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1409-1416.
- 35 BAGLAN KL, ROBERTSON JM, FRAZIER RC et al. A CT-based analysis of the relationship between acute grade 3 small bowel toxicity and the volume of small bowel irradiated in patients receiving concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48 (suppl.):224.
- 36 GALLAGHER MJ, BRERETON HD, ROSTOCK RA et al. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvis small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1565-1573.
- 37 DAS IJ, LANCING RM, MOVSAS E et al. Efficacy of a belly board device with CT-simulation in reducing small bowel volume within pelvic irradiation fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:67-76.
- 38 KOELBL O, VORDERMARK D, FLENTJE M et al. The relationship between belly board position and patient anatomy and its influence on dose volume histogram of small bowel for postoperative radiotherapy of rectal cancer. *Radiother Oncol* 2003;67(3):345-349.
- 39 MYERSON RJ, VALENTINI V, BIRNBAUM E et al. A phase I/II trial of three dimensionally planned concurrent boost radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma: response to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1299-1308.





# CÁNCER DE CÉRVIX

---

ROMERO FERNÁNDEZ, J. Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

HERVÁS MORÓN, A. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

SÁEZ GARRIDO, J. Hospital Central de la Defensa, Madrid.

---



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias ginecológicas más frecuentes con una alta incidencia. La cirugía radical, consistente en la histerectomía radical y doble anexectomía más linfadenectomía pélvica, puede utilizarse en estadios precoces sin afectación parametrial; mientras que la radioterapia constituye el tratamiento curativo fundamental en estadios avanzados. La combinación de radio y quimioterapia, basada en cisplatino, es el tratamiento de elección en estadios IB voluminoso,<sup>1</sup> y II al IV-A.<sup>2-4</sup> Tras la cirugía existe indicación de radioquimioterapia postoperatoria en pacientes con afectación parametrial o ganglionar o borde quirúrgico infiltrado<sup>5</sup> y de radioterapia exclusiva en presencia de factores de riesgo.<sup>6</sup>

El tratamiento radioterápico del cáncer de cérvix comprende habitualmente dos tiempos o secuencias: una con irradiación externa, en la que se trata el tumor macroscópico, áreas de riesgo de enfermedad microscópica, y regiones

ganglionares locorregionales; y una segunda fase realizada con braquiterapia intracavitaria, cuyo objetivo es la administración de una dosis alta necesaria para erradicar el tumor.

La irradiación externa se realiza sobre un volumen pélvico cubriendo tumor, anejos y regiones ganglionares pélvicas hasta una dosis que habitualmente oscila entre 45-50 Gy, con objeto de permitir la administración de la dosis adicional con braquiterapia sin comprometer la tolerancia de los órganos de riesgo (recto y vejiga). En aquellos casos en que la braquiterapia no se considere indicada por condiciones de la enferma o por la extensión tumoral se podrá completar el tratamiento con irradiación externa reduciendo volúmenes y alcanzando una dosis de alrededor de 66 Gy.

En este capítulo vamos a hacer referencia exclusivamente a la definición de volúmenes en el tratamiento del cáncer de cérvix con irradiación externa.

## BREVE RECUERDO ANATÓMICO, CRECIMIENTO LOCAL Y DRENAJE LINFÁTICO

El útero es un órgano hueco situado en la pelvis medial. Sus dos tercios superiores corresponden a la cavidad

uterina y el tercio inferior al cérvix, el cual se encuentra en relación con la vejiga anteriormente y con el recto pos-



teriormente. El útero se encuentra fijo a la pelvis ósea por dos pares de ligamentos: el ligamento ancho, que va desde el margen lateral del útero hasta la parte lateral de la pelvis; y el ligamento redondo, que se extiende desde la porción anterolateral del útero hasta la pared lateral pélvica. Entre las dos capas del ligamento ancho, lateral al cérvix, se forma un espacio relleno de tejido conectivo denominado parametrio. Los ligamentos uterosacros van de la parte posterior del útero al sacro.

El cérvix posee una red linfática rica que drena en los ganglios paracervicales, obturadores y cadenas ilíacas interna y externa. La probabilidad de afectación ganglionar es alta en el cáncer de cérvix dependiendo del estadio, tamaño tumoral y profundidad de la infiltración del estroma pudiendo oscilar entre un 15% a un 80%. Las regio-

nes ganglionares más frecuentemente afectadas son las paracervicales, obturadores e ilíaca externa. Los tumores que afectan el tercio inferior de la vagina pueden producir afectación ganglionar inguinal. La infiltración tumoral de cadenas paraaórticas se produce en un 10% de pacientes al diagnóstico, incrementándose con el estadio y la afectación ganglionar pélvica.

Los tumores de cérvix tienden a crecer hacia la cavidad uterina, ambos parametrios, vagina y ligamentos uterosacros. En tumores avanzados puede haber infiltración vesical o rectal.

El patrón de crecimiento de estos tumores obliga a la utilización de unos volúmenes de tratamiento iniciales amplios que cubran, además del tumor, todas las áreas de posible enfermedad subclínica.

## TAC DE SIMULACIÓN

Aunque la mayoría de centros optan por el tratamiento en decúbito supino, algunos autores recomiendan la posición de prono en determinadas situaciones. Pinkawa y col.,<sup>7</sup> en una comparación de histogramas dosis-volumen (HDV) entre la posición de prono y supino, demostraron una mayor irradiación de recto y menor de vejiga en la posición de prono; mientras que la dosis al intestino delgado fue similar en

ambos casos. Sólo hubo una reducción del volumen de intestino delgado que recibía la dosis más alta (isodosis del 90%) en la irradiación postoperatoria y no en la radical.<sup>7</sup> Otros autores,<sup>8</sup> también han demostrado una reducción del 64% en el volumen de intestino irradiado con la posición de decúbito prono en pacientes tratadas en situación postoperatoria. En base a estos estudios, podría recomendarse la posición en decúbito

prono, así como el uso de *belly board*, sólo en radioterapia postoperatoria, en las cuales hay un desplazamiento posterior de las estructuras pélvicas tras la cirugía. Aunque algunos autores han recomendado la utilización de sistemas complejos de inmovilización (*alfa cradle* o termoplásticos) para mejorar la precisión, la poca ganancia obtenida frente a la carga de trabajo no justifica la recomendación de su utilización obligatoria.<sup>9</sup> Puede resultar de utilidad el empleo de rodillos almohadillados bajo el hueco poplíteo y la unión de ambos pies mediante cordón elástico lo que permite una inmovilización cómoda para la paciente y fácilmente reproducible para el técnico.

Se realizarán cortes de TAC cada 0,5 cm desde L2 hasta 2 cm por debajo de

la vulva. Los ganglios pélvicos se distribuyen en el mismo trayecto que el paquete vascular y pueden no ser visibles si no se encuentran agrandados, por lo que es necesario el uso de contraste intravenoso.

En caso de inclusión de los ganglios lumboaórticos, el límite superior se coloca a nivel de T10.

Para disminuir la toxicidad se recomienda realizar la TAC de simulación y el tratamiento con la vejiga llena y el recto vacío. Aunque el recto y la vejiga se visualizan adecuadamente en la TAC de planificación, puede utilizarse contraste rectal y/o vesical si se considera necesario. Si se desea delimitar el intestino delgado es recomendable la utilización de contraste oral.

## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO

Las especificaciones de los volúmenes de tratamiento para radioterapia externa se basan en las recomendaciones ICRU 62,<sup>10</sup> referidas en este caso al cáncer de cérvix.

Para la definición tanto del volumen tumoral macroscópico (GTV) como microscópico (CTV) tendremos en cuenta la exploración física y los estudios de imagen.

### GTV

Comprende toda la extensión tumoral macroscópica detectada en la exploración ginecológica junto con el tumor visible en RMN o TAC (Figura 1).

En la definición exacta del volumen tumoral cervical, la RMN presenta ventajas sobre la TAC debido a un mejor contraste entre tejido tumoral y tejidos

blandos.<sup>11-14</sup> La RMN tiene una precisión del 85% y 100% para definir la infiltración parametrial y vaginal, respectivamente.<sup>15</sup> Sin embargo, la TAC permite una mejor visualización de la

afectación ganglionar y estructuras óseas. Por tanto, se recomienda el uso combinado de la TAC y RMN en aquellos centros que dispongan de sistemas de planificación con fusión de imágenes.

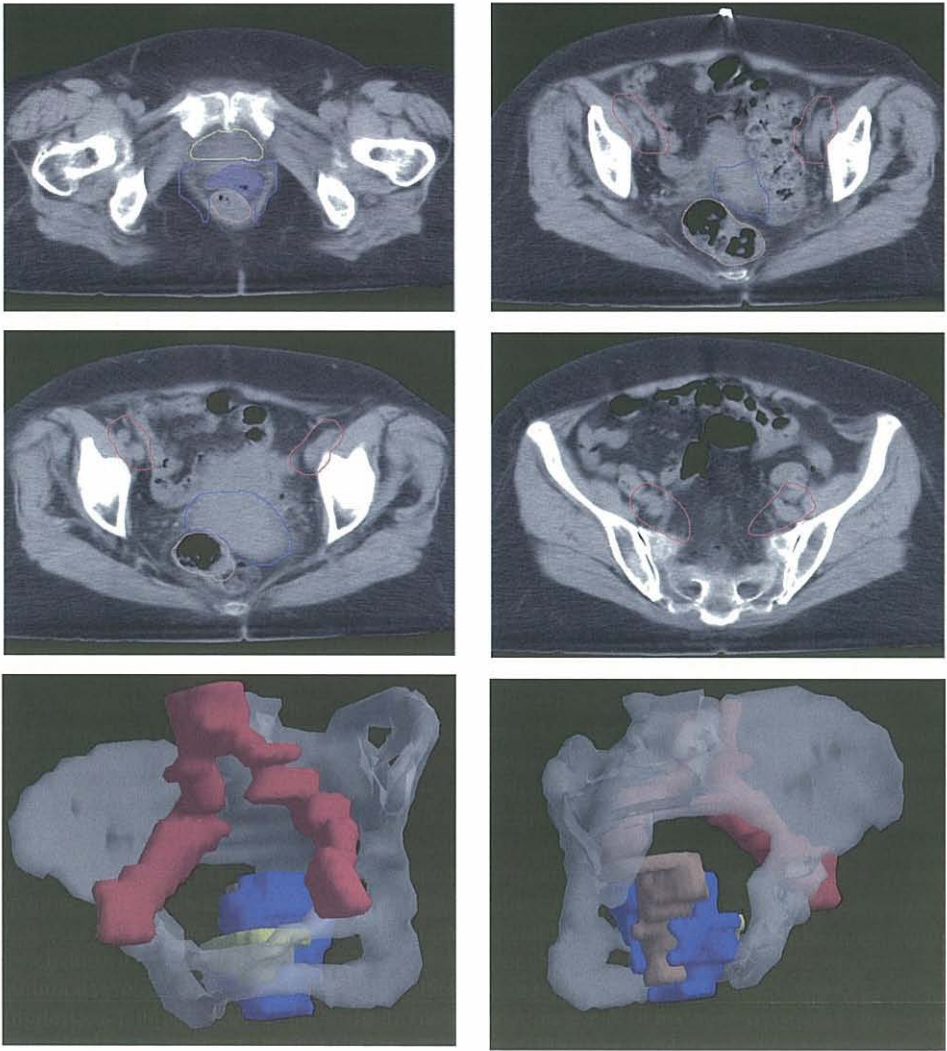


Figura 1: Delimitación de estructuras y reconstrucción tridimensional en el cáncer de cérvix: CTV1: rojo; CTV2 azul (GTV en azul sólido); vejiga: amarillo; y recto: marrón.



## CTV

Incluye el GTV, el cérvix en su totalidad, el útero y anejos, la mitad interna de los parametrios, los ligamentos uterosacros, el tercio superior de la vagina y las cadenas ganglionares de drenaje. En caso de afectación parametrial, se incluirá el parametrio en su totalidad con 1 cm de margen. Si existe extensión vaginal se incluirá toda la zona vaginal afecta con 1 cm de margen.

En el tratamiento estándar del cáncer de cérvix con irradiación externa se incluyen las regiones ganglionares en riesgo, administrándose una dosis en torno a los 50 Gy, con la cual se consigue un control cercano al 90%. El CTV incluye las siguientes regiones ganglionares: iliaca común (hasta L4-L5), externa e interna, obturadores, pudendos y presacros (hasta S3, zona de inserción de los ligamentos úterosacros). En caso de adenopatías inguinales patológicas o afectación del tercio inferior vaginal se incluirán la cadena inguinal superficial y profunda.

Tradicionalmente se han utilizado referencias óseas para la delimitación de los campos pélvicos; sin embargo, con las nuevas técnicas se ha constatado que estos campos cubren de forma inadecuada las cadenas ganglionares, así como el tumor, e irradian una mayor cantidad de tejido sano.<sup>16</sup> Kim y col.,<sup>17</sup>

han demostrado que el inadecuado cubrimiento de las cadenas pélvicas conlleva un peor control local. De igual forma Rusell y col.,<sup>18</sup> han encontrado pérdidas geográficas en el 24% y regiones de infradosificación en el 32% con la utilización de campos laterales convencionales. Greer y col.<sup>19</sup> recomiendan un límite superior de los campos en L4-L5 para cubrir adecuadamente la bifurcación de las ilíacas. En otro estudio,<sup>20</sup> en el que se usaron clips quirúrgicos, se demostró un cubrimiento inadecuado en los campos laterales y recomendaron un límite superior en L3-L4 para englobar adecuadamente la bifurcación ilíaca. En otros estudios con linfangiografía,<sup>21-23</sup> se han recomendado márgenes laterales de 2,5 cm en los campos laterales. En otro estudio,<sup>16</sup> que comprueba la adecuación de campos pélvicos convencionales con delimitación de las cadenas en la TAC, hasta el 95% de las pacientes tenían al menos un margen inadecuado (< 1,5 cm).

Por todo lo arriba expuesto, resulta imprescindible una correcta delimitación de las cadenas ganglionares pélvicas y del tumor más las áreas de riesgo en la TAC o RMN. Los ganglios pélvicos se distribuyen en el mismo trayecto que el paquete vascular y pueden no ser visibles si no se encuentran agrandados, por lo que es necesario el uso de

contraste intravenoso. La recomendación actual para el contorno de los ganglios pélvicos es añadir un margen variable alrededor de los paquetes vasculares que captan contraste. El margen alrededor de los vasos recomendado por diversos autores es de 2 cm,<sup>24</sup> 1 a 2 cm<sup>25</sup> ó 1,5 cm.<sup>16</sup> En un estudio reciente<sup>26</sup> en el que se utilizó el nuevo contraste de RMN USPIO (ultra-small superparamagnetic iron oxide particles) que se fija en los macrófagos, determinó que una expansión de 15 mm alrededor del vaso proporcionaba un cubrimiento ganglionar del 99% pero con una cantidad significativa de intestino delgado irradiado. Estos mismos autores mostraron que márgenes entre 7-10 mm proporcionaban un cubrimiento superior al 95%, con una disminución del 22% en la cantidad de intestino delgado irradiada en el caso de los 7 mm.<sup>26</sup> Por todo ello, una recomendación razonable es la utilización de márgenes entre 10-15 mm alrededor del contraste de los vasos. Existen publicaciones con guías para el contorno de los ganglios con referencias anatómicas precisas que

definen los límites entre las diversas regiones ganglionares.<sup>27,28</sup> Portaluri y col.<sup>27</sup> han definido los límites anatómicos cráneo-caudal, anteroposterior y laterales de las regiones ganglionares pélvicas (ver la tabla 1 del capítulo “Anatomía de la pelvis. Órganos y drenaje linfático”) que pueden resultar de ayuda en la planificación.

La irradiación electiva de los ganglios lumbaoaórticos es controvertida con resultados dispares en dos estudios aleatorios<sup>29,30</sup> y no se recomienda como tratamiento estándar actualmente. Por tanto, sólo se debe plantear la inclusión de la región paraaórtica en casos de afectación tumoral de la misma, enfermedad ganglionar pélvica masiva o de la iliaca común. En estos casos se delimitarán dentro del GTV los ganglios patológicos, si los hubiese, y, dentro del CTV todas las cadenas paraaórticas desde T12, considerando a los riñones, en este caso, como órganos de riesgo y teniendo especial precaución con la posible toxicidad renal.

## PTV

Un aspecto importante a tener en cuenta en la delimitación del tumor y el cuerpo uterino es la movilidad del útero, que obliga a la utilización de unos márgenes adecuados. Buchali y col.<sup>31</sup> han demostrado la influencia que el

estado de repleción vesical tiene en la movilidad uterina. Así mismo, éste y otros autores<sup>7,31,32</sup> han establecido la relación entre la cantidad de intestino y vejiga irradiados y el estado de repleción vesical, recomendando el trata-



miento con la vejiga llena, lo cual disminuye hasta un 50% el volumen de vejiga irradiada.

El PTV es el CTV más un margen de seguridad. Este margen tiene en cuenta:

- Incertidumbres del posicionamiento.
- Variaciones de la posición de los órganos internos (útero) en función de la repleción vesical.
- Imprecisiones geométricas ligadas a los estudios de imagen y a la metodología del estudio utilizado para evaluar el volumen a irradiar (TAC, RMN) número de cortes, espesor de los mismos, FOV, inyección del contraste.
- Variaciones en la delimitación de los contornos entre los diferentes médicos.
- Condiciones en las que se realiza el estudio (precisión y posicionamiento de las marcas utilizadas, repleción de ciertos órganos (vejiga), opacificación de recto e intestino.
- Variaciones a nivel del cálculo dosimétrico.

El margen de seguridad al CTV para definir el PTV varía según los autores. Gertsner y col.<sup>32</sup> proponen 10 mm y en caso de la motilidad uterina más importante ampliarlo a 20 mm. Bucchali y col.<sup>31</sup> proponen 15 mm hacia arriba, 6 mm hacia abajo y 9 mm anterior y posterior. Otros estudios preconizan márgenes de 7-10 mm en todas las direcciones utilizando métodos de verificación diferida.<sup>9</sup> Las verificaciones diarias en tiempo real con métodos de imagen guiada (IGRT) han permitido constatar que este margen puede reducirse a 3 mm pero esto es difícilmente aplicable a la rutina diaria.<sup>33</sup>

Como recomendación final, la expansión del CTV a 10-15 mm en todas las direcciones (excepto en dirección superior que debe ser de 2 cm) para producir el PTV puede ser adecuada, con el fin de asumir los errores de posicionamiento, así como las incertidumbres de la técnica de tratamiento empleada. A las regiones vasculares delimitadas en la TAC se le añade un margen de 1,5 cm para delimitar las áreas ganglionares.

## DELIMITACIÓN DE LOS ÓRGANOS DE RIESGO

Aunque la evaluación de los histogramas dosis-volumen se trata extensamente en otro capítulo, se mencio-

nan algunas consideraciones respecto a los órganos de riesgo en el tratamiento del cáncer de cérvix.



La limitación de dosis a órganos sanos se realiza fundamentalmente durante la braquiterapia debiendo procurarse, no obstante, disminuir el volumen irradiado de dichos órganos en lo posible sin comprometer el cubrimiento del volumen clínico. Se delimitarán en todos los casos el recto y la vejiga, que son los órganos más críticos en cuanto a toxicidad del tratamiento. El recto se delimitará desde el margen anal hasta la flexión rectosigmoidea que, normalmente se define en los cortes que van desde el promontorio sacro hasta las tuberosidades isquiáticas. Aunque el recto y la vejiga se visualizan adecuadamente en la TAC de planificación, puede utilizarse contraste rectal y/o vesical si se considera necesario.

Se mencionan algunas consideraciones generales de limitación de dosis para los casos en que todo el

tratamiento se realice con irradiación externa por imposibilidad de realización de braquiterapia. En estos casos, el 50% de la vejiga y el recto deben recibir menos de 55 y 60 Gy ( $V50 < 50\%$  y  $V60 < 50\%$ ), respectivamente. Si se considera necesario, aunque no hay prácticamente estudios de evaluación de histogramas dosis-volumen para estas estructuras, se pueden delimitar también las cabezas femorales ( $V50 < 10\%$ ) y el intestino delgado ( $V45 < 25\%$ ). Este último suele contornearse en bloque, sin separar todas las asas individuales, incluyendo toda la cavidad peritoneal (excluyendo recto y vejiga) desde L4-L5.<sup>24</sup>

En caso de irradiación de cadenas lumboaórticas se deben contornear ambos riñones, protegiendo al menos 2/3 de uno de ellos y limitando la dosis al otro a no más de 20 Gy en sus 2/3 partes.

## CONCLUSIONES

### TAC de simulación

---

1. Paciente en posición de decúbito supino con sistemas de contención pélvica o, en su defecto, rodillos bajo el hueso poplíteo. La posición en prono, junto a dispositivos como el *belly board*, solo está justificada en pacientes en situación postoperatoria.
2. En todos los casos, salvo contraindicación médica, se utilizará contraste intravenoso para la visualización de las estructuras vasculares. Opcionalmente, se usará contraste en recto y vejiga. Si se desea delimitar el intestino delgado es recomendable la utilización de contraste oral.

3. Cortes de TAC cada 5 mm.

4. Límites de la TAC:

- Límite superior: límite superior del cuerpo vertebral de L2 (T10 si se van a incluir las cadenas ganglionares lumboaórticas).

- Límite inferior: 5 cm por debajo del extremo distal de la vulva.

5. Simulación y tratamiento con la vejiga llena

6. Se puede utilizar marcador radiopaco para delimitar la extensión vaginal de la enfermedad.

7. En aquellos centros que dispongan de RMN, sería recomendable la fusión RMN/TAC.

### Volúmenes blanco

---

1. **GTV:** extensión tumoral macroscópica detectada en la exploración ginecológica más el tumor visible en TAC y/o RMN

2. **CTV:** Incluye las siguientes estructuras

- GTV

- Cérvix y útero completo más anejos.

- Afectación parametrial + 1 cm (si no hay afectación parametrial se incluirá la mitad interna de ambos parametrios)

- Ligamentos úterosacros

- Extensión tumoral vaginal + 1 cm (si no hay afectación vaginal se incluirá el tercio superior)

- Regiones ganglionares: Iliaca común (hasta L4-L5), externa e interna, obturadores, pudendos y presacros (hasta S3, zona de inserción de los ligamentos úterosacros). En caso de adenopatías inguinales patológicas o afectación del tercio inferior vaginal se incluirán la cadena inguinal superficial y profunda. En caso de inclusión de lumboaórticos delimitar las estructuras vasculares desde D12.

3. **PTV:** márgenes del útero 1 cm en todas las direcciones excepto en dirección superior que será de 2 cm. En las áreas ganglionares se delimitará la región vascular con un margen de 1,5 cm.

4. **OR:** recto y vejiga en todos los casos y ocasionalmente de las cabezas femorales, riñones e intestino delgado.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> KEYS HM, BUNDY BN, STEHMAN FB, et al.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340 (15): 1154-61, 1999.
- <sup>2</sup> WHITNEY CW, SAUSE W, BUNDY BN, et al.: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17 (5): 1339-48, 1999.
- <sup>3</sup> MORRIS M, EIFEL PJ, LU J, et al.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340 (15): 1137-43, 1999.
- <sup>4</sup> ROSE PG, BUNDY BN, WATKINS EB, et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340 (15): 1144-53, 1999.
- <sup>5</sup> PETERS WA 3RD, LIU PY, BARRETT RJ 2ND, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18 (8): 1606-13, 2000.
- <sup>6</sup> SEDLIS A, BUNDY BN, ROTMAN, MZ et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy vs. no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.
- <sup>7</sup> PINKAWA M, GAGEL B, DEMIREL G, SCHMACHTENBERG A, ASADPOUR B, EBLE MJ. Dose-volume histogram evaluation of prone and supine patient position in external beam radiotherapy for cervical and endometrial cancer. *Radiotherapy and Oncology* 69 (2003) 99-105.
- <sup>8</sup> OLOFSEN-VAN ACHT MJ, VAN DEN BERG HA, QUINT S, et al. Reduction of irradiated small bowel volume and accurate patient positioning by use of a bellyboard device in pelvic radiotherapy of gynecological cancer patients. *Radiother Oncol* 2001;59:87-93.
- <sup>9</sup> MITINE C, HOORNAERT MT, DUTREIX A, BEAUDUIN M. Radiotherapy of pelvic malignancies : impact of two types of rigid immobilisation devices on localisation errors. *Radiother Oncol* 1999 ; 52 : 19-27.
- <sup>10</sup> International Commission on Radiation Units and measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Supplement to ICRU 50. ICRU report 62, 1999.
- <sup>11</sup> VIALA J. L0 imagerie du cancer du col ute´rin. *Cancer Radiother* 2000;4:109-12;50:873-81;
- <sup>12</sup> RUBENS D, THORNBURY JR, ANGEL C, et al. Stage IB cervical carcinoma: comparison of clinical, MR and pathologic staging. *Am J Roentgenol* 1998;150:135-8;
- <sup>13</sup> MAYR NA, YUH WT, ZHENG J, et al. Tumor size evaluated by pelvic examination compared with 3-D quantitative analysis in the prediction of outcome for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:395-404;
- <sup>14</sup> HRICAK H, LACEY CG, SANDLES LG, CHANG YC, WINKLER ML, STERN JL. Invasive cervical carcinoma : comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988 ; 166 : 623-31.
- <sup>15</sup> GRECO A, MASON P, LEUNG AWL, et al. Staging of carcinoma of the uterine cervix: MRI-surgical correlation. *Clin Radiol* 1989;40: 401-5;
- <sup>16</sup> FINLAY MH, ACKERMAN I, TIRONA RG, HAMILTON P, BARBERA L, THOMAS L. 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.*, Vol. 64, No. 1, pp. 205-209, 2006;
- <sup>17</sup> KIM RY, MCGINNIS S, SPENCER SA, et al. Conventional four- field pelvic radiotherapy technique



- without computer tomography- treatment planning in cancer of the cervix: Potential geographic miss and its impact on pelvic control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:109–112.
- <sup>18</sup> RUSSELL AH. Contemporary radiation treatment planning for patients with cancer of the uterine cervix. *Semin Oncol* 1994;21:30–41;
- <sup>19</sup> GREER BE, WUI-JIN K, FIGGE DC, et al. Gynecologic radiotherapy fields defined by intra-operative measurements. *Gynecol Oncol* 1990;38:421–424.
- <sup>20</sup> MCALPINE A, SCHLAERTH JB, LIM P, et al. Radiation fields in gynecologic oncology: Correlation of soft tissue (surgical) to radiologic landmarks. *Gynecol Oncol* 2004;92:25–30;
- <sup>21</sup> ZUNINO S, ROSATO O, LUCINO S, et al. Anatomic study of the pelvis in carcinoma of the uterine cervix as related to the box technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:53–59;
- <sup>22</sup> BONIN SR, LANCIANO RM, CORN BW, et al. 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;34:167–172;
- <sup>23</sup> PENDLEBURY SC, CAHILL S, CRANDON AJ, et al. Role of bipedal lymphangiogram in radiation treatment planning for cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:959–962;
- <sup>24</sup> ROESKE JC, LUIAN A, ROTMENSCH J. Intensity-modulated pelvic radiation therapy in patients with gynaecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;48:1613–21.
- <sup>25</sup> CHAO JC, LIN M. Lymphangiogram assisted lymph node target delineation for patients with gynaecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1147–52.
- <sup>26</sup> TAYLOR A, ROCKALL AG, POWELL MEB. Magnetic resonance lymphography to localize pelvic lymph nodes for intensity modulated radiotherapy in gynecological cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:7–15;
- <sup>27</sup> PORTALURI M, BAMBACE S, PEREZ C, GIULIANO G, ANGONE G, SCIALPI M, PILI G, V DIDONNA, ALLORO E. Clinical and anatomical guidelines in pelvic cancer contouring for radiotherapy treatment planning. *Cancer/Radiothérapie* 8 (2004) 222–229
- <sup>28</sup> MARTÍNEZ-MONGE R, FERNANDES PS, GUPTA N et al. Cross-sectional nodal atlas: a tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiology* 1999; 211:815-828.
- <sup>29</sup> ROTMAN M, PAJAK TF, CHOI K et al. prophylactic extended-field irradiation of paraaortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinoma: ten year treatment result of RTOG 79-20. *JAMA*1995; 274:387-393
- <sup>30</sup> HAIE C, PEJOVIK MH, GERBAULET A et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma?. Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother oncol* 1988; 101-112.
- <sup>31</sup> BUCHALI A, KOSWIG S, DINGES S, ROSENTHAL P, SALK J, LACKNER G, et al. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 1999 ; 52 : 29-34.
- <sup>32</sup> GERSTNER N, WACHTER S, KNOCKE TH, FELLNER C, WAMBERSIE A, POTTER R. The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol* 1999 ; 51 : 71-8;
- <sup>33</sup> STROOM JC, OLOFSEN-VAN ACHT MJ, QUINT S, SEVEN M, DE HOOG M, CREUTZBERG CL et al. On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecologic tumors. *Int J Radiat Oncol Phys* 2000; 46: 499-506.





# **CARCINOMA DE ENDOMETRIO**

---

MARTÍN DE VIDALES CERVANTES, C. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

RODRÍGUEZ PÉREZ, A. Hospital Central de la Defensa, Madrid.

---





## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente, especialmente en la sexta y séptima décadas de la vida y representa aproximadamente el 8,4% de todos los cánceres en mujeres. No obstante, sólo supone el 4% de las muertes por este motivo, debido a que en el 75% de los casos el tumor se encuentra confinado al útero en el momento del diagnóstico y se manifiesta de forma precoz, generalmente como sangrado vaginal en las pacientes posmenopáusicas. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma endometrioide (75-80%).

La radioterapia externa con o sin braquiterapia suele ser el tratamiento adyuvante a la cirugía en muchas pacientes y el tratamiento en caso de tumores inoperables o recidivas.

Existe cierta controversia en el tratamiento adyuvante con radioterapia en pacientes con estadios I y II ya que si bien ha demostrado una disminución en el riesgo de recaída local, no ha demostrado un beneficio claro en la supervivencia debido a la morbilidad, fundamentalmente intestinal.<sup>1,2</sup> Incluso algunos autores afirman que la braquiterapia sobre la cúpula vaginal podría ser una alternativa aceptable a la radioterapia externa especialmente cuando las pacientes han sido correctamente estadiadas y se ha realizado una linfa-

denectomía adecuada, ya que la mayoría de las recaídas se producen en la cúpula vaginal.<sup>3,4</sup>

El papel de la irradiación abdominal no está claramente definido, tendría utilidad en estadio IIIC por afectación de ganglios paraaórticos y estadio IV con enfermedad confinada al abdomen o pelvis, con implantes peritoneales, en las que se ha realizado cirugía, dejando enfermedad residual menor o igual a 2 cm, con un buen "performance status" y en carcinomas de células claras o papilares serosos,<sup>5,6</sup> en algunos casos asociada al uso de quimioterapia. A pesar de ello, la mayoría de los autores consideran que son necesarios ensayos aleatorios con radioquimioterapia ya sea concomitante o secuencial.

Es importante señalar la relevancia actual del PET en el diagnóstico de la afectación ganglionar pélvica y paraaórtica,<sup>7</sup> de su uso en la planificación 3D<sup>8</sup> y la posibilidad de la fusión de imágenes con la TAC.<sup>9</sup> Las nuevas técnicas para la localización del volumen como la inyección de anticuerpos marcados para identificar enfermedad oculta o microscópica, nos ayudarán a precisar la intensidad de dosis.

Existen trabajos publicados en los que el uso de la radioterapia de intensidad modulada permite aumentar la dosis en algunos casos como en la afec-

tación de ganglios paraaórticos y disminuir la dosis en los órganos de riesgo disminuyendo la toxicidad gastrointestinal aguda y crónica y hematológica cuando se realizan tratamientos concomitantes con quimiorradioterapia.<sup>10,11</sup> Actualmente existe un grupo de trabajo que está desarrollando un consenso para el tratamiento de los tumores gine-

cológicos con esta técnica. También existe algún trabajo reciente<sup>12</sup> que concluye que el uso de radioterapia estereotáxica fraccionada como sobreimpresión después de la radioterapia pélvica en la cúpula vaginal o en caso de recidivas vaginales es una técnica bien tolerada que podría considerarse como una alternativa a la braquiterapia.

## TAC DE SIMULACIÓN

Desde hace unas décadas el uso de la TAC y más recientemente de la RMN en la planificación de los tratamientos constituye la práctica diaria en los servicios de oncología radioterápica. Este proceso incluye

la obtención 3D de las imágenes anatómicas, la definición de los volúmenes de tratamiento, de los órganos de riesgo, el cálculo de la dosis y la obtención de histogramas dosis-volumen.

### Posicionamiento

Si bien la mayoría de los servicios de oncología radioterápica tratan a las pacientes con tumores ginecológicos en decúbito supino basándose en los resultados publicados<sup>13</sup> y en la comodidad y estabilidad durante el tratamiento de las pacientes, algunos autores como Pinkawa<sup>14</sup> recomiendan el decúbito prono (utilizando *belly-board*) para la radioterapia externa pélvica debido al menor porcentaje de intestino delgado que recibe dosis elevadas, sobre todo en pacientes con un abdomen péndulo. En prono, la vejiga se desplaza anteriormente y tiende a alejarse del volumen blanco, recibiendo menos dosis (15%

menos en la isodosis del 90%), sin embargo, el recto se desplaza hacia el volumen blanco, recibiendo una dosis mayor (11% más en la isodosis del 90%). La bibliografía sugiere una menor dosis de tolerancia para el recto que para la vejiga y este hecho es especialmente importante en aquellas situaciones en las que se combinan la radioterapia externa con la braquiterapia, en las que el recto puede alcanzar dosis elevadas. Montana y col.,<sup>15</sup> publican una incidencia de cistitis del 9% y de proctitis del 16%, cuando se excede una dosis de 70 Gy en vejiga y recto. También en prono los vasos y ganglios regionales se des-



plazan hacia delante, obligando a aumentar el tamaño del PTV en ese sentido. Otro inconveniente de esta posición es que podría existir una mayor variación en la posición del útero, fundamentalmente a nivel del fundus en el caso de tumores no quirúrgicos.

Por lo tanto, basándonos en todo lo anterior y considerando que la protección del recto es prioritaria, parece que es preferible la posición en supino, sobre todo en el caso de tratamientos combinados con radioterapia externa y braquiterapia.

### Sistemas de inmovilización

---

Es frecuente el uso de sistemas rígidos de inmovilización para la pelvis como la cuna alfa y el *orfit cast* que mejoran la reproducibilidad diaria del tratamiento,

sin embargo, hay autores que consideran que el beneficio es escaso al compararlo con el coste y con el gran volumen de estos sistemas (Mitine y col.).<sup>16</sup>

### Repleción de órganos críticos

---

Roeske y col.<sup>17</sup> analizando las variaciones en recto y vejiga en el tratamiento de los carcinomas prostáticos demuestran variaciones en el volumen rectal y vesical de  $\pm 30\%$  desde la TAC de planificación. Sin embargo, existen pocos trabajos analizando el movimiento en tumores ginecológicos porque la mayoría de los órganos y tejidos dentro de la pelvis se irradiaban de forma casi uniforme. Gerstner y col.<sup>18</sup> muestran que el volumen de la vejiga se relaciona con el volumen de intesti-

no delgado en el campo de tratamiento. Pacientes con volúmenes vesicales pequeños tendían a incluir mayor cantidad de intestino en el campo de tratamiento. Buchali y col.<sup>19</sup> examinaron el efecto del llenado de la vejiga durante la simulación, encontrando que un correcto llenado de la vejiga es esencial para reducir toxicidad vesical e intestinal, al desplazar anteriormente ambas estructuras, sin embargo, el llenado rectal no se tradujo en un efecto protector del mismo.

### Realización de la TAC

---

Las imágenes se deben tomar en la misma posición en la que la paciente va a ser tratada. Sobre una superficie plana, en decúbito supino, con una almohada, con ambos brazos cruzados sobre

el pecho y con un rodillo bajo el hueco poplíteo o algún sistema inmovilizador de piernas o de pelvis que nos permita reproducir con mayor facilidad el tratamiento diario. Se advierte a las pacien-

tes que durante todos los procedimientos tengan la vejiga llena, tanto en la TAC de planificación como durante el tratamiento.

El uso de contraste intravenoso nos puede ayudar a identificar la vascularización pélvica y ayudarnos a localizar los distintos grupos ganglionares pero se puede evitar si tenemos una TAC de diagnóstico reciente con contraste. Se podrá administrar contraste oral previo a la realización de la TAC de simulación para un correcto contorno del intestino delgado.

Se obtienen cortes de TAC a interva-

los de 0,5-1 cm desde el espacio L3-L4 hasta el borde caudal de las tuberosidades isquiáticas. Tras la publicación del estudio anatómico de pelvis femeninas en cadáveres de Zunino y col.,<sup>20</sup> sabemos que si bien en el 90% de los casos la bifurcación de la aorta tiene lugar entre el límite inferior de L4 y el límite superior de L5, en el 10% restante, dicha bifurcación se produce entre L3-L4. En el caso de incluir ganglios paraaórticos, el límite de la TAC se situará por encima de T12.

La paciente previamente ha sido correctamente alineada mediante láser, tatuándose dichas marcas en la piel.

## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO Y TEJIDOS NORMALES

### 1. VOLÚMENES BLANCO

---

#### GTV

Cuando el tratamiento es postoperatorio y no se evidencia tumor residual, no existe GTV. Se puede definir en casos de tumores no quirúrgicos por algún motivo o en el caso de recidivas pélvicas vaginales o ganglionares. Parece que en tumores ginecológicos, la resonancia permite

delimitar este GTV mejor que la exploración física y la TAC.<sup>21</sup> La eficacia de la TAC está limitada por el poco contraste en tejidos blandos y su valor limitado para distinguir entre tejido tumoral y tejido sano, da igual que se trate de cérvix, útero o tejidos parametriales.

#### CTV

En el caso de la radioterapia postoperatoria en el carcinoma de endome-

trio incluye el lecho tumoral, tejidos parametriales, los ganglios pélvicos



(iliacos internos, externos, obturadores e iliacos comunes) y la mitad o los dos tercios superiores de la vagina. En pacientes de alto riesgo debe incluirse toda la vagina. El límite superior e inferior del CTV suele definirse por referencias óseas. El límite superior se contornea 2 cm por debajo de la unión L4-L5 o 1 cm por encima del espacio L5-S1. El límite inferior 1 cm por debajo de los agujeros obturadores. Si existe afectación de ganglios paraaórticos, éstos deben incluirse en el CTV, extendiéndose generalmente entre T12 y L4. Para delimitar las regiones ganglionares (iliacos comunes, externos e internos), se marcan los vasos (mejor si se identifican con contraste), más 2 cm de margen. No es necesario contornear

de forma simétrica estos márgenes alrededor de los vasos, el margen puede ser menor a lo largo del músculo psoas y en los huesos pélvicos. Algunos autores<sup>22</sup> incluyen en el CTV la región presacra desde S1-S3 para cubrir la inserción de los ligamentos uterosacros y los linfáticos presacros. Existe un trabajo publicado sobre la afectación ganglionar según la localización del tumor primario que nos ayuda a delimitar el CTV en cortes de la TAC.<sup>23</sup> El margen depende de la extensión tumoral y en el caso de la vejiga y el recto debe quedar en su límite anatómico si no están afectados por la enfermedad o incluir la pared en el caso de que exista afectación.

## PTV

Sobre este margen no existe un claro consenso. La mayoría de los autores incluye el CTV con un margen de 10 mm aunque existen trabajos donde varía entre 5 y 15 mm. El PTV incluiría el CTV+margen interno+margen de configuración. Las variantes en el margen interno son más difíciles de controlar ya que se deben a variaciones fisiológicas como el llenado vesical y rectal. Por el contrario, las variaciones en el SM margen pueden reducirse de distintas formas, entre ellas con la visualización diaria de las imágenes portales, el adecuado uso de inmovili-

zadores y utilizando equipos en óptimas condiciones. Si se aumenta el tamaño del PTV por estas incertidumbres, hay que tener en cuenta la tolerancia de los tejidos de alrededor de ese PTV ya que puede aumentar la toxicidad y los efectos secundarios. Distintos autores han estudiado las variaciones en el margen de configuración en tumores ginecológicos con sistemas de imagen portal, observando errores fortuitos y sistemáticos entre 1,5 y 3,9 mm en todos los sentidos: transversal, longitudinal y anteroposterior.<sup>24</sup>



### 2. ÓRGANOS CRÍTICOS

---

Cuando parte o la totalidad de un órgano de riesgo se irradie por encima de los niveles de tolerancia, debe especificarse la dosis máxima según las recomendaciones del ICRU 50 así como el volumen de ese órgano que recibe esa dosis. En el tratamiento del carcinoma de endometrio los órganos críticos son los órganos pélvicos: vejiga, recto, intestino delgado y las cabezas femorales. Por ello, los órganos que generalmente deben ser contorneados son:

#### Recto

Se contornean las paredes externas del recto desde el ano hasta la flexura rectosigmoidea. Respecto a las dosis de tolerancia recomendadas para el recto se aconseja mantenerse en los rangos referidos en el capítulo de valoración de histogramas dosis-volumen en tumores pélvicos:  $V_{50-V60} \leq 60-40\%$ ,  $V_{70} < 25-30\%$  y reducirse al mínimo el porcentaje de volumen que recibe  $\geq 75$  Gy.

#### Vejiga

Se contornea la pared externa de toda la vejiga. Las dosis establecidas por Emami y col.<sup>25</sup> para que exista riesgo de microvejiga sintomática son TD5/5 de 80 Gy para 2/3 del volumen vesical y 65 Gy para el órgano entero. Michalski y col.<sup>26</sup> demuestran mayor toxicidad aguda  $\geq$  grado 2 cuando más del 30% del volumen de la vejiga recibe más de 65 Gy.

#### Cabezas femorales

Se contornean ambas cabezas. No más del 5% del volumen recibirá más de 52 Gy.

#### Intestino delgado

Algunos autores delimitan la cavidad peritoneal (excluyendo recto, vejiga, útero-vagina) o región intestinal, contorneando hasta 2 cm por encima del PTV (como recomienda ICRU 62) y no contornean asas intestinales individuales (Pinkawa). Sin embargo, otros autores como Ahamad y col.,<sup>27</sup> lo contornean incluyendo todo el intestino delgado intraperitoneal y los tejidos blandos intraperitoneales adyacentes, con un límite superior de 2 cm por encima del PTV. Si valoramos el HDV de intestino delgado, es imprescindible contornearlo completamente para lo que es necesario realizar la TAC simulación desde T11-T12, con administración 1 hora antes de contraste oral. Las dosis establecidas por Emami: son TD5/5 de 50 y 40 Gy, para 1/3 y el órgano entero, respectivamente. Algunos autores como Gallagher y col.<sup>28</sup> consideran que los efectos se correlacionan con el volumen de intestino delgado que recibe una dosis mayor de 45 Gy, Esthappan y col.<sup>29</sup> recomienda que el porcentaje de volumen de intestino delgado que recibe una dosis mayor o igual a 45 Gy, sea menor del 30%.

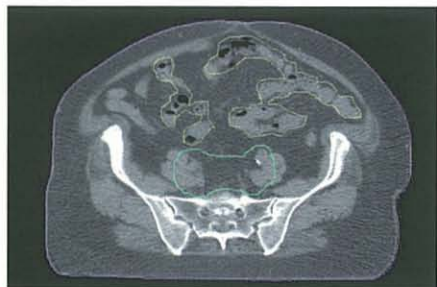


Figura 1

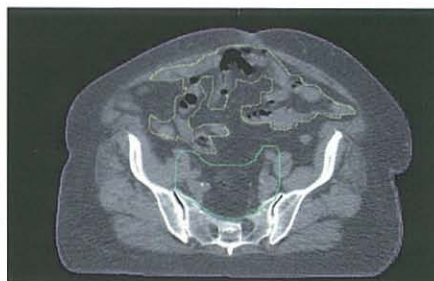


Figura 2



Figura 3

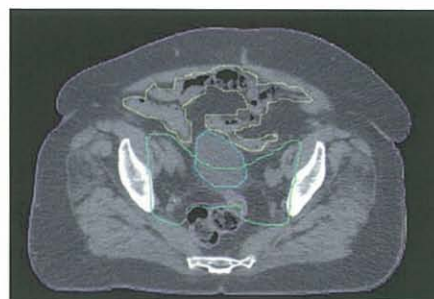


Figura 4

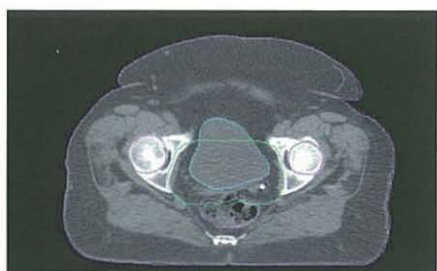


Figura 5

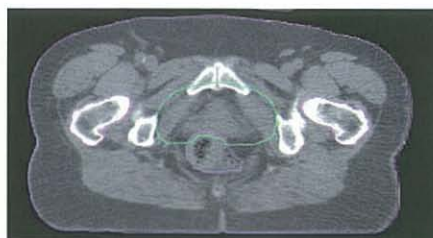


Figura 6



Figura 7

Fig. 1:CTV y órganos críticos (intestino delgado) en pelvis superior.; Fig. 2:CTV y órganos críticos en pelvis superior.; Fig. 3:CTV y órganos críticos (intestino delgado y recto) a nivel medio de la pelvis.; Fig. 4:CTV y órganos críticos (intestino delgado, vejiga y recto) a nivel medio de la pelvis.; Fig. 5:CTV y órganos críticos (vejiga, recto y cabezas femorales) en pelvis inferior.; Fig. 6:CTV y órganos críticos (recto y cabezas femorales) en pelvis inferior; Figura 7:CTV y órganos críticos (médula, hígado e intestino delgado) en el tratamiento de paraaórticos.



### Vagina

La vagina tolera mayores dosis; la parte superior puede tolerar 140 Gy y el tercio inferior entre 80 y 90 dependiendo del volumen tratado y la edad de la paciente.<sup>30</sup>

### Médula ósea

Actualmente también se está empezando a contornear la médula ósea como órgano crítico, fundamentalmente cuando se realizan tratamientos concomitantes con radioquimioterapia.<sup>31</sup> Como en la TAC no se puede valorar correctamente, se incluye todo el contenido de las crestas ilíacas desde el acetábulo.

Cuando hay que tratar los ganglios paraaórticos o en el caso de la irradiación abdominal total además tenemos que contornear como órganos críticos los riñones, el hígado y la médula espinal.

### Riñón

Se contornean ambos riñones en todos los cortes de la TAC, excluyendo el hilio renal. En cuanto a las dosis de tolerancia para el riñón, recordemos que las dosis establecidas por Emami son TD5/5 de 50, 30 y 23 Gy, para 1/2, 2/3 y el órgano entero, respectivamente. Las estimaciones de Emami están basadas fundamentalmente en criterios

clínicos más que en dosis detalladas o volúmenes y utilizaron para estimar la dosis de tolerancia del riñón, la nefroesclerosis. En un estudio reciente (Kos y col.),<sup>32</sup> se utiliza la gammagrafía renal y el análisis de HDV para investigar los efectos de la radiación sobre volúmenes renales parciales y demuestran que existen cambios gammagráficos a dosis tan bajas como 10 Gy sobre un volumen < 10%. Por tanto, es necesario revisar las dosis de tolerancia aceptadas actualmente para la irradiación renal. Mientras tanto mantenemos para el riñón, la recomendación de la INTO116 (MacDonald y col.),<sup>33</sup> estableciendo que la equivalencia de 2/3 de uno de los riñones debería estar totalmente protegido de radiación y no más del 33% de un riñón debería recibir más de 22 Gy.

### Hígado

Se contornea el hígado en todos los cortes. El uso de campos laterales para proteger la médula espinal y los riñones, ocasionan una mayor irradiación hepática. Las dosis de tolerancia para el hígado establecidas por Emami son TD5/5 de 50, 35 y 30 Gy, para 1/2, 2/3 y el órgano entero, respectivamente. Las recomendaciones del Intergrupo (estudio INTO116) limitan la dosis: menos del 60% del volumen hepático es expuesto a más de 30 Gy. Como ocurre con el riñón, las dosis de tole-



ancia se basan en criterios clínicos pero, la radioterapia conformada 3D y el seguimiento prospectivo de pacientes por enfermedad hepática inducida por la irradiación (RILD), ha llevado a un mejor conocimiento cuantitativo acerca de la tolerancia hepática. Investigadores de la Universidad de Michigan (Dawson y col.)<sup>34</sup> han publicado recientemente una amplia serie de pacientes con irradiación parcial del hígado, seguidos prospectivamente por RILD. Basándonos en estos datos, las dosis estimadas TD5/5 para la irradiación uniforme de 1/2, 2/3 y el órgano entero son 90, 47 y 31 Gy respectivamente. Así pues, se puede afirmar que la tolerancia del hígado es mayor que la que se estableció inicialmente y que un pequeño incremento en la dosis al añadirse campos laterales no se traduce en un incremento de la incidencia de RILD (Leong y col.).<sup>35</sup>

### **Médula espinal**

Algunos autores como Martel y col.,<sup>36</sup> contornean el canal medular, mientras que otros añaden a la médula un margen de 5 mm. En realidad se trataría del mismo volumen, ya que al pintar el canal medular se estaría añadiendo un margen de 5 mm a la médula. Numerosos estudios se han llevado a cabo para determinar la dosis segura que puede ser administrada sobre la médula. De todos ellos, se deduce que,

además de la dosis total, la dosis por fracción es uno de los factores más importantes en la aparición de mielopatías y así Kim y Fayos,<sup>37</sup> concluyen que pequeñas longitudes de médula pueden tolerar de forma segura 60 Gy en fracciones de 180-200cGy. El porcentaje del órgano irradiado es poco importante ya que en este órgano “en serie”, basta la más mínima porción que reciba una dosis inadmisibles para que se altere la función del mismo. Por tanto, la dosis que debemos respetar es la dosis máxima en cualquier zona de la médula, ya que será la que determine las probabilidades de complicación. Durante mucho tiempo se consideró una mayor radiosensibilidad de la médula dorsal en relación con la médula cervical, sin embargo, este hecho no ha podido ser demostrado ni por estudios clínicos de tolerancia de dosis ni por estudios experimentales. Marcus y Million<sup>38</sup> en sus estudios sobre médula cervical, demostraron claramente que una dosis de 45 Gy, con fraccionamiento convencional, corresponde a la zona más plana de la curva dosis-efecto, por lo que una dosis menor apenas disminuiría el riesgo de mielopatías. Estos autores tampoco encuentran complicaciones en su estudio, con dosis de 50 Gy. Para Emami, el TD 5/5 para la médula es de 50 Gy en una longitud de 10 cm. Posiblemente el riesgo del 5% esté sobreestimado ya que esta última dosis equivale a una tasa de

complicaciones < 0,2%. Sin embargo, los puntos calientes no se toleran bien y la médula no debe recibir más de 45 Gy, incluso en longitudes pequeñas. Con la técnica 3D (6 campos), menos del 1% recibe una dosis de 45 Gy, en

comparación con un 37% de la médula que recibe 45 Gy con campos AP/PA (Leong). Así pues, la dosis de tolerancia de la médula se establece en que no más del 10% reciba más de 45 Gy.<sup>39</sup>

## CONCLUSIONES

### TAC de simulación

---

- Posición en decúbito supino.
- Sobre una superficie plana, con los brazos cruzados sobre el pecho, fuera del campo de tratamiento, rodillo bajo el hueco poplíteo y sistema rígido de inmovilización (opcional).
- Referencias cutáneas de proyección con rayo láser sobre línea media anterior y laterales derecha e izquierda para definir el isocentro.
- Se realizarán cortes de TAC cada 0,5 - 1 cm.
- Se puede poner contraste IV para definir mejor la vasculatura pélvica y ayudarnos a localizar los distintos grupos ganglionares pero se puede evitar si tenemos una TAC de diagnóstico reciente.
- Se recomienda la administración de contraste oral, una hora antes, para opacificar el intestino delgado.
- Vejiga llena.
- Incluso en tratamientos exclusivamente pélvicos, se recomienda realizar la TAC de simulación desde T11-T12 (para un completo contorno del intestino delgado) hasta el periné.

### Volúmenes blanco

---

- **GTV:** Se puede definir en casos de tumores no quirúrgicos por algún motivo o en el caso de recidivas pélvicas vaginales o ganglionares. Incluye el tumor palpable, medible o visible con estudios de imagen.
- **CTV:** Incluye el lecho tumoral, tejidos parametriales, los ganglios pélvicos (iliacos

internos, externos, obturadores e iliacos comunes) y la mitad o los dos tercios superiores de la vagina. En pacientes de alto riesgo debe incluirse toda la vagina. El límite superior e inferior del CTV suele definirse por referencias óseas. El límite superior se contornea 2 cm por debajo de la unión L4-L5 o 1 cm por encima del espacio L5-S1. El límite inferior 1 cm por debajo de los agujeros obturadores. Si existe afectación de ganglios paraaórticos, éstos deben incluirse en el CTV, extendiéndose generalmente entre T12 y L4. Algunos autores incluyen en el CTV la región presacra desde S1-S3 para cubrir la inserción de los ligamentos utero-sacros y los linfáticos presacros.

- **PTV:** La mayoría de los autores incluyen el CTV con un margen de 10 mm aunque existen trabajos donde varía entre 5 y 15 mm.

## Órganos críticos

---

- **Recto:** Se contornean las paredes externas del recto desde el ano hasta la flexura recto-sigmoidea. Las dosis recomendadas son:  $V_{50-V60} \leq 60-40\%$ ,  $V_{70} < 25-30\%$  y reducir al mínimo el porcentaje de volumen que recibe  $\geq 75\text{Gy}$ .
- **Vejiga:** Se contornea la pared externa de toda la vejiga. En las dosis de referencia mantenemos las de Emami: 80 Gy para 2/3 del volumen vesical y 65 Gy para todo el órgano.
- **Cabezas femorales:** Se contornean ambas cabezas. No más del 5% del volumen recibirá más de 52 Gy.
- **Intestino delgado:** Se contornea todo el intestino delgado intraperitoneal y los tejidos blandos intraperitoneales adyacentes, con el límite superior 2 cm por encima del PTV. Se aconseja que el porcentaje de volumen de intestino delgado que reciba una dosis igual o mayor a 45 Gy, sea menor del 30%.
- **Hígado:** Se contornea el hígado en todos los cortes. Menos del 60% del volumen hepático será expuesto a más de 30 Gy.
- **Riñón:** Se contornean ambos riñones en todos los cortes de la TAC, excluyendo el hilio renal. 2/3 de uno de los riñones debería estar totalmente protegido de radiación y no más del 33% de un riñón debería recibir más de 22 Gy.
- **Médula espinal:** Se contornea el canal medular. La dosis de tolerancia de la médula se establece en que no más del 10% reciba más de 45 Gy.



## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> KEYS HM, ROBERTS JA, BRUNETTO VL, et al. 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; 92:744-751.
- <sup>2</sup> SCHOLTEN AN, VAN PUTTEN WLJ, BEERMAN H, et al. Postoperative radiotherapy for stage I endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:834-838.
- <sup>3</sup> ALEKTIAR KM, VENKATRAMAN E, CHI DS, et al. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:111-117.
- <sup>4</sup> SOLHJEM MC, PETERSEN I A, HADDOCK M G, et al. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1379-1384.
- <sup>5</sup> DUSENBERY KE, POTISH RA, GOLD DG, et al. Utility and limitations of abdominal radiotherapy in the management of endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2005; 96:635-642.
- <sup>6</sup> SUTTON G, AXELROD JH, BUNDY BN, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 755-763.
- <sup>7</sup> GRIGSBY P, SIEGEL AND F. DEHDASHTI. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of cervix. *J Clin Oncol* 2001; 19:3745-3749.
- <sup>8</sup> MUTIC P, GRIGSBY P, LOW D, et al. PET-guided three-dimensional treatment planing of intracavitary gynaecologic implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1104-1110.
- <sup>6</sup> MUTIC S, DEMPSEY J, BOSCH W et al. Multimodality image registration quality assurance for conformal three-dimensional treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2001; 51:255-260.
- <sup>10</sup> MUNDT AJ, LUJAN AE, ROTMENSCH J. et al. Intensity-modulated whole pelvis radiotherapy in woman with gynecologic malignances. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1330-1337.
- <sup>11</sup> BRISEY C, et al. Impact of intensity modulated radiation therapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignances. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1388-1396.
- <sup>12</sup> MOLLA M, ESCUDE LL, NOUET P, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy boost for gynecologic tumors: An alternative to brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:118-124.
- <sup>13</sup> ROESKE JC, LUJAN A, ROTMENSCH J, et al. Intensity-modulated whole pelvis radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1613-1621.
- <sup>14</sup> PINKAWA M, GAGEL B, DEMIREL C, et al. Dose-volume histogram evaluation of prone and supine patient position in external beam radiotherapy for cervical and endometrial cancer. *Radiother Oncol* 2003; 69:99-105.
- <sup>15</sup> MONTANA GS, FOWLER WC, Carcinoma of the cervix: Analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:95-100.
- <sup>16</sup> MITINE C, HOORNAEST MT, DUTREIX A et al. Radiotherapy of pelvic malignancies: Impact of two types of rigid immobilisation devices on localisations error. *Radiother Oncol* 1999; 52: 19-27.
- <sup>17</sup> ROESKE JC, FORMAN JD, MESINA CF, et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicle, bladder and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:1321-1329.
- <sup>18</sup> GERSTNER N, WACHTER S, KNOCKE TH, et al. The Benedit of beam's eye view base 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51:71-78.
- <sup>19</sup> BUCHALI A, KOSWIG S, DINGES S, et al. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynecological cancer. *Radiother Oncol* 1999; 52:29-34.

- 20 ZUNINO S, ROSATO O, LUCINO S et al. An anatomic study of the pelvis in carcinoma of the uterine cervix as related to the box technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:53-59.
- 21 KIM SH, CHOI BI, HAN JK, et al. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: Comparison of CT and MR in 99 patients. *J. Comput Assist Tomogr* 1993; 17:633-40.
- 22 ADLI M, MAYR NA, KAISER HS, et al. Does prone positioning reduce small bowel dose in pelvis radiation with intensity-modulated radiotherapy for gynecologic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:230-238.
- 23 MARTINEZ-MONGE R, FERNANDES PS, GUPTA N, et al. Cross-sectional nodal atlas: A tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiology* 1999; 211:815-828.
- 24 RUDAT V, FLENTJE M, OETZEL D, et al. Influence of the positioning error on 3D conformal dose distributions during fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol* 1994; 33:56-63.
- 25 EMAMI et al. Tolerance of normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:111.
- 26 MICHALSKI JM, WINTER K, PURDY JA, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:706-713.
- 27 AHAMAD A, D'SOUZA W, SALEHPOUR M et al. Intensity- Modulated Radiation Therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of normal-tissue-sparing effect to margin size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(4):1117-1124.
- 28 GALLAGER MJ, BRERETON HD, ROSTOK RA, et al. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1565-1573.
- 29 ESTHAPPAN J, MUTIC S, MALYAPA R, et al. Treatment planning guidelines regarding the use of CT/PET-Guided IMRT for cervical carcinoma with positive paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:1289-1297.
- 30 HEINTZ BL, KAYAN AR, CHAN P, et al. Radiation tolerate of the vaginal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:711.
- 31 LUJAN AE, MUNDT AJ, YAMADA SD, et al. Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvis radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:516-521.
- 32 KOST S, DORR W, KEINERT K, GLASER FH, ENDERT G, HERRMANN T. Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. *Int J Radiat Biol* 2002;78:695-702
- 33 MACDONNOLD JS. Chemoradiotherapy after surgery compare with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:735-30
- 34 DAWSON LA, NORMOLLE D, BALLER JM, et al. Analysis of radiation induced liver disease using Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:810-821.
- 35 LEONG T, WILLIS D, JOON DL, et al. 3D Conformal radiotherapy for gastric cancer-results of comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74(3):301-306.
- 36 MARTEL MK, SANDLER HM, CORNBATH WT et al. Dose volume complications analysis for visual pathway structures of patients with advanced paranasal sinus tumours. *Int J Radiat Biol* 1997;38(2):273-284.
- 37 KIM JH, FAYOS JV. Radiation tolerance of the cervical spinal cord. *Radiology* 1981; 139:473-478.
- 38 MARCUS RB, MILLION RR. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Biol* 1990;19:3-5.
- 39 RINGASH J, PERKINS G, BRIERLEY J et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer. A preferred plan? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:732-738.







# **VALORACIÓN DE HISTOGRAMAS DOSIS-VOLUMEN EN TUMORES PÉLVICOS**

---

ZAPATERO, A. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

GARCÍA-VICENTE, F. Servicio de Física Médica, H.U. de la Princesa, Madrid

RÍOS, P. B. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

---



## INTRODUCCIÓN

Múltiples estudios de radioterapia conformada 3D (RTC3D) e intensidad modulada (IMRT) con intensificación de dosis en tumores pélvicos, incluyendo estudios prospectivos, retrospectivos y ensayos aleatorios han confirmado de forma consistente una relación dosis-respuesta tanto para el control local de la enfermedad, como en última instancia, para el desarrollo de metástasis a distancia. Sin embargo, el aumento potencial del riesgo de complicaciones de tejidos sanos adyacentes (fundamentalmente intestino, recto, vejiga y cabezas femorales) ha sido una constante preocupación en estos estudios. Uno de los objetivos esenciales de la RTC3D (tanto en su forma estándar como en la radioterapia por modulación de intensidad IMRT) frente a radioterapia convencional, es precisa-

mente, disminuir las complicaciones a igualdad de dosis en el volumen blanco, o mantenerlas en límites aceptables en programas de escalada de dosis.

Desde su introducción, los histogramas dosis-volumen (HDV) han sido una herramienta inestimable para la evaluación de los planes de tratamiento y su cociente terapéutico, para predecir el riesgo de complicaciones de órganos críticos para una configuración determinada, y para la investigación de las dosis de tolerancia reales de órganos críticos, los NTCP (normal tissue complication probability) y TCP (tumor control probability). La forma de estos HDV depende de parámetros dependientes del tratamiento, esencialmente: técnica de tratamiento, definición del volumen blanco y definición de los órganos de riesgo.

## HISTOGRAMAS DOSIS-VOLUMEN (HDVs)

Los HDVs representan una de las herramientas más útiles y condensadas para evaluar, analizar y comparar la gran cantidad de datos dosimétricos generados en un plan de tratamiento de RTC3D. Existen dos tipos de HDV, diferenciales y acumulativos ó integrales, siendo estos últimos los más empleados.

- HDV diferenciales. Definen volúmenes que reciben una dosis determinada.
- HDV acumulativos. Es un gráfico en el que se representa el volumen o porcentaje de volumen (eje y) que recibe una dosis igual o superior a la indicada en el eje x. En estos histogramas el punto de origen o dosis de



origen 0 es el volumen total de la estructura analizada en el histograma, (es el volumen total el que al menos recibe 0 Gy), mientras que punto final a la derecha representa el volumen que recibe la máxima dosis.

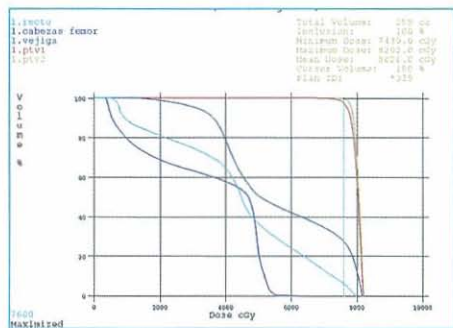


Figura 1. HDV Cáncer de próstata: PTV1: próstata y vesículas seminales 54 Gy con 4 puertas entrada conformadas; PTV2: próstata 76 Gy con 6 puertas de entrada conformadas. Dosis total prescrita a PTV: 76.00 Gy (5x2Gy); Dosis ICRU: 80.26.

Los HDVs son una herramienta esencial para la evaluación y comparación de planes de tratamiento en RTC3D. El planificador puede superponer en una sola gráfica, los HDV de diferentes planificaciones para cada estructura de interés (PTV, GTV, órganos críticos). Esta colección de gráficas proporcionan una información completa de la cantidad de volumen blanco, volumen tumoral o volumen de tejido sano que recibe una determinada dosis, permitiendo conocer para cada estrategia de tratamiento y de forma cuantitativa si existen regiones tumorales infra-dosificadas así como áreas de tejido sano sobredosificadas. Esta utilidad

permite implementar en cada gráfica cualquier restricción de dosis o dosis-volumen que indican los límites deseados en la dosis de cualquier órgano contorneado (p. ej. mínima dosis al PTV o máximo volumen de recto a recibir una dosis determinada), resultando fácil identificar cualquier HDV que viole alguna de las restricciones. La forma global y el área bajo la curva del HDV son los instrumentos tanto para determinar una cobertura y homogeneidad de dosis adecuadas en el volumen blanco, como para determinar la dosis "acceptable" de órganos críticos.

A veces las diferencias entre HDVs de dos planificaciones son claras y se puede elegir sin dificultad el mejor plan. Sin embargo, este no es el caso para HDVs de tejidos normales que se cruzan en regiones intermedias de dosis, con un HDV mejor para las dosis bajas y peor para las dosis altas. Esta dificultad junto al enorme volumen de datos a analizar en una planificación 3D ha promovido el desarrollo de figuras de mérito que condensan en un sólo número toda la información relativa a la evaluación de la planificación. Los más conocidos son la probabilidad de complicaciones de tejido normal NTCP y la probabilidad de control tumoral TCP, que si bien en la actualidad y en general no están suficientemente pulidos ni correlacionados con resultados clínicos como para predecir

una respuesta de forma absoluta, pueden usarse con cautela para comparar planes rivales y dentro de protocolos, hasta que su valor real esté establecido en la práctica clínica habitual.

Otras limitaciones en el uso de HDV son: 1) la pérdida inherente de información espacial en la construcción de la gráfica de un HDV: sabemos que hay zonas frías ó calientes en un determinado órgano pero no donde están; y 2) la dosis marcada en el eje de las X de un

HDV convencional, es la “dosis convencional”, que por supuesto no tiene en cuenta muchos factores que influyen los efectos de la dosis en los tejidos, como el cociente alfa/beta de cada estructura, tiempo global en aplicar el tratamiento, la dosis por sesión, y la longitud de las interrupciones de tratamiento. Por este motivo, se desarrolló el concepto de dosis biológica eficaz cuya incorporación a la valoración de los HDV convencionales se está investigando.<sup>1</sup>

## 1. VALORACIÓN DE HDV PARA RECTO

Existen numerosos estudios publicados que han investigado la incidencia y probabilidad de aparición de complicaciones rectales tras RTC3D. En muchos de estos estudios ha sido posible identificar diversas variables correlacionadas con un aumento en el riesgo de toxicidad rectal tardía, ya sea variables clínicas (antecedentes de diabetes mellitus o de morbilidad rectal aguda tras radioterapia), variables relacionadas con el tratamiento (empleo de hormonoterapia previa o concomitante, dosis elevadas de radiación  $\geq 75,6$  Gy), variables anatómicas (volumen total de recto), y finalmente, variables dosimétricas dependientes de parámetros procedentes de los HDV.<sup>2,3,4,5</sup>

Desde su introducción, los HDV se han empleado como una herramienta para la evaluación de los planes de

tratamiento. En la bibliografía se muestran análisis sobre la tolerancia del recto a la radiación como función del volumen irradiado, y parece que hay evidencia que demuestra un efecto volumen en la toxicidad rectal y más específicamente sangrado rectal, para determinados niveles de dosis.<sup>6,7</sup> Estas series han puesto de relevancia la importancia del volumen de recto expuesto a dosis intermedias y altas, así como la influencia del volumen total de recto o de pared de recto para describir esta relación dosis-volumen. La importancia de la identificación de estas variables radica en que pueden utilizarse como parámetros de referencia para evaluar y modificar los planes de tratamiento con RTC3D/IMRT.

Entre estas variables dosimétricas



correlacionadas significativamente con el riesgo de toxicidad rectal tardía, las más uniformemente publicadas son:

- la dosis máxima rectal con dosis de prescripción de 70,0 Gy-75,6 Gy.
- la dosis rectal media.
- el volumen de recto (en porcentaje y menos claramente en valores absolutos) que recibe dosis intermedias (50-60 Gy).

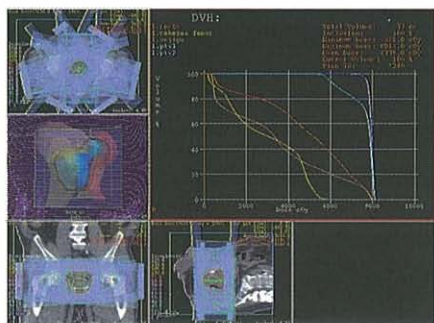


Figura 2: HDV cáncer de próstata PTV1: próstata y vesículas seminales 54 Gy con 4 puertas entrada conformadas; PTV2: próstata 76 Gy con 6 puertas de entrada conformadas. Dosis total prescrita a PTV: 76.00 Gy (5x2Gy); Dosis ICRU: 80.45. Histograma en los límites de restricción para recto: Dosis rectal media: 48 Gy; Vr70 30%; Vr60:40%.

Las restricciones en los valores de estas variables van a depender esencialmente de la dosis de prescripción, fraccionamiento, técnica de contorno del recto (longitud y sección de recto contorneado, y variabilidad interpersonal en el contorno) y la asociación con técnicas de braquiterapia entre otros.

Todos estos datos sugieren que cuando se considera conjuntamente la morbi-

lidad rectal tardía moderada y grave, el recto se comporta más como una estructura en paralelo, lo cual es congruente con el gran impacto de las dosis intermedias (40-60 Gy) a la hora de predecir el riesgo de complicaciones rectales (específicamente sangrado rectal). Sin embargo, si tenemos en cuenta los estudios que correlacionan el volumen de recto que recibe dosis elevadas (más de 70-75 Gy) con la morbilidad grave, concretamente cuando  $V70 > 30\%$ , la curva dosis-respuesta es sustancialmente diferente indicando que el recto parece comportarse más como un órgano en serie.

Una explicación posible para este hipotético comportamiento rectal a dosis intermedias y altas, podría ser que la irradiación de relativamente grandes volúmenes de recto con dosis intermedias (40-60 Gy) tiene algún papel en la aparición de un sangrado moderado, posiblemente debido a una disminución transitoria en la capacidad de reparación, siempre y cuando el volumen de recto que recibe dosis altas por encima de 70-75 Gy sea pequeño (lo que parece ser la situación típica de pacientes irradiados a dosis ICRU de 70-72 Gy). Cuando se escala la dosis hasta 74-78 Gy, si un volumen significativo de recto recibe dosis altas  $> 70-72$  Gy, la probabilidad de morbilidad grave incrementa rápidamente.

En relación con lo expuesto ante-



riormente, en términos prácticos de restricciones dosis-volumen en tratamientos con RTC3D/IMRT, puede establecerse que el rango de dosis intermedia ( $V50\text{-}V60 \geq 60\text{-}40\%$ ) es importante a la hora de reducir la probabilidad de

sangrado rectal grado 2; que limitar o restringir el  $V70$  ( $<30\text{-}25\%$ ) es también eficaz para minimizar el riesgo de sangrado grado 3; finalmente ha de reducirse al mínimo el porcentaje de volumen que recibe  $\geq 75$  Gy.

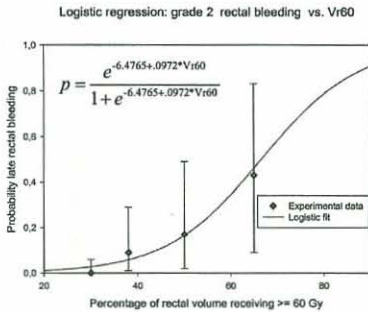


Figura 3 A

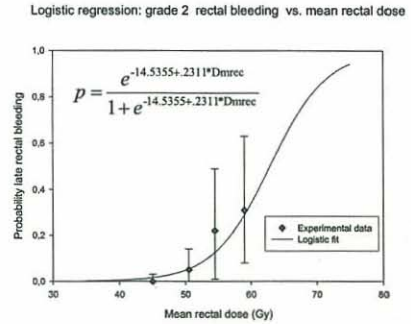


Figura 3 B

Figura 3 A: Regresión logística para sangrado rectal grado 2 vs.  $Vr60$ : Establece la probabilidad de desarrollar sangrado rectal grado 2 en relación al porcentaje de volumen de recto que recibe 60 Gy (obtenido de Zapatero A., García-Vicente F. IJROBP 2004 con permiso)

Figura 3 B: Regresión logística para sangrado rectal grado 2 vs. Dosis rectal media: Establece la probabilidad de desarrollar sangrado rectal grado 2 en relación a la dosis rectal media (obtenido de Zapatero A., García-Vicente F. IJROBP 2004 con permiso)

## Histogramas dosis-superficie

Para una correcta evaluación de los HDVs es determinante la definición de volumen rectal y el cálculo de distribución de dosis en su interior. Algunos autores opinan que los HDV no son siempre las medidas dosimétricas más apropiadas para el análisis de complicaciones rectales tras procedimientos de dosis altas de irradiación debido a que el recto es un órgano hueco.

Para resolver este problema se han llevado a cabo diversas investigaciones

como la definición de histogramas dosis-pared (dose-wall histograms - DWH: porcentaje acumulativo de HDV de la pared rectal) y dosis-superficie (DSH: porcentaje acumulativo de histogramas dosis- superficie).

Los DWH han sido investigados en diversas instituciones pero su uso ha quedado limitado por la dificultad intrínseca de contornear las paredes internas y externas del recto por dos razones: las limitaciones inherentes de la tomografía computerizada (TAC) para definir el espesor de la

pared rectal y la fiabilidad de los cálculos del DWH debido a la extremadamente delgadez del recto ( $< 2\text{mm}$ ) en algunas localizaciones. Una alternativa propuesta por otros investigadores es el diseño de un modelo matemático de la pared rectal con un espesor constante.<sup>8,9</sup> Sin embargo, de este planteamiento podría resultar un cálculo de HDV muy diferente de un DWH real.<sup>10,11</sup> Recientemente, ha sido publicado un estudio que ha analizado la correlación entre HDV y DWH en la evaluación de complicaciones rectales en pacientes con cán-

cer de próstata tratados con RTC3D.<sup>12</sup> Los resultados demuestran una estrecha y significativa correlación  $\geq 80\%$  entre parejas de parámetros dosimétricos de HDV y DWH de recto en RTC3D en cáncer de próstata. La ventaja inmediata derivada de este hallazgo es que puede obviarse el contorno de la pared rectal interna en casi el 90% de los pacientes cuando se usan estos modelos predictivos de morbilidad rectal basados en variables dosimétricas de HDV en las condiciones estándar de este estudio.

## 2. VALORACIÓN DE HDV EN VEJIGA

---

Estudios aleatorios que han comparado técnicas convencionales con conformadas han demostrado un descenso en la toxicidad gastrointestinal con técnicas 3D. Sin embargo no se hallaron diferencias en cuanto a morbilidad en vejiga, lo que condujo a la hipótesis de que es la dosis recibida por la uretra la responsable de la mayoría de los síntomas urinarios. Sólo unos pocos ensayos han estudiado las correlaciones de parámetros de HDV con la morbilidad genitourinaria.<sup>13</sup>

A pesar del aumento progresivo en la dosis prescrita en los últimos años, se sabe que el volumen del órgano incluido en áreas de dosis bajas ha de tenerse en cuenta en la planificación de tratamiento para minimizar la morbili-

dad. Una gran área periférica de dosis intermedias puede interferir en la capacidad de reparación de lesiones producidas en regiones centrales de dosis altas.

La fase aguda de los síntomas urinarios ocurre a las 4-6 semanas tras el inicio de la radioterapia fraccionada y se caracteriza por hiperemia y edema de mucosa. Los pacientes sufren de dolor, un chorro miccional débil y un aumento en la frecuencia miccional. Los síntomas agudos desaparecen rápidamente en la mayoría de los pacientes. La fase crónica se desarrolla en aproximadamente 6 meses y 2 años y se manifiesta como isquemia vascular asociada a un deterioro progresivo de la mucosa. La



fibrosis de la pared vesical y la consecuente disminución en la capacidad vesical puede ocurrir hasta 10 años después de la irradiación.<sup>14,15</sup>

Estudios recientes<sup>16,17</sup> en pacientes con cáncer de próstata tratados en programas de escalada de dosis, han identificado diversos parámetros dosimétricos que se correlacionan con la morbilidad urinaria aguda y tardía y son fundamentalmente: el volumen de vejiga, el área bajo la curva (AUC-B), el volumen relativo de vejiga (VB) que recibe  $>60\%$  el 30% de la dosis de referencia, o específicamente  $>65$  Gy (RTOG), la dosis total ( $\geq 78$  Gy sin IMRT) y en estrecha relación

con esta última, la dosis por sesión (1.8 vs. 2.0 Gy).

Así, una vejiga poco repleccionada y un gran volumen de vejiga irradiado a determinadas dosis se asocia a una duración más prolongada de los síntomas agudos, y en fases tardías, a síntomas secundarios a una disminución de la función del músculo vesical: chorro débil, vaciamiento incompleto, nicturia y poliaquiuria. Por el contrario, se consigue una mayor protección de la vejiga y del intestino delgado tratando con vejigas llenas. Se ha descrito que un llenado vesical de al menos 180 ml es adecuado para conseguir una baja toxicidad vesical e intestinal.



Figura 4. HDV radioterapia externa en cáncer de endometrio intervenido. PTV1: lecho quirúrgico, 2/3 vagina y cadenas ganglionares. Dosis total ICRU: 46 Gy (5x2Gy). Cuatro puertas de entrada conformadas. Previsto tratamiento combinado con braquiterapia con alta tasa de dosis.

### 3. VALORACIÓN DE HDV EN INTESTINO

El intestino es un órgano muy radio-sensible debido fundamentalmente a su rápida proliferación celular, y resulta por lo tanto esencial determinar el riesgo de complicaciones en la planificación de tratamiento de tumores pélvicos. Dosis por encima de 40 Gy en el tracto intestinal se asocian a algún gra-

do de toxicidad, con pérdida del epitelio de la mucosa, rotura de la barrera mucosa e inflamación que, dependiendo de la dosis originarán un ciclo progresivo de inducción de necrosis, esclerosis vascular y fibrosis.<sup>14</sup>

Sin embargo, el intestino es un órgano extremadamente móvil y flexible, lo



que implica una gran incertidumbre e imprecisión a la hora de establecer correlaciones dosis-volumen y predecir riesgos. Diversos autores<sup>18</sup> en series modestas, han tratado de cuantificar el impacto del movimiento intestinal en las estimaciones de los HDV y NTCP de intestino. Los hallazgos no hacen sino confirmar que el movimiento del intestino delgado origina grandes incertidumbres en los HDV y NTCP para cada paciente individual, y que estas diferencias son aún más pronunciadas entre pacientes.

Las grandes desviaciones estándar observadas en los HDV de cada paciente individual, más de un 20% para los tres volúmenes específicamente analizados en el trabajo (V30.8, V49.5 y V53.5), implican que las restricciones para el intestino derivadas de HDVs deberían ser aplicadas con gran precaución, ya que existe el riesgo de que éstas incertidumbres puedan conducir a la aplicación de dosis demasiado elevadas en el intestino, o a infradosificaciones en el volumen blanco. Esto es especialmente importante con el empleo de IMRT con planificación inversa, debido a los elevados gradientes de dosis manejados, si bien los resultados de análisis dosimétricos llevados a cabo en

grupos pequeños de pacientes con irradiación pélvica han mostrado una disminución significativa del volumen de intestino irradiado a dosis intermedias y altas con IMRT.<sup>19</sup>

Otra cuestión a tener en cuenta es que la posición del intestino depende obviamente del volumen y posición de otros órganos críticos, en particular de la vejiga, en una relación inversa: en la mayoría de los pacientes el volumen de la vejiga se correlaciona negativamente con el volumen de intestino que “cae” en la pelvis a nivel determinado. A esto se añade, el hecho de que porciones de intestino que están localizadas en contacto o próximas a zonas de la vejiga que reciben dosis altas (como es el caso de los tumores vesicales), recibirán a su vez dosis altas de radiación en estrecha relación con el volumen de vejiga irradiado. Por el mismo motivo, las estimaciones de NTCP correspondientes a estos HDV “heredan” estas mismas variaciones e incertidumbres.

En la actualidad, no ha sido posible demostrar ninguna correlación entre parámetros dosis-volumen derivados del volumen absoluto de intestino y los efectos tardíos intestinales.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

1. Los HDV representan una de las herramientas más útiles y condensadas en un plan de tratamiento de RTC3D. Existen dos tipos de HDV, diferenciales y acumulativos ó integrales, siendo estos últimos los más empleados.
2. Las restricciones dosis-volumen que pueden establecerse en tratamientos con RTC3D / IMRT, son entre otras:
  - el rango de dosis intermedia ( $V_{50}-V_{60} \leq 60-40$ )
  - limitar o restringir el  $V_{70}$  ( $<30-25\%$ )
  - reducir al mínimo el porcentaje de volumen que recibe  $\geq 75$  Gy.
3. Parece existir una estrecha y significativa correlación  $\geq 80\%$  entre parejas de parámetros dosimétricos de HDV y DWH de recto en RTC3D en el cáncer de próstata. La ventaja inmediata derivada de este hallazgo es que puede obviarse el contorno de la pared rectal interna en casi el 90% de los pacientes cuando se usan estos modelos predictivos.
4. Aunque no existen datos definitivos, se han identificado diversos parámetros dosimétricos que se correlacionan con la morbilidad urinaria aguda y tardía, fundamentalmente: el volumen de vejiga, el volumen relativo de vejiga (VB) que recibe  $>60$  el 30% de la dosis de referencia, o específicamente  $> 65$  Gy (RTOG), la dosis total ( $\geq 78$  Gy sin IMRT) y en estrecha relación con esta última, la dosis por sesión (1.8 vs. 2.0 Gy).
5. Dosis por encima de 40 Gy en el tracto intestinal se asocian a algún grado de toxicidad. Sin embargo, en la actualidad, no ha sido posible demostrar ninguna correlación entre parámetros dosis-volumen derivados del volumen absoluto de intestino y los efectos tardíos intestinales.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> ASHESH B JANI, CHRISTOPHER M HAND, CHARLES A PELIZZARI, JOHN C ROESKE, LANI KRAUZ and Srinivasan Vijayakumar Biological-effective versus conventional dose volume histograms correlated with late genitourinary and gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer: a matched pair analysis BMC Cancer 2003, 3:16
- <sup>2</sup> SCHULTHEISS TE, LEE WR, HUNT MA, HANLON AL, PETER RS, HANKS GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37(1):3-11.
- <sup>3</sup> HEROLD DM, HANLON AL, HANKS GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation mor-



- bidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 ;43(3):475-9.
- <sup>4</sup> SKWARCHUK MW, JACKSON A, ZELEFSKY MJ, VENKATRAMAN ES, COWEN DM, LEVEGRUN S, BURMAN CM, FUKS Z, LEIBEL SA, LING CC. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(1):103-13.
- <sup>5</sup> ALMUDENA ZAPATERO, FELICIANO GARCÍA-VICENTE, IGNASI MODELELL, PINO ALCÁNTARA, ALEJANDRO FLORIANO, ALFONSO CRUZ-CONDE, JUAN J. TORRES, AND ARMANDO PÉREZ-TORRUBIA, Impact of Mean Rectal Dose on Late Rectal Bleeding Alter Conformal Radiotherapy For Prostate Cancer:Dose-Vo lume Effect. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59: 1343-1351.
- <sup>6</sup> BENK VA, ADAMS JA, SHIPLEY WU, URIE MM, MCMANUS PL, EFIRD JT, WILLETT CG, GOITEIN M. Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 15;26(3):551-7.
- <sup>7</sup> T. RANCATIA, C. FIORINO, G. GAGLIARDIC, G.M. CATTANEOB, G. SANGUINETID, V. CASANOVA BORCAE, C. COZZARINIB, G. FELLIN, F. FOPPIANOG, G. GIRELLIE, L. MENEGOTTIE, A. PIAZZOLLAH, V. VAVASSORIH, R. Valdagni Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101) *Radiother Oncol* 2004;21-32
- <sup>8</sup> S. LI, A. BOYER, Y. LU, AND G. T. CHEN, "Analysis of the dose-surface histogram and dose-wall histogram for the rectum and bladder," *Med. Phys.* 1997;24:1107-1116.
- <sup>9</sup> S. Wachter, N. Gerstner, D. Dörner, G. Goldner, A. Colotto, A. Wambersie, and R. Potter, "The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 2002;52:91-100.
- <sup>10</sup> G. J. MEIJER, M. VAN DEN BRINK, M. S. HOOGEMAN, J. MEINDERS, AND J. V. LEBESQUE, "Dose-wall histograms and normalized dose-surface histograms for the rectum: A new method to analyze the dose distribution over the rectum in conformal radiotherapy," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 1999; 45:1073-1080.
- <sup>11</sup> J. V. LEBESQUE, A. M. BRUCE, A. P. KROES, A. TOUW, R. T. SHOUMAN, AND M. VAN HERK, "Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol., Phys.* 1995; 33:1109-1119.
- <sup>12</sup> FELICIANO GARCÍA-VICENTE, ALMUDENA ZAPATERO, ALEJANDRO FLORIANO et al. Statistical analysis of dose-volume and dose-wall histograms for rectal toxicity following 3D-CRT in prostate cancer *Med. Phys.* 2005;32:2503-2507.
- <sup>13</sup> KOPER PC, JANSEN P, VAN PUTTEN W, et al. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: Observations of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2004;73:1-9.
- <sup>14</sup> VAN DER KOGEL AJ. Radiation response and tolerance of normal tissues. In: Steel GG, editor. *Basic clinical radiobiology*. London: Arnold; 2002. p. 30-41.
- <sup>15</sup> A. ZAPATERO, C. MARTÍN DE VIDALES, A. MARÍN, L. CEREZO, R. ARELLANO, M. RABADAN, AND A. PEREZ-TORRUBIA. Invasive Bladder Cancer: A Single-Institution Experience With Bladder-Sparing Approach. *Int. J. Cancer (Radiat. Oncol. Invest)* 2000; 90:287-294.
- <sup>16</sup> JEFF M. MICHALSKI, KATHRYN WINTER, JAMES A. PURDY, et al. Toxicity After Three-Dimensional Radiotherapy for Prostate Cancer on RTOG 9406 Dose Level V. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:706-713.
- <sup>17</sup> MICHAEL PINKAWA, KARIN FISCHEDICK, BRANKA ASADPOUR, et al. Low-Grade Toxicity After Conformal Radiation Therapy For Prostate Cancer—Impact Of Bladder Volume *Int. J.*



Radiation Oncology Biol. Phys., 2006;64:835–841.

- <sup>18</sup> YNGVE KVINNSLANDA,B, LUDVIG PAUL MURENA,B The impact of organ motion on intestine doses and complication probabilities in radiotherapy of bladder cancer. Radiother Oncol 2005;76: 43–47.
- <sup>19</sup> JONATHAN B. ASHMAN, MICHAEL J. ZELEFSKY, MARGIE S. HUNT,STEVEN A. LEIBEL, AND ZVI FUKS. Whole Pelvic Radiotherapy For Prostate Cancer Using 3D Conformal And Intensity-Modulated Radiotherapy Int. J. Radiat Oncol Bio. Phys 2005;63: 765–771.
- <sup>20</sup> Lars Fokdala, Henriette Honore'b, Morten Høyera, Hans von der Maasea. Dose–volume histograms associated to long-term colorectal functions in patients receiving pelvic radiotherapy. Radiother Oncol 2005; 74: 203–210.





# CÁNCER DE MAMA

---

LÓPEZ CARRIZOSA, M<sup>a</sup> C. Hospital Central de la Defensa, Madrid.

PÉREZ REGADERA FERNÁNDEZ, J. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

ESTECHA MADRIGAL, S. Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

---





## INTRODUCCIÓN

La radioterapia externa en el tratamiento del cáncer de mama tiene un papel definido y está bien consolidado. Múltiples estudios avalan su utilización, tanto en el tratamiento conservador como tras mastectomía radical, ya que aumenta el control local,<sup>1,2</sup> y la supervivencia global.<sup>3,4</sup>

La irradiación de la mama restante o de la pared costal tiene unas indicaciones claras y no es objeto de controversias. Con respecto al tratamiento radioterápico de las cadenas ganglionares regionales, sobre todo de la mamaria interna y la fosa supraclavicular, las indicaciones no son aceptadas unánimemente, ya que el beneficio no está bien establecido.<sup>5</sup> Así, estas cadenas ganglionares se irradian de manera rutinaria en Francia y Países Escandinavos, en Italia y Reino Unido no se incluyen nunca en el campo de irradiación y en EE.UU. las escuelas están divididas al cincuenta por ciento.<sup>6</sup>

En los últimos años, la aparición de la técnica del ganglio centinela, ha supuesto una revolución en los tratamientos con radioterapia del cáncer de mama localizado, disminuyendo las indicaciones de linfadenectomía axilar y/o irradiación de las cadenas ganglionares axilares y reduciendo de

forma importante las secuelas del tratamiento.<sup>6</sup>

En general, el tratamiento con radioterapia postoperatoria se tolera bien, aunque no está exento de efectos secundarios, que pueden afectar la calidad de vida, y a veces la supervivencia de las enfermas.<sup>7</sup> La aparición de estas secuelas está relacionada con múltiples factores: proximidad de los órganos de riesgo, sobre todo el pulmón y el corazón, a la pared torácica que es característica de cada paciente; asociación de tratamientos sistémicos, quimioterapia y hormonoterapia; hábitos tabáquicos de las pacientes; edad; estado general previo al tratamiento; errores en el posicionamiento diario; movimientos respiratorios; y por último, con la técnica, fraccionamiento y energía utilizada para la irradiación, que estará condicionada, en parte, por la necesidad de incluir en el campo de tratamiento las cadenas ganglionares regionales.<sup>8,9,10</sup>

La toxicidad más importante se produce a nivel pulmonar, neumonitis por radiación, y cardiaco, isquemia miocárdica, en irradiación de la mama o pared torácica izquierdas, fundamentalmente cuando se incluye la cadena mamaria interna.<sup>11,12</sup> La aparición de reacciones adversas puede incrementarse por la existencia de enfermedades sistémicas o genéticas

previas que hacen estos órganos y tejidos más sensibles a la irradiación y por una mala técnica en la delimitación de volúmenes, sobre todo de las cadenas ganglionares regionales que se deban incluir en cada caso (volumen axilar, de la mamaria interna y supraclavicular).<sup>8,12</sup>

¿Se puede disminuir la aparición de morbilidad postirradiación con tratamientos más complejos, como la radioterapia conformada 3D o la radioterapia de intensidad modulada, mejor delimitación de volúmenes y órganos de riesgo y evitando errores en el posicionamiento diario de las pacientes?.

## CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

### 1. LA MAMA<sup>13</sup>

La mama es un órgano par, formada por masa glandular, grasa y tejido fibroso. Está situada en la pared anterior del tórax, sobre el músculo pectoral mayor. Se extiende desde la cara lateral del esternón hasta la línea axilar anterior homolateral y, longitudinalmente desde la 2ª-3ª costilla hasta la 6ª-7ª costilla. La mama se apoya en el músculo pectoral mayor y parte del serrato mayor, pudiendo tener prolongaciones que lleguen a la clavícula y al vértice axilar homolateral. En la axila inferior se encuentra, con frecuencia, tejido mamario mezclado con tejido conectivo y linfáticos que se conoce como cola o prolongación axilar de la mama de Spence.

La glándula mamaria tiene forma de un segmento de esfera o de disco aplastado y su convexidad es más pronunciada en la región externa e inferior de

la mama. La parte central anterior está formada por el complejo areola-pezones. La superficie anterior del cuerpo de la mama es muy irregular y está rodeada, excepto en la prolongación axilar, por una cápsula conjuntiva de donde salen prolongaciones hacia la dermis, la retináculo cutis, que atraviesan la capa grasa anterior y se denominan ligamentos de Cooper; entre esas prolongaciones fibrosas dejan celdillas ocupadas por tejido adiposo. Su superficie dorsal es lisa y se apoya sobre la fascia superficial. Entre la fascia superficial, la aponeurosis del músculo pectoral mayor y la parte externa de la aponeurosis del músculo serrato mayor, existe una capa celular que se denomina bolsa serosa de Chassaignac. La mama se mantiene en posición por la piel y por los ligamentos suspensorios, que son tractos fibrosos que unen el ligamento de Cooper y la fascia superficial.



La mama contiene 15-20 glándulas aisladas, cada una de las cuales está provista de un conducto excretor. Los conductos excretores se dirigen hacia el pezón en un trayecto sinuoso (conducto galactóforo) y presentan una dilatación fusiforme, cerca del pezón, denominada seno o ampolla galactófora. En situación central en la porción más prominente de la mama está el pezón, de forma cónico-cilíndrica, rugoso, con pequeñas depresiones a nivel de las cuales desembocan los conductos galactóforos. Alrededor del pezón existe una zona anular y rugosa que se denomina areola; su superficie es desigual por la presencia de pequeñas eminencias, llamadas tubérculos de Morgagni, que están formados por voluminosas glándulas sebáceas.

La forma y dimensiones de la mama son variables. Su volumen

varía según la edad, el estado hormonal y las características anatómicas de cada persona. Se apoya sobre la pared anterior del tórax, que puede ser más o menos convexa, según la morfología individual. Para su estudio se divide en cuatro cuadrantes, súpero-interno, súpero-externo, ífero-interno e ífero-externo y una zona central, areola-pezón. Tiene un límite interno, localizado a 3-4 cm de la cara lateral del esternón; un límite externo, a 2-4 cm por delante de la pared posterior de la cresta axilar, con la paciente en decúbito supino, aunque en ocasiones es difícil de precisar; un límite superior, que está 1-2 cm por debajo de un plano horizontal que pase por el límite inferior de la cabeza clavicular; y un límite inferior, que se localiza por debajo del surco submamario.

## 2. LA PARED TORÁCICA

---

Tras un tratamiento quirúrgico radical, mastectomía tipo Patey, debemos considerar la pared torácica, formada por la piel, los músculos pectorales, mayor y menor, parte superficial de la pared costal y residuos glandulares y tejido adiposo subcutáneo.<sup>14</sup>

La forma de la pared costal es variable entre distintas pacientes y el espe-

sor puede ser diferente incluso en la misma paciente.

Los límites de la pared torácica son los mismos que los utilizados para la mama; los límites superior e inferior se toman como prolongación de la mama contralateral y los límites interno y externo son simétricos a los límites de la otra mama.

### 3. GANGLIOS LINFÁTICOS

Los vasos linfáticos de los conductos galactóforos se unen y forman el plexo areolar. Desde ahí, el drenaje linfático de la mama se divide en ganglios de la cadena mamaria externa, conocidos como ganglios axilares; ganglios de la cadena mamaria interna; y vía linfática profunda. La vía externa o axilar comprende los grupos ganglionares de la mamaria externa, escapular, central, humeral e infraclavicular. La vía interna parte de los espacios intercostales hacia los ganglios de la cadena mamaria interna. La vía profunda nace en la cara profunda de la glándula mamaria y los linfáticos terminan en los ganglios infra y supraclaviculares y en los linfáticos de la mama contralateral.<sup>14</sup>

Tradicionalmente los ganglios de la **axila** se han dividido en 5 grupos: ganglios laterales a la vena axilar (4-6 ganglios), centrales (3-4 ganglios), apicales e infraclaviculares (6-12 ganglios) y subcapsulares (6-7 ganglios).<sup>6</sup> Berg,<sup>15</sup> en 1955, clasifica los ganglios axilares en tres niveles, según la posición relativa de los ganglios linfáticos con respecto al músculo pectoral menor:

1. El nivel I o nivel inferior contiene los ganglios situados lateralmente al borde externo del músculo pectoral menor, ascendiendo hacia la vena y

arteria axilar. Generalmente contiene de 10 a 14 ganglios linfáticos.

2. El nivel II o nivel medio que se encuentra entre los dos músculos pectorales a la altura de la 2ª costilla, y contiene, generalmente, de 4 a 6 ganglios, incluyendo el ganglio de Rotter, localizado entre ambos músculos pectorales.
3. El nivel III o superior se sitúa en la región infraclavicular, a nivel de la 1ª costilla. Contiene de 2 a 4 ganglios linfáticos que se localizan medialmente al borde interno del músculo pectoral menor.

El drenaje linfático de la **cadena mamaria interna**, está situado a nivel de la unión condroesternal y recibe la linfa a través del músculo pectoral y de los músculos intercostales. Los ganglios de la mamaria interna se localizan a lo largo de todo el esternón, pero su drenaje es más frecuente a nivel de los primeros espacios intercostales, en el siguiente orden: 2º, 1º, 3º y excepcionalmente en el 4º y 5º espacios intercostales.<sup>13,14</sup>

El drenaje linfático **supraclavicular**, descrito por Mornard, es un colector linfático, que parte de los cuadrantes superiores de la mama y se dirige a la fosa supraclavicular a través de la región infraclavicular y cuya existencia no es frecuente.<sup>13</sup>



## TAC DE SIMULACIÓN

Para realizar un tratamiento con radioterapia 3D hay que realizar una TAC para la localización del volumen blanco y de los órganos de riesgo.

Se debe elegir una posición cómoda de la enferma que se pueda reproducir diariamente, durante el tratamiento. La paciente se coloca en decúbito supino, con el brazo del lado afecto en abducción ( $> 90^\circ$ ), por encima de la cabeza y con la cabeza girada hacia el lado contralateral. La utilización de un plano inclinado  $15^\circ$  ó  $17^\circ$  puede ser útil para disminuir el volumen pulmonar incluido en el campo de irradiación. Se deben usar sistemas de inmovilización: cunas alfa, cuñas debajo de las piernas, etc.

Se alinea a la enferma con láser en el plano longitudinal y en el transversal, y se marcan tres puntos en el plano del isocentro transversal, uno en la línea media esternal y otros dos a nivel de la línea media axilar bilateral. Se marcará un cuarto punto, que se localizará en la línea media esternal a nivel del apófisis xifoides. La paciente se coloca en la mesa de la TAC sobre un

plano duro y se comprueba la alineación de los puntos con las luces láser de la TAC.

El estudio TAC debe abarcar toda la zona de tratamiento, incluyendo la región supraclavicular en caso de tratamiento sobre las cadenas ganglionares y toda la cavidad torácica, para tener una correcta información del HDV pulmonar; en ocasiones es importante incluir el hígado para tener información de la dosis recibida por ese órgano en las afectaciones del lado derecho. Se pondrán marcas plumadas en los puntos de referencia antes señalados y se marcará la cicatriz de tumorectomía con un elemento radiopaco. Es de utilidad colocar 2 marcas plumadas una en la parte superior de la mama (por palpación) y otra en el surco submamario, en la proyección del pezón hacia arriba y hacia abajo.

Debe conseguirse que un corte de la TAC pase por la línea del isocentro. La mayoría de los autores aconsejan la realización de cortes tomográficos cada 5 mm.<sup>8,16,17,18</sup>

## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO

En base a la necesidad de irradiar sólo la mama/pared costal o incluir cadenas ganglionares regionales, según

los factores de riesgo, se debe definir el GTV/CTV de la mama/pared costal y el GTV/CTV ganglionar.



## GTV/CTV EN TRATAMIENTO CONSERVADOR:

En la cirugía conservadora el tumor macroscópico se ha extirpado, por lo que no hay GTV. En la mama debemos diferenciar el CTV1: la glándula mamaria y el CTV2: lecho tumoral.<sup>14</sup>

Para definir el **CTV 1** se usan referencias anatómicas, palpación, marcas colocadas en la piel y tomodensitometría TAC. El límite superior del campo se sitúa por debajo de la cabeza de la clavícula; el límite inferior 1 cm por debajo del surco submamario; si la irradiación se va a realizar con telecobaltoterapia el límite inferior será de 1,5 cm debido al menor porcentaje de dosis en el borde del haz cuando se irradia con cobalto 60 con respecto a haces de fotones de rayos X procedentes de acelerador lineal, en los que la disminución de dosis administrada por el “efecto borde” es menor; el límite superficial se coloca 5 mm por debajo de la piel y el límite profundo debe incluir la cara anterior de la fascia pectoral y al menos 0,5 cm del músculo pectoral y se debe incluir toda la glándula mamaria visible en los cortes de la TAC y todo el tejido mamario residual entre la fascia del músculo pectoral mayor y la piel.<sup>18</sup>

Si es necesario sobreimpresionar el lecho tumoral en función de los hallazgos anatomopatológicos, se definirá el **CTV 2**, basándose en la mamografía previa, cicatriz de tumorectomía, clips

metálicos dejados en el acto quirúrgico, ecografía y cavidad de tumorectomía.<sup>17</sup>

Para compensar los errores de posicionamiento, movimientos respiratorios y penumbras, se define el PTV, que es el CTV con margen. Para el **PTV 1** el margen del CTV 1 será de 1-1,5 cm en la dirección cráneo-caudal, 1 cm en el límite superficial (aire) y en profundidad el margen debe tener en cuenta que la distancia máxima pulmonar en el corte central no sea superior a 2,5 cm.<sup>17,18,19</sup> Se debe evitar la mama contralateral.

Para el **PTV 2**, el margen al CTV 2 oscila entre 1-3 cm en base a que la recidiva local se localiza, en el 90% de los casos, en el propio lecho tumoral o en su proximidad inmediata, 1 cm.<sup>14,17,20</sup> En el estudio de la EORTC 22881/10882,<sup>21</sup> si los bordes son microscópicamente negativos, el margen añadido es de 1,5 cm y cuando se observa componente intraductal extenso (CIE) el margen añadido es mayor, 3 cm. El tipo de sobreimpresión (electrones, fotones, o implante de Ir-192) no influye en la aparición de recidiva local, pero sí encuentra que el volumen medio de tejido que se incluye en la sobreimpresión es muy diferente, según la técnica utilizada, siendo de 60 cm<sup>3</sup> cuando se realiza con Ir-192, de 144 cm<sup>3</sup> con electrones y de 288 cm<sup>3</sup> cuando se administra con fotones.<sup>21</sup> De acuerdo

con Kantorowitz,<sup>22</sup> cuando se utilizan electrones en la sobreimpresión del lecho tumoral, se debe elegir la energía en función de la profundidad de la zona más posterior de la tumorectomía con el margen, ya que no tiene sentido clínico que, en una enferma con un espesor mamario grande y un lecho de tumorectomía superficial se quiera cubrir todo el espesor de la mama hasta la pared torácica, ya que eso produciría fibrosis de la piel y una dosis no despreciable en el pulmón subyacente. Se recomienda que cuando se utilicen electrones, la dosis en el PTV2 sea lo mas homogénea posible y quede englobado por la isodosis del 90%.<sup>21</sup>

La mama debe irradiarse de la forma más homogénea posible, de acuerdo con los criterios de calidad definidos en el ICRU 62, de forma que el 95% del CTV debe recibir el 95% de la dosis prescrita (95%-107%).<sup>19</sup> Este objetivo no siempre se consigue, ya que intervienen múltiples factores, como el volumen y el espesor de la mama; en función de esos factores, el 21,3% (3,3%-48%) del volumen blanco

recibe una dosis  $\geq 107\%$  de la dosis prescrita y un 5,1% (0%-14,2%) recibe una dosis  $\geq 110\%$ .<sup>23</sup>

El impacto que los movimientos respiratorios tienen en la irradiación de la mama no es demasiado importante. En un estudio realizado en el hospital William Beaumont<sup>24</sup> se observa que la dosis que recibe la mama y el volumen de mama tratado es muy similar. Para ello, calcularon la dosis que recibía la mama, utilizando para la dosimetría una TAC adquirida al final de la inspiración normal, otra al final de la espiración normal, ambas realizadas mediante un sistema de control automatizado de la respiración y por último se realizó una TAC basal sin control respiratorio; el volumen mamario que recibió el 95% de la dosis prescrita fue del 99% en la dosimetría realizada con la TAC basal, del 98% en la realizada con inspiración normal y del 99% en la realizada con espiración normal. Las desviaciones producidas por la respiración se midieron fusionando las 3 TAC y se calcularon con respecto a la TAC basal (tabla 1).<sup>24</sup>

**Tabla 1: Movimientos respiratorios del límite medial y lateral de la mama**

Comparación con TAC Basal	Desplazamiento de la marca del borde medial (cm)	Desplazamiento de la marca del borde externo (cm)
TAC en inspiración	Anterior: 0,6 (0,3-1,1)	Anterior: 0,4 (0,1-0,7)
TAC en espiración	Posterior: 0,3 (0,0-0,6)	Posterior: 0,2 (0,0-0,9)



### GTV/CTV EN MASTECTOMÍA:

---

La utilización de quimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama, ha conseguido disminuir el número de pacientes que fracasan a distancia, sin embargo, ha sido poco eficaz en evitar las recidivas locales en el lecho de mastectomía en enfermas de alto riesgo (T3-T4, o con más de 4 ganglios positivos en la axila), por lo que en éstas

enfermas la administración de radioterapia adyuvante continúa siendo esencial para evitar este tipo de recidiva.<sup>25,26</sup> Se debe incluir la cicatriz de mastectomía completa y la pared costal subyacente. Los límites del **CTV** se deben marcar tomando como referencia la otra mama. El **PTV** se define con los mismos criterios del tratamiento conservador.<sup>14</sup>

### CTV/PTV GANGLIONAR

---

#### Fosa supraclavicular ± axila

---

El **CTV supraclavicular** tiene los siguientes límites: el límite medial se sitúa en los pedículos vertebrales de la columna cervical, el límite superior en el cricoides, el límite inferior en la parte más inferior de la cabeza de la clavícula, el límite lateral se extiende hasta la apófisis coracoides o la parte interna de cabeza humeral, el límite anterior lo forma el músculo esternocleidomastoideo y la fascia cervical y el límite posterior se localiza a mitad de camino entre el esternocleidomastoideo y la apófisis transversa vertebral.<sup>9</sup> Para el **PTV**, se da un margen de 5-10 mm al CTV.<sup>9,14</sup> Para delimitar el **CTV axilar** se tienen en cuenta las consideraciones anatómicas antes descritas (relación con el pectoral menor: el nivel I por fuera, el II por detrás y el III por dentro). Como referencia pueden servir los clips dejados en el acto quirúrgico. **PTV:** CTV con un margen de 1 cm.<sup>9,14</sup>

Con este campo así diseñado incluimos los ganglios supraclaviculares, el nivel III, parte del nivel II y en algunos casos la parte más superior del nivel I axilar; si se considera necesario incluir la grasa axilar el límite lateral se sitúa por fuera de la cabeza humeral, que se debe proteger. Este campo lleva una angulación de 5-15 grados para que la divergencia del haz no irradie la médula cervical.

La posición del brazo en >90° de abducción produce un movimiento de los ganglios axilares, de los infraclaviculares y de los interpectores, incrementándose su profundidad con respecto a la posición del brazo en abducción. Los únicos ganglios que no modifican su posición son los de la mamaria interna y los supraclaviculares mediales.<sup>27</sup>

La delimitación de volúmenes se puede hacer de varias formas: según



Jephcott,<sup>28</sup> se pintan los ganglios que se visualicen, niveles I, II, y III (fosa infraclavicular) de forma separada y en relación a su disposición con respecto al pectoral menor, por otra parte se pintan los ganglios de la fosa supraclavicular (CTV) y posteriormente se les da un margen de 0,5 cm y se unen entre si formando el PTV. Madu<sup>29</sup> realiza la delimitación del volumen pintando en bloque la fosa supraclavicular y la fosa infraclavicular. En ambos estudios se señala la importancia que puede tener el plexo braquial como órgano de riesgo. La dosis que se prescribe es de 45 a 50 Gy. Con simulación convencional, la dosis se especifica a 3 cm en la fosa supraclavicular y a línea media axilar; cuando se realiza la simulación con TAC se observa que la profundidad media de los ganglios supraclaviculares es de 5 cm (3,9-8,3 cm) y para la fosa infraclavicular de 5,3 cm (3,3-7,6 cm).<sup>29</sup> El tratamiento con dosimetría 3D permite una optimización de la dosis que engloba de forma mas precisa el PTV.

Si el nivel I está libre de tumor la posibilidad de encontrar ganglios positivos en el nivel II es del 5% y en el nivel III del 1,6%; por otra parte, cuando el nivel I está afecto la posibilidad de encontrar afectados los niveles II y/o III es del 60%.<sup>30</sup> La afectación del nivel III axilar también se correlaciona con el número de ganglios afectados del nivel I-II, cuando el número de ganglios afectados es de 1-3 el porcentaje de afectación del nivel III es del 9%, sin

embargo cuando son > de 4 es del 47%.<sup>31</sup> Si la infiltración ganglionar de los niveles I-II es grosera, se asocia con infiltración ganglionar del nivel III en el 41% y sin embargo cuando ésta es microscópica sólo ocurre en el 15% de los casos.<sup>32</sup> De todos es conocido que la radioterapia de la mama con campos tangenciales incluye prácticamente todos los ganglios del nivel I y parte de los del nivel II. Existen algunos estudios que han publicado resultados sobre las recidivas en pacientes clínicamente N0 tratados con cirugía conservadora, sin linfadenectomía axilar ni irradiación específica de la axila; en este contexto el trabajo de Hoskin<sup>33</sup> demuestra un índice de recidivas <5%. En otro estudio similar, en el que se evalúan 92 pacientes (81% pT1, N0 clínico), tratadas conservadoramente sin disección axilar y radioterapia con campos tangenciales, no se observa ninguna recidiva axilar con un seguimiento medio de 50 meses.<sup>34</sup>

La irradiación de la fosa supraclavicular, en las enfermas con ganglios positivos, se debe a que es el primer sitio de fracaso en el 5-10% de las pacientes, y es un sitio de fracaso global en el 15-20%; por otra parte las enfermas con >4 ganglios tiene una incidencia de recidiva supraclavicular del 10% y las que tienen afectado el nivel III del 15,1%.<sup>35</sup>

La utilización del ganglio centinela, en los tumores mamarios precoces, está cambiando el manejo de la axila, ya que la seguridad diagnóstica del procedi-

miento es del 97-98% mientras que los falsos negativos son sólo del 5-10%.<sup>36</sup> Las enfermas con ganglio centinela negativo no requieren más vaciamiento y en las que el ganglio centinela es positivo, no hay unanimidad con respecto a

qué tratamiento seguir. La EORTC está realizando un estudio prospectivo (trial 10981/22023), en el que se distribuyen aleatoriamente a estas enfermas a recibir radioterapia sobre la axila ó cirugía, está pendiente de resultados.<sup>37</sup>

### Mamaria interna

El **CTV** se delimita 1 cm por fuera de los vasos de la mamaria interna en los 3º-4º primeros espacios intercostales. **PTV**: CTV más 1cm.<sup>26</sup>

La frecuencia de afectación de la cadena mamaria interna se ha estudiado en función del tamaño del tumor primario, de su localización y de la afectación axilar. En el trabajo realizado por Veronesi en el que se estudian 1.085 pacientes tratadas con mastectomía radical tipo Halsted y linfadenectomía de la mamaria interna, se observa que cuando los ganglios axilares no están infiltrados, los de la mamaria interna si lo están en el 8,9%, y cuando hay infiltración axilar la afectación de la mamaria interna asciende al 28,3%; por otra parte, la afectación de la mamaria interna se correlaciona con el número de ganglios axilares infiltrados: 17,3% si había 1, 27,6% si había 2 ó 3 y 40,2% si había más de 3.<sup>38</sup>

Otro estudio<sup>39</sup> valora el drenaje linfático tumoral por cuadrantes en 700 pacientes con la técnica del ganglio centinela, y encuentra que el drenaje exclusivo a la mamaria interna que se produce

por cuadrantes es: del 1,5% en CSE, del 2,6% en CSI, del 1,1% en CIE, del 5,8% en CII, y del 0% en el central. La localización del ganglio centinela en la mamaria interna, se correspondió con el espacio intercostal nº 1 en el 2%, con el nº 2, en el 27%, con el nº 3 en el 36%, con el nº 4 en el 24%, y con el nº 5 en el 10%.

Los campos de irradiación que se han utilizado a fin de incluir la mamaria interna, han sido muy variables; unas veces se engloban los 4 primeros espacios intercostales homolaterales,<sup>1</sup> y otras la cadena mamaria bilateralmente.<sup>3</sup> En el estudio prospectivo de la EORTC 22922/10925,<sup>40</sup> el límite inferior de la mamaria interna era el borde inferior de la 4ª costilla pudiendo desplazarse este borde inferiormente si el tumor se localizaba en cuadrantes inferiores; en este estudio no se realizó simulación con TAC. A pesar de los trabajos que demuestran que la radioterapia sobre el lecho y cadenas, en enfermas con 1-3 ganglios positivos y más de 4 ganglios positivos, mejora la supervivencia global y libre de recidiva locorregional;<sup>1,3</sup> el tratamiento de la mamaria interna es contro-



vertido, por dos razones: 1) su toxicidad cardiopulmonar, sobre todos si se utilizan fotones y el campo de mamaria se extiende inferiormente hasta el 4°-5° espacio intercostal, y 2) su utilidad, ya que en el momento actual, su impacto en la evolución de las enfermas podría ser menor debido a la utilización de quimioterapia más eficaz (antraciclinas). Desde el punto de vista radioterápico se puede limitar la toxicidad cardiopulmonar, con simulación con TAC, dosimetría 3D y usando electrones de energía adecuada, con la angulación necesaria.

Existen dos estudios prospectivos para demostrar la utilidad de la irradiación de la mamaria interna; uno de la EORTC

22922/10925,<sup>40</sup> iniciado en 1996, en el que pacientes con estadios I-III con tumores localizados en cuadrantes mediales - centrales, o con ganglios axilares positivos se distribuyen aleatoriamente a recibir radioterapia sobre la mama, mamaria interna y la parte interna de la fosa supraclavicular o radioterapia mamaria solamente, y otro del National Cancer Institute of Canada Clinical Trials (Group MA-20)<sup>41</sup> en el que se distribuyen aleatoriamente a las pacientes con ganglios axilares positivos o negativos pero de alto riesgo a recibir radioterapia en la mama y todas las cadenas, excluida la parte inferior y externa de la axila, frente a radioterapia sólo sobre la mama. Ambos están pendientes de resultados.

## ÓRGANOS DE RIESGO Y VALORACIÓN DE HISTOGRAMAS DOSIS-VOLUMEN

### 1. PIEL

La piel puede presentar reacciones agudas y la más frecuente es el eritema o radiodermitis grado 1 de la RTOG, que suele aparecer a dosis de 25-30 Gy. A nivel de los pliegues, axilar y submamario, puede aparecer una radiodermitis grado 2 o 3, que se relaciona más con el tamaño y la forma de la mama, voluminosas y ptósicas, que con la dosis prescrita. Como secuelas tardías pueden aparecer telangiectasias cutáneas, retracciones y fibrosis de la mama,

relacionadas con áreas de sobredosificación, distribución no homogénea de la dosis y abundante tejido adiposo en la mama. Para evitar o minimizar las secuelas agudas superiores a grado 2 y las tardías, la recomendación<sup>42</sup> es no sobrepasar la dosis de 70 Gy en 10 cm<sup>2</sup> de piel, 60 Gy a 30 cm<sup>2</sup> ó 50-55 Gy a 100 cm<sup>2</sup> y obtener la máxima homogeneidad de dosis en la mama, para que el 95% del CTV reciba entre el 95% y 107% de la dosis prescrita.<sup>43</sup>



CÁNCER DE MAMA

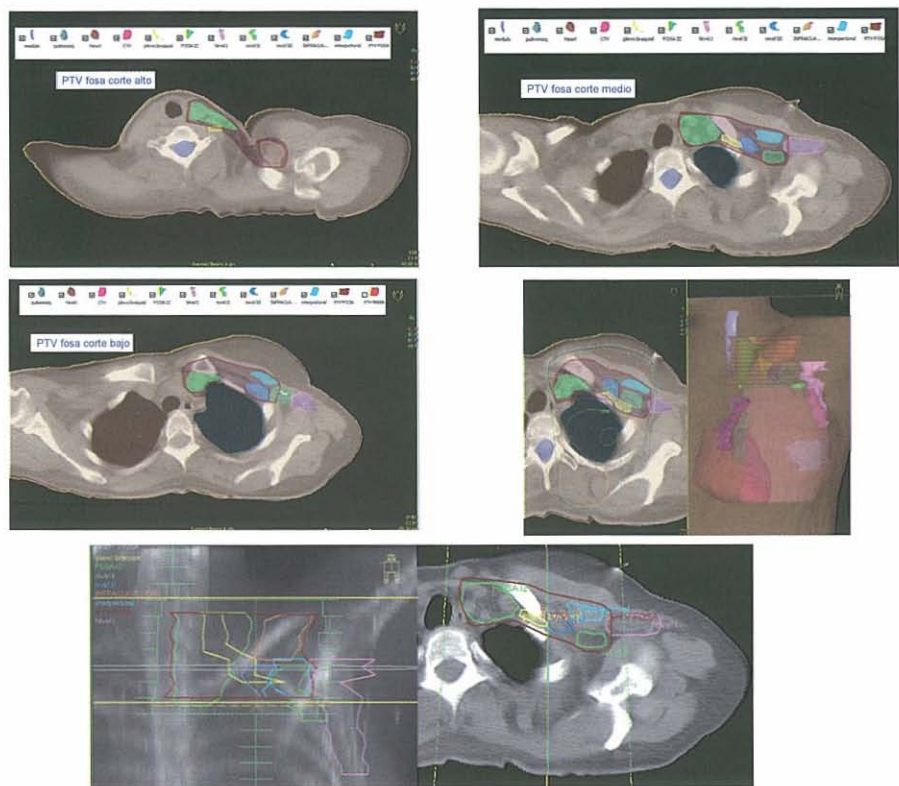


Fig 1.- PTV supraclavicular y axilar; reconstrucción volumétrica 3D. Ganglios infraclaviculares (naranja). Supraclaviculares mediales (verde). Plexo braquial (amarillo). Nivel axilar I (rosa). Ganglio interpectoral (azul claro). Nivel axilar III (azul oscuro). Nivel axilar II (verde lateral). DRR.

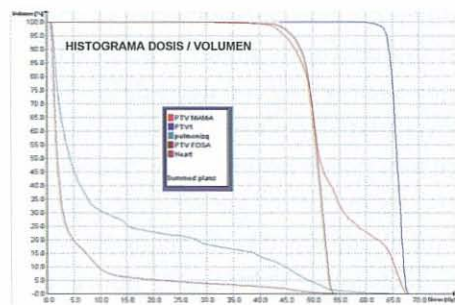
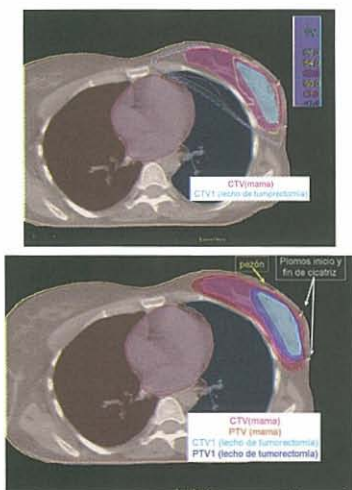


Fig 2.- CTV de mama y lecho de tumorectomía. Órganos de riesgo: pulmón izquierdo y corazón. Histograma dosis-volumen.

## 2. PULMÓN

Es el órgano de riesgo más importante en los tratamientos con radioterapia por cáncer de mama. Se deben contornear los dos pulmones y valorarlos como un sólo órgano. El contorno del pulmón se hace automáticamente en el planificador 3D y se deben excluir los hilos pulmonares y la tráquea.<sup>44</sup>

La toxicidad pulmonar más frecuente es la neumonitis por radiación, que se puede presentar entre el 0-29%, según las técnicas de irradiación utilizadas. La probabilidad y gravedad de los cambios pulmonares precoces y tardíos, secundarios a tratamiento con radioterapia, se relacionan, fundamentalmente, con la dosis total administrada, dosis por fracción (superior a 2,5 Gy) y volumen pulmonar irradiado. Otros factores de riesgo para la aparición de neumonitis, son: quimioterapia y/o tamoxifeno concomitante, enfermedad respiratoria previa, hábitos tóxicos (tabaco), edad, errores en el posicionamiento, estado general previo al tratamiento con radioterapia y la anatomía y forma del tórax, que es específica de cada paciente.<sup>8,16,18</sup>

La dosis de tolerancia del pulmón, aunque no es exactamente conocida en humanos, parece estar en torno a 20-30 Gy, según se desprende de estudios experimentales.<sup>45</sup>

La llegada de nuevas tecnologías,

como la planificación 3D, aceleradores multiláminas, cuñas dinámicas, permite una mejor realización de los tratamientos, intentando disminuir la toxicidad en los órganos de riesgo. Con respecto a la toxicidad pulmonar, se han realizado múltiples estudios para correlacionar el volumen de pulmón irradiado, la dosis recibida y la aparición de cambios pulmonares, y la posible influencia de otros factores como uso de quimioterapia, edad, hormonoterapia, etc. Wennberg<sup>16</sup> analiza los cambios en la densidad pulmonar en la TAC y los relaciona con la aparición de neumonitis sintomática en pacientes sometidas a radioterapia locoregional por cáncer de mama. Encuentra neumonitis sintomática en el 23% de las pacientes, 19% de grado I y 4% de grado II con un tiempo medio de aparición de los síntomas de 5,5 semanas después de la radioterapia. El 10,7% de los casos muestran cambios en la densidad pulmonar media en la TAC y en estos casos el valor medio de la máxima profundidad de las curvas de isodosis del 95%, 85%, 65% y 35% es 6 mm, 14 mm, 28 mm y 45 mm respectivamente. Los cambios en la densidad pulmonar media central se relacionan con la máxima profundidad de la isodosis del 35% (16 Gy) y con la edad, de forma estadísticamente significativa. El tamoxifeno parece que aumenta la secreción del TGF- $\beta$  que se relaciona



con el desarrollo de fibrosis en numerosas enfermedades, aunque su influencia en el desarrollo de neumonitis por radioterapia no se confirma en este estudio. No existe asociación entre neumonitis sintomática y cambios de densidad en la región apical pulmonar y parece que los cambios en el vértice pulmonar tienen menos consecuencias para la función pulmonar global debido a las diferencias fisiológicas regionales en la ventilación y perfusión. Los resultados sugieren que la radioterapia locorregional, la edad y las dosis de radiación tan bajas como 16-30 Gy son factores importantes en el desarrollo de cambios en la densidad pulmonar y de neumonitis sintomática, en un periodo de seguimiento muy corto, de 4 a 7 meses. Concluye que el volumen pulmonar que reciba dosis superiores a 20 Gy, debe ser inferior al 30% ( $V_{20} < 30\%$ ). Para otros autores la neumonitis se inicia con dosis media pulmonar media de 10 Gy.<sup>46</sup>

Lind<sup>8</sup> mide la cantidad de pulmón incluida en la DRR a nivel central y encuentra que si se incluyen 32 mm frente a 25 mm, aumenta el riesgo de neumonitis y las diferencias son significativas. Calcula el área de pulmón irradiada y al pasar de 40 cm<sup>2</sup> a 49 cm<sup>2</sup> el riesgo de neumonitis es del 24%. Estas diferencias se correlacionan con la aplicación de radioterapia local o locorregional. No encuentra diferencias con el tratamiento concomitante con

tamoxifeno ni con la edad. En otro estudio<sup>10</sup> relaciona la aparición de neumonitis sintomática, los cambios radiológicos en la TAC y los cambios en pruebas de función respiratoria con factores dosimétricos  $V_{13}$ ,  $V_{20}$  y  $V_{30}$  mediante las curvas ROC, en 128 pacientes tratadas de cáncer de mama. La edad inferior a 55 años, la capacidad pulmonar reducida previa y el  $V_{20} > 30\%$ , se relacionan de forma significativa con el desarrollo de neumonitis radiológica y clínica.

La distancia pulmonar central medida en la DRR de 2 cm se corresponde con un  $V_{20}$  del 10%, y para 3 cm el  $V_{20}$  es del 21%; similares resultados se obtienen con el  $V_{30}$ , por lo que la distancia pulmonar es un indicador fiable del volumen pulmonar irradiado y establece que la dosis media en Gy recibida por el pulmón es aproximadamente 4 veces la distancia pulmonar central en cm y el porcentaje de pulmón que recibe 20 Gy es 10 veces el valor de la distancia pulmonar central y esta distancia no debe ser superior a 2-2,5 cm.<sup>23</sup>

Hernberg<sup>47</sup> encuentra alteraciones pulmonares en la TAC, sólo en el área de pulmón irradiado, en el 68% de las pacientes; en el 83% de los casos, los cambios son más frecuentes a los tres meses de finalizar la radioterapia; en el 74% de los casos, desaparecen o disminuyen a los 9 meses de seguimiento y



sólo aumentan en el 16%. Las pacientes que han recibido quimioterapia tipo FEC son las que presentan con mayor frecuencia esas alteraciones pulmonares. Los factores que influyen en la aparición de cambios pulmonares en la TAC son el volumen pulmonar irradiado, la dosis total y el porcentaje de dosis recibida en el volumen pulmonar.

Otros autores<sup>48</sup> relacionan la edad con el riesgo de neumonitis y no encuentran relación con la asociación de quimioterapia u hormonoterapia y la presencia de neumonitis. A mayor edad, mayor riesgo de neumonitis y obtienen que el TD50 (probabilidad del 50% de complicaciones) para menores de 57 años es 40 Gy y para mayores de 57 años con 26,9 Gy. Los efectos son mayores en la base pulmonar que en el ápex, probablemente por la mayor concentración de alveolos en la base. Concluye que los factores de riesgo de neumonitis son la dosis, el volumen pulmonar irradiado, la localización del volumen pulmonar y la edad superior a 57 años.

Kong<sup>44</sup> compara diferentes técnicas de irradiación (tangenciales abiertos, campos conformados 3D, técnicas mixta de fotones y electrones, campos oblicuos para la irradiación de la cadena mamaria interna, IMRT, control de la respiración durante la irradiación) y

relaciona la dosis pulmonar media y el volumen de pulmón irradiado, con la distancia pulmonar máxima medida en el eje central de la DRR. Obtiene que la dosis pulmonar media en Gy, es aproximadamente 4 veces la distancia pulmonar central en cm y el porcentaje de pulmón irradiado es 9 y 10 veces la distancia pulmonar central en cm, para dosis de 10-20 Gy y 30-40 Gy respectivamente. Con una distancia pulmonar inferior a 3 cm, no encuentra diferencias significativas en el V20, V30 y V40, entre los diferentes planes de tratamiento. Con una distancia pulmonar superior a 3 cm, el volumen pulmonar irradiado con 20 Gy aumenta de forma lineal. Si se añade un campo de electrones al tangencial interno, se disminuye, de forma significativa, el V20, V30 y V40. Concluye que la dosis umbral para el pulmón es de 20 Gy y la distancia de referencia, medida en el eje central de la DRR es de 3 cm que puede servir de referencia para determinar de forma rápida el volumen pulmonar irradiado.

Pierce<sup>26</sup> compara diferentes técnicas de irradiación locoregional y encuentra que la menor toxicidad pulmonar y cardíaca se obtiene con campos tangenciales estándar y con radioterapia conformada 3D.

### 3. CORAZÓN

La toxicidad cardíaca es de aparición tardía, al cabo de 10-15 años de finalizar la irradiación, sobre todo de la mama o pared costal izquierda. Se considera que la radioterapia produce un 8% de mortalidad cardíaca, 15 años después de la irradiación mamaria izquierda. Las secuelas más importantes son la pericarditis y la isquemia coronaria. La aparición de secuelas cardíacas depende fundamentalmente de la técnica de irradiación empleada, de la dosis recibida y del volumen irradiado. No se debe olvidar, al valorar las secuelas cardíacas, el efecto aditivo de tratamientos con quimioterapia, sobre todo con adriamicina y trastuzumab, por la irradiación de la mama izquierda.<sup>23</sup>

Para contornear el corazón, el límite superior incluye el infundíbulo del ventrículo derecho, la aurícula izquierda y derecha y se debe excluir el tronco de la arteria pulmonar, la arteria aorta ascendente y la vena cava superior; el límite inferior es el borde caudal del miocardio.<sup>18</sup> Se debe contornear, si es posible, la arteria coronaria descendente anterior izquierda.<sup>14</sup>

Hurkmans<sup>11</sup> analiza la toxicidad cardíaca secundaria a irradiación en el cáncer de mama y encuentra que existe un riesgo de infarto de miocardio del 1% en irradiaciones de la mama derecha y de 2% en la mama izquierda. Si

la distancia máxima cardíaca se mantiene inferior a 1 cm, el NTCP por exceso de mortalidad cardíaca después de 10-15 años es inferior al 1%. No encuentra aumento en la mortalidad cardíaca tardía en mujeres tratadas por cáncer de mama derecha, ni en mastectomía tratada con electrones.

Para valorar de forma rápida el volumen cardíaco irradiado, se define la máxima distancia cardíaca como la distancia entre el límite del campo y el borde anterior cardíaco en la DRR. Si esta distancia es inferior a 1 cm, la mortalidad por causa cardíaca es inferior al 1%.<sup>22</sup> Para otros autores esta distancia debe ser inferior a 2 cm.<sup>11</sup>

Hurkmans<sup>12</sup> estudia la influencia de distintas técnicas de irradiación (IMRT, 3D, campos estándar) en la aparición de secuelas cardíacas. Define la máxima distancia cardíaca en el BEV y analiza los histogramas dosis-volumen del volumen blanco y de los órganos críticos, pulmón y corazón. El V95-107% del volumen blanco, es similar en las tres técnicas y en los órganos de riesgo, la dosis es menor con IMRT. Obtiene un NTCP medio cardíaco de 6% con campos estándar, 4% con radioterapia conformada 3D y de 2% con IMRT (p significativa). El NTCP de 1%, 2% y 3% se corresponde con la distancia cardíaca máxima de 11, 17 y 23 mm. Concluye



que un NTCP por mortalidad cardíaca tardía del 2% o inferior es aceptable. Con radioterapia conformada 3D se disminuye el riesgo de mortalidad cardíaca tardía en un 30% con respecto a campos estándar y con IMRT se reduce en un 50%. Otros autores<sup>22</sup> no encuentran diferencias en el volumen cardíaco irradiado con las diferentes técnicas en respiración libre. Si se compara el sistema de respiración libre con el de control moderado de inspiración profunda, el V30 disminuye de 19,1% a 3,1% (p significativa) y esta diferencia representa una disminución del 81% en el V30 cardíaco medio. Calcula que el NTCP para el corazón tiene un D50 de 52,3 Gy.

Kong<sup>44</sup> encuentra un 2% de incidencia en la toxicidad cardíaca en irradiaciones de la mama izquierda y un 1% en la mama derecha. Define la máxima distancia cardíaca, medida en el campo tangencial en la DRR y la relaciona con el V10, V20, V30 y V40, mediante fórmulas matemáticas. Encuentra que la dosis cardíaca media en Gy es aproximadamente 3 veces el valor de la distancia cardíaca en cm y el porcentaje de volumen cardíaco que recibe 10, 20, 30 y 40 Gy es aproximadamente 6 veces la

máxima distancia cardíaca en cm. Analiza diversas técnicas de irradiación y concluye, que añadiendo un campo de electrones al tangencial interno de fotones, disminuyen de forma significativa los V10, V20, V30 y V40.

Taylor<sup>49</sup> realiza una revisión de pacientes tratadas con radioterapia por cáncer de mama y encuentra que el corazón recibe una dosis mayor cuando se irradia la cadena mamaria interna izquierda con un campo directo anterior; el corazón recibe 21 Gy de dosis media, cuando se prescriben 50 Gy al volumen blanco y la mayor dosis la recibe la arteria coronaria descendente izquierda, causante de la mayor parte de patología cardíaca. Con planificación 3D y los tratamientos actuales, el volumen cardíaco medio incluido en el campo de irradiación (isodosis del 50%) ha pasado del 25% al 6-15%. La dosis umbral para la muerte por isquemia miocárdica es de 20 Gy. El riesgo se eleva en enfermas que reciben quimioterapia con antraciclinas. Otros autores<sup>50</sup> consideran que la dosis cardíaca media debe mantenerse por debajo de 24 Gy para que el NTCP cardíaco sea inferior al 1%.

#### 4. MAMA CONTRALATERAL

En la mayoría de los estudios, el riesgo de cáncer de mama contralateral radioinducido es prácticamente inexistente, siempre que se controle que el

campo tangencial interno no sobrepase la mama o pared torácica que se debe irradiar. La anatomía de la paciente, la forma de la mama y la distribución de



la grasa, van a influir en la dosis que pueda recibir la mama contralateral. El V10 varía del 0,9% al 12,2%.<sup>22</sup> En general, la mama contralateral está

excluida del campo de irradiación, ya que la entrada de los campos tangenciales se angula de forma que se evite la otra mama.

## 5. MÚSCULOS Y HUESOS

---

La frecuencia de aparición de sarcomas radioinducidos, como angiosarcomas, sarcomas musculares u óseos, es

similar a la frecuencia de aparición espontánea en la población general.<sup>14</sup>

## 6. PLEXO BRAQUIAL

---

El plexo braquial se origina, generalmente, en las raíces nerviosas de la 5ª vértebra cervical (C5) hasta el primer nervio torácico (D1). A nivel de la primera vértebra dorsal, el plexo braquial se localiza entre los músculos escalenos, anterior y medio. En la parte inferior de la fosa supraclavicular, el plexo braquial está íntimamente relacionado con la arteria subclavia y las ramas terminales del plexo rodean a la arteria subclavia-axilar. Aunque el plexo braquial es muy difícil de identificar en los cortes de la TAC, se puede delimitar buscando la arteria subclavia y los músculos escale-

nos, que son fácilmente identificables. Los extremos, proximal y distal, del plexo braquial y la distancia desde la piel al plexo son variables en cada paciente, en función al hábito corporal personal; la profundidad mínima media del plexo, con respecto a la piel, es de 2,3 cm medida en cortes de TAC (rango 0,5-4 cm) y la profundidad máxima de 6,5 cm (rango 3,8-9,1). Estudios clínicos sobre tolerancia de nervios periféricos revelan que dosis de 60 Gy administradas con fraccionamiento convencional de 2 Gy por fracción, producen plexopatías braquiales en un 5% de las pacientes.<sup>51</sup>

## 7. HÍGADO

---

En casos especiales como mamas muy voluminosas y péndulas, relajación de hemidiafragma derecho, una

parte significativa del hígado puede estar incluido en el volumen de irradiación de la mama derecha. En este caso,

se deben obtener cortes de la TAC del órgano entero, a fin de tener un HDV de ese órgano. Se recomiendan las dosis de tolerancia TD 5/5 de 50, 35 y 30 Gy para la irradiación de un tercio, dos tercios o el hígado completo, respectivamente.<sup>42</sup> Investigadores de la Universidad de Michigan,<sup>52</sup> en una larga serie de enfermos sometidos a irradiación hepática parcial, seguidos para

detectar enfermedad hepática inducida por radiación, estiman que la irradiación uniforme de un tercio, dos tercios o el hígado completo tiene una TD 5/5 de 90, 47 y 31 Gy respectivamente; concluyen que una parte del hígado puede tolerar dosis mucho más elevadas de las estimadas previamente, sin aumentar la incidencia de enfermedad hepática radioinducida.

## CONCLUSIONES

### TAC de simulación

---

- Decúbito supino, con brazo en abducción mayor de 90°.
- Cortes cada 5 mm, desde el cartílago tiroides si hay que irradiar cadenas, o desde el yugulum si no está indicado, hasta abdomen superior para incluir todo el pulmón.
- Marcas plomadas: 3 en el plano del isocentro (una en línea media y dos en línea media axilar bilateral) y 1 en apófisis xifoides.
- Marcar la cicatriz completa y el límite superior e inferior de la mama.

### Delimitación de volúmenes blancos

---

- **CTV 1:** glándula mamaria completa / pared torácica. El límite superior: por debajo de la cabeza de la clavícula; el límite inferior 1 cm por debajo del surco submamario; el límite superficial se coloca 5 mm por debajo de la piel y el límite profundo debe incluir la cara anterior de la fascia pectoral y al menos 0,5 cm del músculo pectoral y se debe incluir toda la glándula mamaria visible en los cortes de la TAC.
- **CTV2:** lecho tumoral.
- **PTV1:** CTV1 + 1-1,5 cm en todas las direcciones, sin rebasar en profundidad 2,5 - 3 cm de distancia máxima pulmonar central.

- **PTV2:** CTV2 + 1, 5 cm si márgenes negativos / 2,5-3 cm si márgenes positivos.
- **CTV axilar:** Nivel I: ganglios laterales al borde externo del músculo pectoral menor. Nivel II: entre los dos músculos pectorales a la altura de la 2ª costilla. Nivel III: región infraclavicular, a nivel de la primera costilla, ganglios mediales al borde interno del músculo pectoral menor.
- **PTV axilar:** CTV + 1 cm.
- **CTV supraclavicular:** límite medial: pedículos vertebrales cervicales, límite superior: cricoides, límite inferior: parte más inferior de la cabeza de la clavícula, el límite lateral: apófisis coracoides, el límite anterior: el músculo esternocleidomastoideo y la fascia cervical y el límite posterior se localiza a mitad de camino entre el esternocleidomastoideo y la apófisis transversa vertebral.
- **PTV supraclavicular:** CTV + 5-10 mm.
- **CTV mamaria interna:** 1 cm por fuera de los vasos de la mamaria interna en los 3-4 primeros espacios intercostales.
- **PTV mamaria interna:** CTV + 1cm.

### HDV Organos de riesgo

---

- **Piel:** 70 Gy en 10 cm<sup>2</sup> de piel, 60 Gy a 30 cm<sup>2</sup> ó 50-55 Gy a 100 cm<sup>2</sup>
- **Pulmón:** Contornear los dos pulmones y valorarlos como un sólo órgano; se deben excluir los hilios pulmonares y la tráquea. V20 < 30% y/o distancia pulmonar central máxima en DRR < 2,5 - 3 cm.
- **Corazón:** límite superior: infundíbulo del ventrículo derecho, la aurícula izquierda y derecha; límite inferior: borde caudal del miocardio. Se debe excluir el tronco de la arteria pulmonar, la arteria aorta ascendente y la vena cava superior. Contornear, si es posible, la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Dosis cardiaca media inferior a 20 Gy. Distancia máxima cardiaca en DRR < 1 cm.
- **Hígado:** TD 5/5 de 50, 35 y 30 Gy para irradiación de un tercio, dos tercios o el hígado completo.



## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> OVERGAARD M, HANSEN PS, OVERGAARD J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl Med* 1.997; 337:949-955.
- <sup>2</sup> VAN DONGEN JA, VOOGD AC, FENTIMAN IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(14):1143-50.
- <sup>3</sup> RAGAZ J, OLIVOTTO IA, SPINELLI JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-years results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2.005;97:116-126.
- <sup>4</sup> Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer-long term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1.986; 12(5):727-732.
- <sup>5</sup> BARTELINK H, BORGES J, FOURQUET A, et al. Phase III randomised trial investigating the role of internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer. EORTC protocol 22922-10925. Brussels, Belgium: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 1.996.
- <sup>6</sup> KIRICUTA IC. Target volume selection and delineation in breast cancer conformal radiotherapy, in Grégoire V, Scalliet P, Ang KK, edd. *Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy*. Ed Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. 2.004; pp 121-143.
- <sup>7</sup> SENKUS-KONEFKA, JJ. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol* 2.006; 18:229-235.
- <sup>8</sup> LIND A.R.M. P, MARKS L B, HARDENBERGH P H, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local  $\pm$  regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1):137-143.
- <sup>9</sup> HURKMANS C W, SAARNAK A E, PIETERS B R, et al. An improved technique for breast cancer irradiation including the locoregional lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.000; 47(5):1421-1429.
- <sup>10</sup> LIND P A, WENNBERG B, GAGLIARDI G, et al. Roc curves evaluation of radiation-induced pulmonary toxicity in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.006; 64(3):765-770.
- <sup>11</sup> HURKMANS C, BORGES J H, BOS L J, et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol* 2.000; 55:145-151.
- <sup>12</sup> HURKMANS C W, CHO B.C. J, DAMEN E, et al. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol* 2.002; 62:163-171.
- <sup>13</sup> ROUVIERE H. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. Ed Baillio-Bailliere S.A. Madrid. 1.978; Tomo II: 492-495.
- <sup>14</sup> DILHUYDY JM, BUSSIÈRES E, RPESTAING P. LA RADIOTHÉRAPIE DU SEIN et de la paroi thoracique: les volumes a traiter. *Cancer /Radiother* 2001; 5:550-559.
- <sup>15</sup> BERG JW. The significance of axillary node levels in the study of breast cancer. *Cancer* 1.955; 63:776-778.
- <sup>16</sup> WENNBERG B, GAGLIARDI G, SUNDBOM L, et al. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.002; 52(5): 1196-1206.
- <sup>17</sup> VICINI FA, KESTIN LL, GOLDSTEIN NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic análisis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.004; 60 (3): 772-730.
- <sup>18</sup> BARONI G, GARIBALDI C, SCABINI M, et al. Dosimetric effects within target and organs at risk

- of interfractional patient mispositioning in left breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.004; 59(3): 861-871.
- <sup>19</sup> ICRU REPORT 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Bethesda, Maryland, 1999.
- <sup>20</sup> VAN TIENHOVEN G, VAN BREE NAM, MIJNHEER BJ, et al. Quality assurance of the EORTC trial 22881/10882: Assessment of the role of the booster dose in breast conserving therapy: The dummy run. *Radiother Oncol* 1998;22:290–298.
- <sup>21</sup> POORTMANS P, BARTELINK H, HORIOT JC, et al. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Groups. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC ‘boost versus no boost’ randomised trial. *Radiother Oncol*. 2004;72(1):25-33.
- <sup>22</sup> KANTOROWITZ DA. The impact of dose-specification policies upon nominal radiation dose received by breast tissue in the conservation treatment of breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2.000; 47(3):841–848.
- <sup>23</sup> BAUUCEAU O, PONS P, CAMPANA F, et al. Comparación simulation classique-simulation virtuelle au tours d’une irradiation mammaire: étude prospective sur 14 patientes. *Cancer/Radiother* 2.005; 9:402-410.
- <sup>24</sup> FRAZIER RC, VICINI FA, SHARPE MB, et al. Impact of breathing motion on whole breast radiotherapy: a dosimetric analysis using active breathing control. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2.004; 58(4):1041–1047.
- <sup>25</sup> RECHT A, EDGE SB, SOLIN LJ, et al. American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001; 19(5):1539-1569.
- <sup>26</sup> PIERCE LJ, BUTLER JB, MARTEL MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: Dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.002; 52 (5):1220-1230.
- <sup>27</sup> DIJKEMA IM, HOFMAN P, RAAIJMAKERS CP, et al. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol*. 2.004; 71(3):287-295.
- <sup>28</sup> JEPHCOTT CR, TYLDESLEY S, SWIFT CL. Regional radiotherapy to axilla and supraclavicular fossa for adjuvant breast treatment: a comparison of four techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2.004; 60(1):103-110.
- <sup>29</sup> MADU CN, QUINT DJ, NORMOLLE DP, et al. Definition of the supraclavicular and infraclavicular nodes: implications for three-dimensional CT-based conformal radiation therapy. *Radiology* 2.001; 221(2):333-339.
- <sup>30</sup> CHEVINSKY AH, FERRARA J, JAMES AG, et al. Prospective evaluation of clinical and pathological detection of axillary metastases in patients with carcinoma of the breast. *Surgery*. 1.990; 108(4):612-617.
- <sup>31</sup> GAGLIA P, BUSSONE R, CALDAROLA B, et al. The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. A multifactorial analysis. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1.987; 23(6):849-854.
- <sup>32</sup> SENOFSKY GM, MOFFAT FL JR, DAVIS K, et al. Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. *Arch Surg*. 1.991; 126(11):1336-1341.
- <sup>33</sup> HOSKIN PJ, RAJAN B, EBBS S, et al. Selective avoidance of lymphatic radiotherapy in the conservative management of early breast cancer. *Radiother Oncol*. 1.992; 25(2):83-88.
- <sup>34</sup> WONG JS, RECHT A, BEARD CJ, et al. Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early-stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1.997; 39(4):915-920.
- <sup>35</sup> CHEN SC, CHEN MF, HWANG TL, et al. Prediction of supraclavicular lymph node metastasis



- in breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2.002; 52(3):614-619.
- <sup>36</sup> McMASTERS KM, GIULIANO AE, ROSS MI, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer—not yet the standard of care. *N Engl J Med*. 1.998; 339(14):990-995.
- <sup>37</sup> HURKMANS CW, BORGER JH, RUTGERS EJ, et al. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; Radiotherapy Cooperative Group. Quality assurance of axillary radiotherapy in the EORTC AMAROS trial 10981/22023: the dummy run. *Radiother Oncol*. 2.003; 68(3):233-40.
- <sup>38</sup> VERONESI U, CASCINELLI N, BUFALINO R, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg*. 1.983; 198(6): 681-684.
- <sup>39</sup> ESTOURGIE SH, NIEWEG OE, OLMOS RA, et al. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg*. 2.004; 239(2):232-237.
- <sup>40</sup> POORTMANS P, VENSELAAR JL, STRUIKMANS H, et al. The potential impact of treatment variations on the results of radiotherapy of the internal mammary lymph node chain: a quality-assurance report on the dummy run of EORTC Phase III randomized trial 22922/10925 in stage I—III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.001; 49:1399-1408.
- <sup>41</sup> OLIVOTTO IA, CHUA B, ELLIOTT EA, et al. A clinical trial of breast radiation therapy versus breast plus regional radiation therapy in early-stage breast cancer: the MA20 trial. *Clin Breast Cancer* 2.003;4:361-363.
- <sup>42</sup> EMAMI B, LYMAN J, BROWN A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1.991; 21:109-122.
- <sup>43</sup> COLES CE, MOODY AM, WILSON CB, et al. reduction of radiotherapy-induced late complications in early breast cancer: the role of intensity-modulated radiation therapy an partial breast irradiation. Part I- Normal tissue complications. *Clin Oncol* 2.005; 17:16-24.
- <sup>44</sup> KONG F-M, KLEIN EE, JEFFREY MS, et al. The impact of central lung distance, maximal heart distance, and irradiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.002; 54(3):963-971.
- <sup>45</sup> HERNANDO ML, MARKS LB, BENTEL GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: A dose-volume histogram análisis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.001; 51:650-659.
- <sup>46</sup> REMOUCHAMPS VM, VICINA FA, SHARPE MB, et al. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.003; 55(2):392-406.
- <sup>47</sup> HERNBERG M, VIRKKUNEN P, MAASILTA P, et al. Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.002; 52 (1):128-136.
- <sup>48</sup> GAGLIARDI G, BJÖHLE J, LAX INGMAR, et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2.000; 46 (2):373-381.
- <sup>49</sup> TAYLOR CW, MCGALE P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary view. *Clin Oncol* 2.006; 18:236-246.
- <sup>50</sup> CHO BCJ, SCHWARZ M, MIJNHEER BJ, et al. Simplified intensity-modulated radiotherapy using pre-defined segments to reduce cardiac complications in left-side breast cancer. *Radiother Oncol* 2.004; 70:231-241.
- <sup>51</sup> MADE CH N, QUINT DJ, Normolle DP, et al. Definition of the supraclavicular and infraclavicular nodes: implications for three-dimesional CT-based conformal radiation therapy. *Radiology* 2.001; 221 (2):333-339.
- <sup>52</sup> LEONA T, WILLIS D, JOON DL, et al. 3D confromal radiotherapy for gastric cancer-results of a cmpparative planning study. *Radiother Oncol* 2.005; 74:301-306.





# CÁNCER DE PULMÓN

---

CASAS, F. (ICMHO) Hospital Clinic, Barcelona.

JORCANO, S. Hospital Germans Trias i Pujol (ICO) Badalona.

FERNÁNDEZ IBIZA, J. Clínica Platón, Barcelona.

PLANAS, I. (ICMHO) Hospital Clinic, Barcelona.

MARRUECOS, J. (ICMHO) Hospital Clinic, Barcelona.

SÁNCHEZ, M. Servicio de Radiología Hospital Clinic, Barcelona.

LUBURICH, P. Servicio de Radiología C.A.P. El Prat de Llobregat, Barcelona.

---





## INTRODUCCIÓN

El cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) es uno de los tumores más frecuentes. En un 75% de los casos se presenta en estadios irresecables o metastásicos.

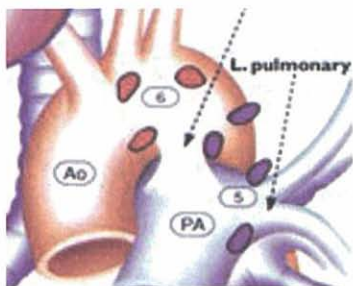
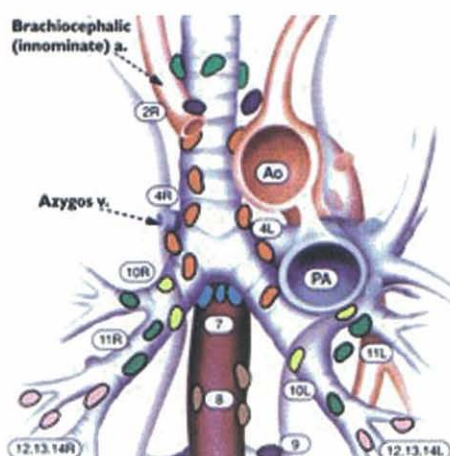
Expondremos unas recomendacio-

nes sobre el contorno volumétrico del tumor primario y ganglios en el tratamiento de CNMP localmente avanzado (IIIA y IIIB) y también sobre el cáncer microcítico de pulmón (CMP).

## RECUERDO ANATÓMICO Y DRENAJE LINFÁTICO

En 1997 Mountain and Dresler<sup>1</sup> (Fig.1), propusieron una clasificación para las estaciones ganglionares del CP

que se ha generalizado entre los especialistas que tratan este cáncer:



### Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Prevascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including azygos nodes)

N<sub>2</sub> = single digit, ipsilateral

N<sub>3</sub> = single digit, contralateral or supraclav

### Aortic Nodes

- 5 Subaortic (AP window)
- 6 Para-aortic (Ascending aorta or phrenic)

### Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Inferior Mediastinal Nodes
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

### N<sub>1</sub> Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Figura 1

- **Estaciones 1 R: ganglios mediastínicos altos.** Ganglios situados por encima de la línea del borde superior de la vena braquiocefálica (innominada izquierda) en la porción que cruza hacia la izquierda por delante de la línea media de la tráquea.
- **Estación 2R y 2L: ganglios para-traqueales altos.** Ganglios situados por encima de la línea horizontal tangencial al margen superior del arco aórtico y por la parte inferior de los ganglios de la estación 1.
- **Estación 3: ganglios prevasculares y retrotraqueales.** Designados como 3A y 3P; en línea media se consideran como ipsilaterales.
- **Estación 4 R y 4 L: ganglios para-traqueales inferiores derechos e izquierdos.** Se sitúan a la derecha de la línea media de la tráquea entre la línea horizontal dibujada tangencialmente al margen superior del arco aórtico y la línea que se extiende a través del bronquio principal derecho y que está dentro de la funda pleural; los izquierdos se sitúan a la izquierda de la línea media de la tráquea entre la línea horizontal dibujada tangencialmente al margen superior del arco aórtico y la línea que se extiende a través del bronquio principal izquierdo a nivel del margen superior del bronquio lobar superior izquierdo, medial al ligamento arterioso dentro también de la funda pleural.
- **Estación 5: ganglios subaórticos o de la ventana aórtico pulmonar.** Los ganglios subaórticos se sitúan lateralmente al ligamento, a la aorta, o a la arteria pulmonar izquierda y proximalmente a la primera rama de la arteria pulmonar izquierda.
- **Estación 6: ganglios paraaórticos o aórticos anteriores.** Ganglios situados anterior y lateralmente a la aorta ascendente y al arco aórtico o a la arteria innominada por debajo de la línea tangencial al margen superior del arco aórtico.
- **Estación 7: ganglios subcarinales.** El límite superior de esta estación es la carina. El límite inferior es el origen del bronquio lobar medio derecho. Lateralmente estará en el espacio entre los bronquios principales derecho e izquierdo. Por delante estará limitado por la estación 4 R, la 4 L, la arteria pulmonar izquierda y la vena pulmonar superior izquierda. Por detrás estará delimitada por la estación 8. Para tumores del pulmón derecho, las áreas mediastínicas más a menudo afectas son las de la estación 4, seguido por la estación 7. En neoplasias del lóbulo superior izquierdo la más frecuentemente afectada es la 5 y en segundo lugar los subcarinales.<sup>2</sup>
- **Estación 8: ganglios paraesofágicos.** Ganglios adyacentes a la pared del esófago y a la derecha o izquier-

da de la línea media, excluyendo a los ganglios subcarinales.

- **Estaciones 10 y 11 (R, L).** Se agrupan ya que se incluyen en la sombra hiliar radiográfica y son difíciles de visualizar mediante las imágenes de la TAC. Recomendable el uso de una ventana pulmonar entre 850 y -750 para identificar el límite anterior, posterior y lateral de estas regiones. La estación 10 o de gan-

glios hiliares se conocen también como lobares proximales y están adyacentes al bronquio intermedio en el lado izquierdo y derecho. Los interlobares (estación 11) se sitúan entre los bronquios lobares. Las metástasis hiliares ocurren en el 60% de los tumores localizados en los lóbulos superior y medio. La incidencia de metástasis hiliares desde los lóbulos inferiores es del 75%.<sup>3</sup>

## DELIMITACIÓN GANGLIONAR TUMORAL

Al valorar los cortes de la TAC se ha de conocer cuál es la anatomía normal del tórax y tener a mano una TAC con contraste para diferenciar vasos o variantes anatómicas de éstos de los ganglios. Se puede analizar la anatomía normal de mediastino dividiéndolo en 4 niveles (Fig 2.); el superior que será

el de las cinco “bolas” vasculares (Fig.3); el del arco aórtico y ventana aorto-pulmonar (Fig.4-5) y finalmente el nivel de las arterias pulmonares (Fig.6-7)

A partir de aquí la afectación patológica se valora con mayor facilidad. (Fig.8-12)

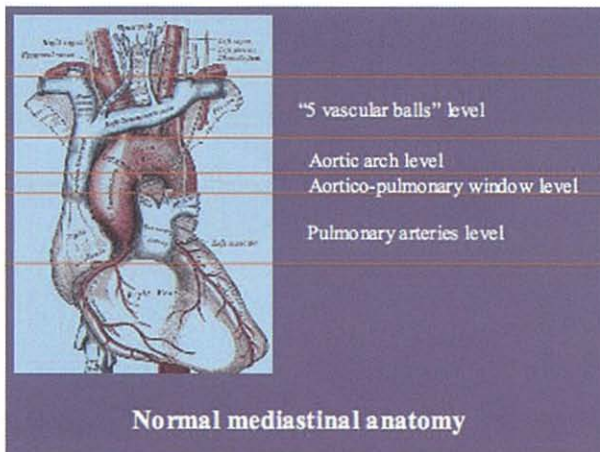


Fig2. Niveles anatómicos en el mediastino no patológico



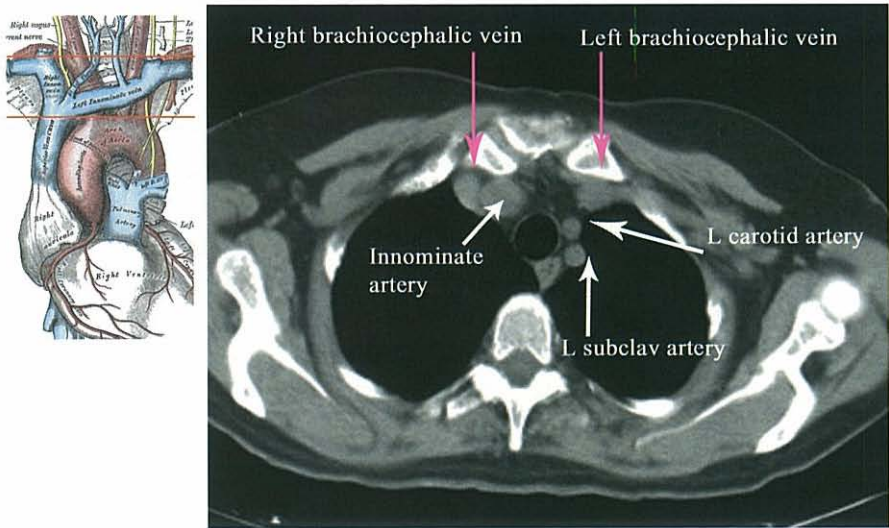


Fig3. Nivel de las 5 “bolas” vasculares.

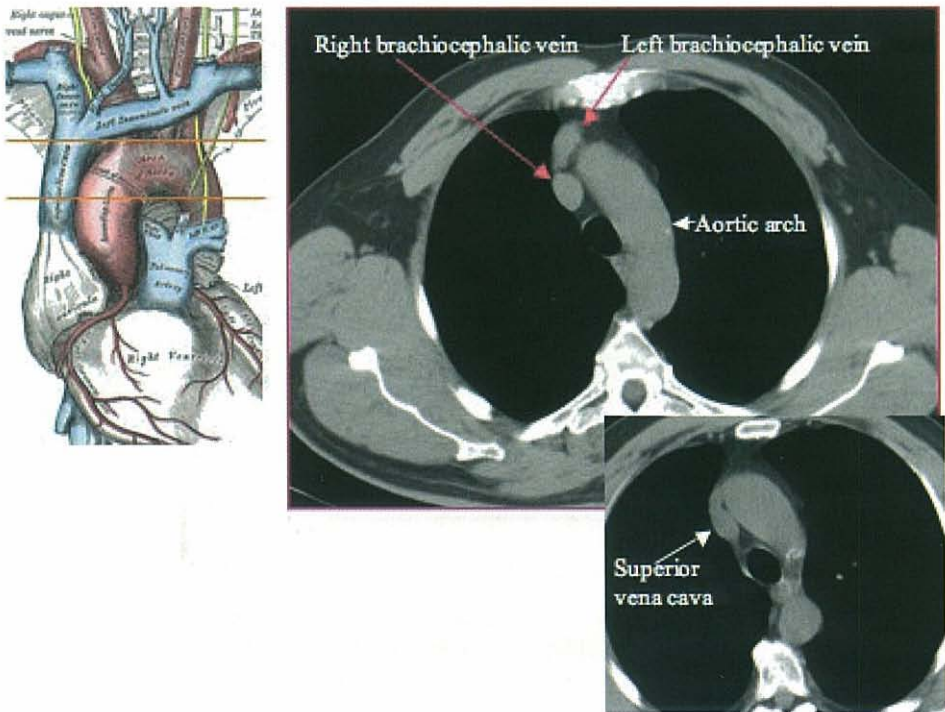
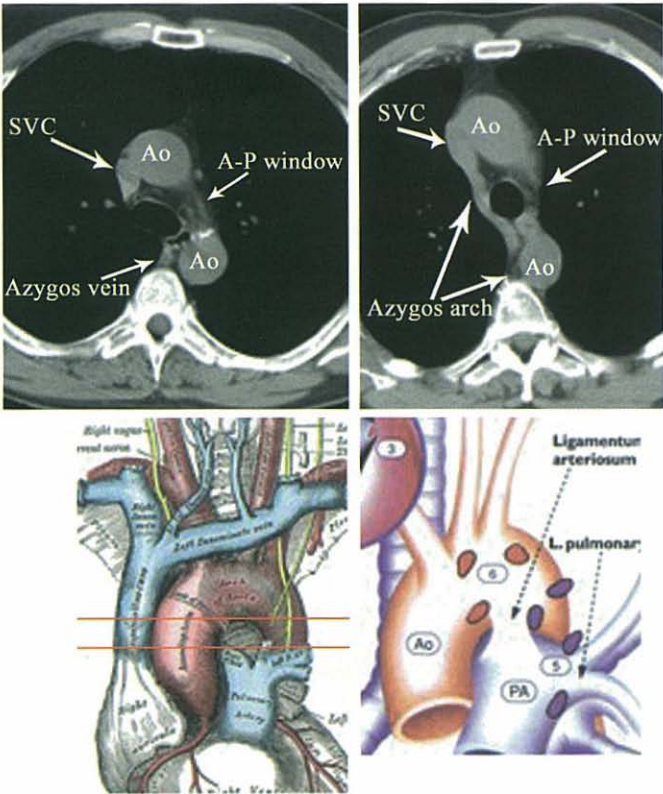


Fig4. Nivel del arco aórtico.



Dos pacientes diferentes

Fig5. Nivel de la ventana aórtico pulmonar

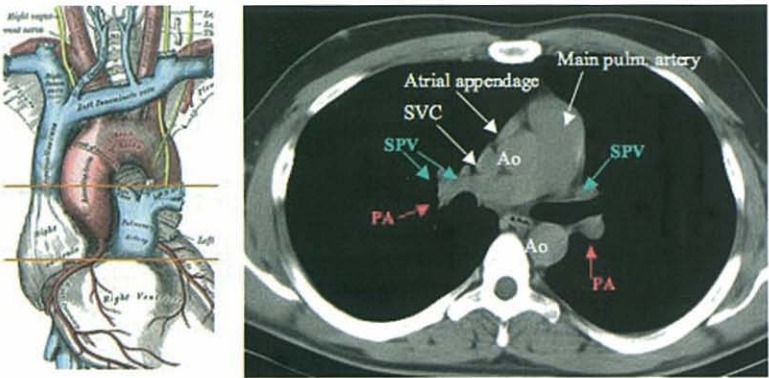


Fig6. Nivel de las arterias pulmonares

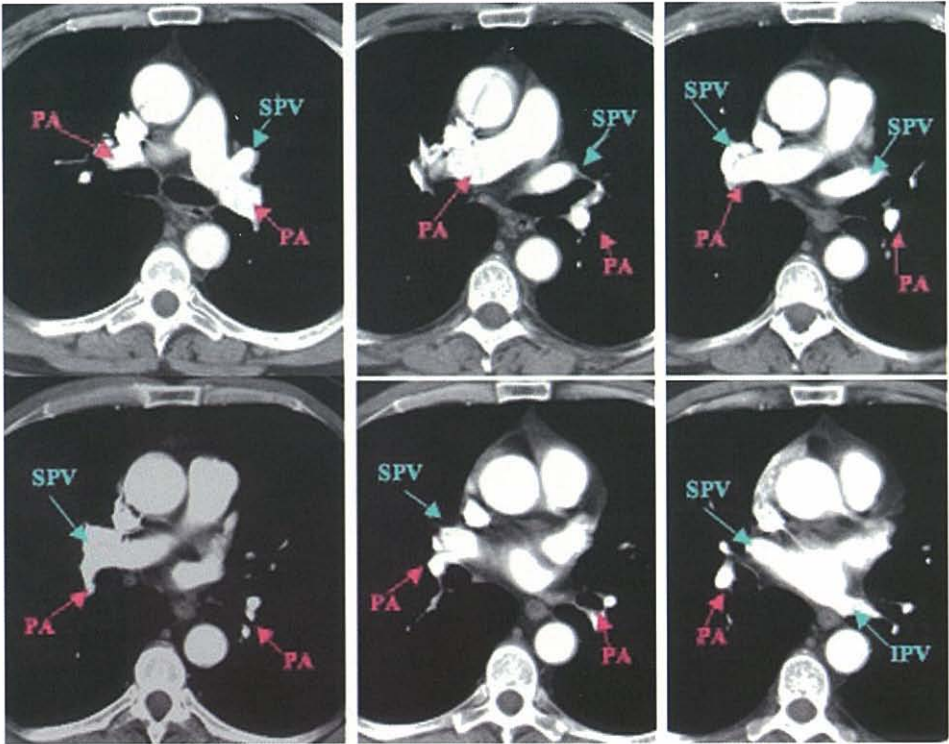
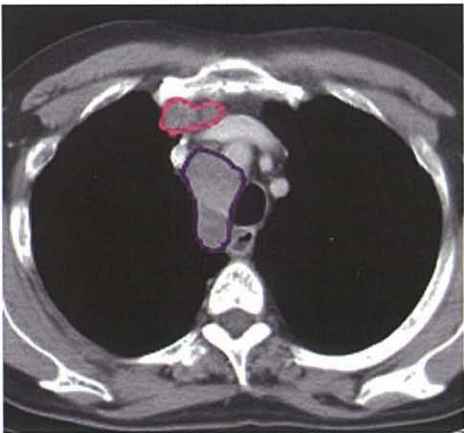
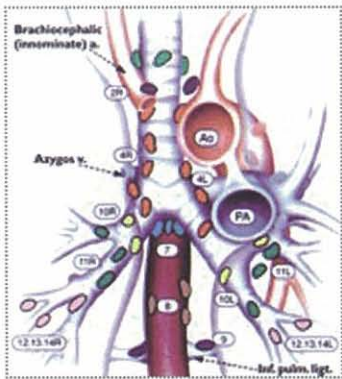


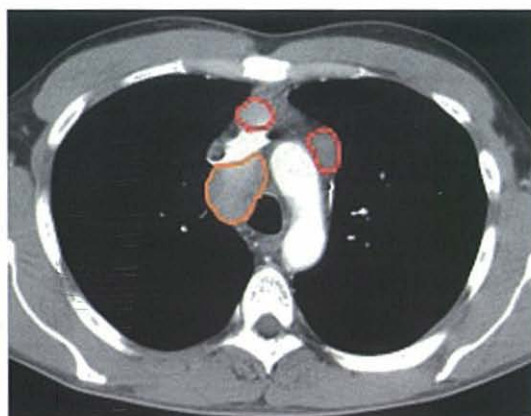
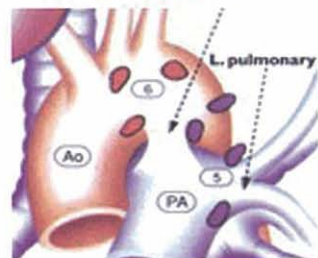
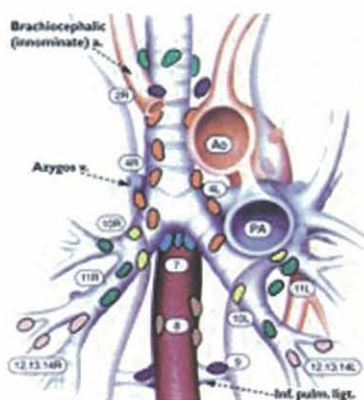
Fig7. Nivel arterias pulmonares



Estación 2: g.paratraqueal sup.  
Estación 3: g.prevascular

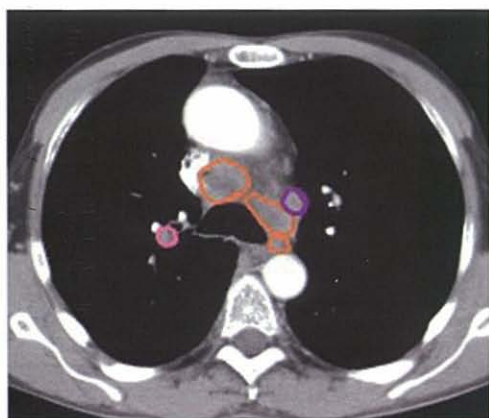
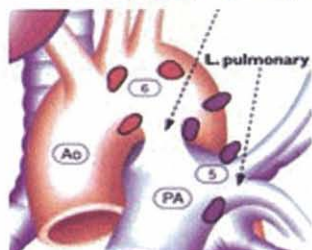
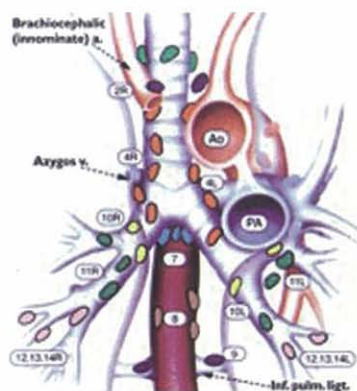
Figura 8





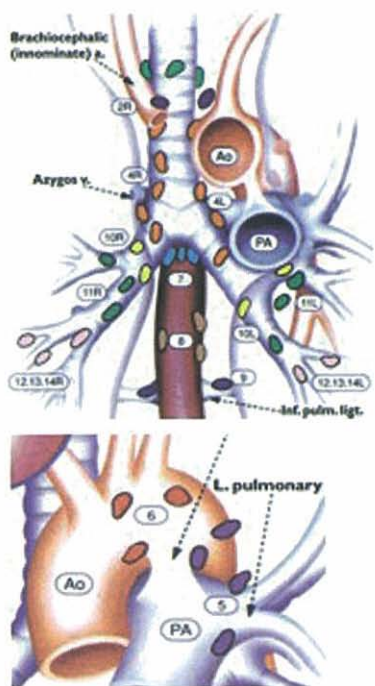
**Estación 4:** g.paratraqueal inf.  
**Estación 6:** g.para-aortico

Figura 9



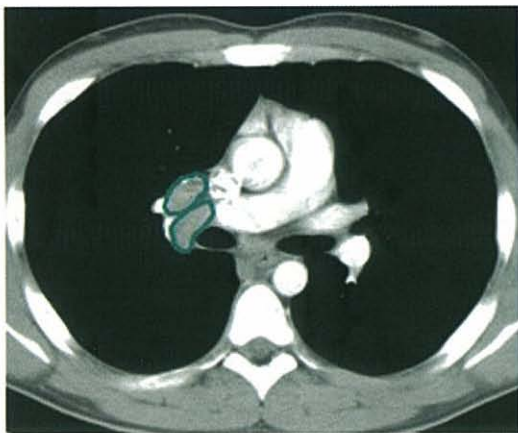
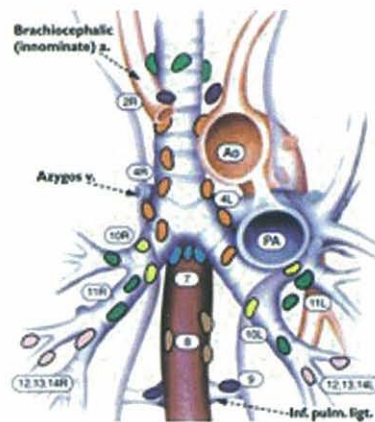
**Estación 4:** g.paratraqueal inf.  
**Estación 5:** g.ventana aorto-pulm.  
**Estación 13:** g. del segmento.

Figura 10



Estación 7 subcarinal  
Estación 5: g.A-P

Figura 11



Estación 11: g.interlobares.

Figura 12

## **DEFINICIÓN DE VOLÚMENES: RECOMENDACIONES EUROPEAS SOBRE EL CONTORNEO DEL VOLUMEN BLANCO Y DE LOS ÓRGANOS CRÍTICOS EN EL CNMP. RECOMENDACIONES PARA LA DEFINICIÓN DE VOLÚMENES EN EL CMP**

### **1. RECOMENDACIONES EN EL CNMP**

---

La revisión de la bibliografía sobre el tratamiento del cáncer de pulmón sugiere una importante variación en la definición del GTV y del CTV en función del observador. Senan y col.<sup>4</sup> publicaron unas normas de planificación elaboradas en un consenso basándose en las recomendaciones de la bibliografía.

Destacan que tanto los márgenes alrededor del GTV para obtener el CTV

y de éste último para obtener el PTV es mejor que se generen de forma automática y que en pacientes tratados con QT de inducción se ha de contar tanto con la TAC posquimioterapia como con la prequimioterapia (diagnóstico) a fin de conseguir una definición correcta del volumen blanco. Es aconsejable contar con dispositivos de corrección de la heterogeneidad pulmonar.

#### **a. Definición del GTV en el tumor primario**

---

Para definir el GTV de un tumor primario y para incluir hasta el 95% de su extensión microscópica (CTV), tomando como referencia las piezas quirúrgicas de los cánceres de pulmón que han sido estudiadas anatomopatológicamente se recomiendan márgenes de 8 mm para los adenocarcinomas y de 6 mm para los carcinomas escamosos. El tamaño exacto del tumor o de los ganglios mediastínicos dependerá tanto de la ventana de la TAC como del nivel donde se analizan los cortes. Se recomienda una ventana

de  $w = 1.600$  y  $L = -600$  para el tumor (parénquima) y  $w = 400$  y  $L = 20$  para los ganglios (mediastino). Además de tener en cuenta la extensión microscópica del tumor (6-8 mm), se ha de extender incluso 1,5 cm en dirección al bronquio en tumores bronquiales.

En relación a la PET para delimitar el volumen blanco se han de esperar estudios quirúrgicos que correlacionen anatomía patológica y extensión microscópica equivalente.



### b. Definición del GTV para la enfermedad ganglionar

---

Ha de utilizarse el mapa ganglionar modificado de Naruke/ATS LCSG. Añadir 5 mm al GTV de los ganglios para conseguir un adecuado PTV. Se recomiendan unos cortes de entre 0,3 y 0,5 cm. Y el contraste puede no ser necesario si ya se dis-

pone de una TAC de diagnóstico correcto.

Todo ganglio cuyo diámetro corto sea mayor de 10 mm se considera patológico y se incluye en el GTV. Un diámetro de 12 mm, en los ganglios subcarinales puede ser normal.

### c. Irradiación ganglionar profiláctica o electiva

---

Un análisis de 4 estudios de la RTOG mostró que ni la progresión en el campo de tratamiento ni la supervivencia se relacionaron con la inclusión o no del mediastino, el área supraclavi-

cular ipsilateral o el hilio contralateral. La RT ganglionar profiláctica parece no ser necesaria en la planificación en 3-D. Así es posible administrar mayor dosis al GTV.

### d. Recomendaciones europeas

---

#### Posicionamiento del paciente

Sistemas de inmovilización para la reproducción diaria del tratamiento.

Inmovilización de los brazos con sistemas T-bar o moldes.

#### TAC de planificación

- La TAC de espiral es superior para la definición de volúmenes al de corte simple.
- El isocentro del tumor se ha de localizar en el momento de la TAC para evitar errores de desplazamiento en el simulador.

- El contraste puede ser útil en la delimitación de tumores centrales. Puede obviarse si se tiene una TAC de diagnóstico correctamente contrastada.
- Cortes de TAC entre 2-3 mm, permitirán la generación de DRRs de alta resolución.

#### Incorporación de la movilidad tumoral en la planificación

- La TAC lenta permite la captura de imágenes más reproducibles en tumores periféricos.
- Añadir 0,5 mm al ganglio mediastínico por la movilidad del mediastino.

- Se han de utilizar márgenes de 1,5 cm para derivar el PTV del GTV o de sólo 1 cm, cuando se disponga de protocolos de posicionamiento. En tumores cercanos al diafragma son necesarios márgenes de hasta 2 cm.

- d. Valoración de procedimientos de investigación.
- e. Tener en cuenta posibles problemas

de mayor movilización en tumores de localización izquierda (corazón) o que estén cercanos al botón aórtico.

#### **Delimitación de volúmenes tumorales**

- Las ventanas óptimas para el parénquima  $w=1600$   $L=-600$  y mediastino  $w=400$   $L=20$  se han de incorporar en la estación de trabajo.
- Utilizar el esquema ganglionar de Naruke en la planificación e incluir los ganglios  $> 1$  cm como GTV.
- No utilizar la irradiación mediastínica profiláctica.
- En tratamientos radicales se ha de tener en cuenta la PET-TAC ya que puede modificar la planificación radioterápica (metástasis subclínicas).
- En pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante se aconseja incluir el GTV prequimioterapia en la isodosis del 100%.

#### **Planificación de tratamiento**

- Márgenes para incluir la extensión microscópica tumoral de 6-8 mm.
- Puede preverse el riesgo de neumonitis con la dosis pulmonar media y el V20 (volumen de ambos pulmones menos el PTV que recibe una dosis de 20 Gy).
- El esófago inferior tiene mayor movilidad que el superior. Cuando se administran tratamientos con QT + RT o con alteración del fraccionamiento se aconseja dosis  $\leq 45$  Gy a menos de 9,5 cm de longitud total de esófago.
- Incluir el corazón como órgano crítico.

#### **Administración del tratamiento**

- Sistemas de comprobación como DRR o EPID no permiten obviar los márgenes de seguridad para el PTV.
- Para objetivar errores de posicionamiento, mediante DRR o EPID, se han de buscar zonas poco móviles como vértebras, esternón, pared torácica y tráquea.
- Energías por encima de 10 MV producen un incremento de electrones secundarios en el tejido pulmonar que resulta en una mayor penumbra y un mayor riesgo de recidiva en los límites del campo.
- Son necesarios cálculos de corrección por la heterogeneidad pulmonar.

#### **Evaluación de respuesta y toxicidad**

- La evaluación de respuesta se tiene que hacer con los criterios de Green

y col. (Lung Cancer 1999; 11 Suppl 3: 9-11)

- Respuesta tras la QT se tiene que evaluar de acuerdo con los crite-

rios del Recist (JNCI 2000; 92: 205-16).

- Toxicidad según V30 (<http://ctep.cancer.gov/reporting/cto.html>)

## 2. RECOMENDACIONES PARA LA DEFINICIÓN DE VOLÚMENES EN EL CMP

Estas recomendaciones pueden ser útiles para el CMP, especialmente en lo que hace referencia a la inmovilización, cortes de TAC, etc. Hay dudas en relación a la delimitación del GTV. El volumen tumoral del cáncer microcítico se caracteriza por una voluminosa afectación mediastínica. Así el PTV será mayor si se realiza con las imágenes diagnósticas que si se realiza tras la QT. También serán significativas las diferencias entre sus respectivos V 20. El SWOG publicó un estudio<sup>5</sup> en el que todos los pacientes fueron tratados con vincristina, metotrexate, doxorubicina y ciclofosfamida durante 6 semanas. Los pacientes con respuesta completa fueron distribuidos aleatoriamente a irradiación torácica con técnica de “split-course” a una dosis de 48Gy, o continuar la quimioterapia sin irradiación. Aquellos con una respuesta parcial o estabilización recibieron la misma irradiación torácica pero la distribución aleatoria se basó en los volúmenes pre y posquimioterapia definidos por radiografía. En este segundo grupo de pacientes (n=191) no se objetivaron diferencias en recidivas locales o supervivencia en función del volumen utilizado en la planificación.

Existen estudios retrospectivos como el de Liengswangwong y col.,<sup>6</sup> que concluyó que tratando el volumen posquimioterapia no se producían más recidivas marginales. El Grupo NCCTG realizó un estudio aleatorio y multicéntrico<sup>7</sup> usando el volumen posquimioterapia comparando la RT hiperfraccionada (Hfx) administrada en “split course” frente a la estándar. Se analizaron las recidivas dentro y fuera del campo y concluyeron que los volúmenes postquimioterapia eran “seguros”. Arriagada y col.<sup>8</sup> y Mira y col.<sup>9</sup> coinciden con los anteriores mientras que Brodin y col.<sup>10</sup> y Pérez y col.<sup>11</sup> señalaban una mayor seguridad planificando con los volúmenes prequimioterapia. Estas divergencias y su posible utilidad actual sufren importantes limitaciones; dificultad de analizar volúmenes, la ausencia de QT basada en el cisplatino, la técnica de radioterapia utilizada y el número de pacientes.

Estudios aleatorios y metaanálisis<sup>12</sup> confirman que la RT se ha de administrar de forma precoz por lo que el volumen de planificación debiera ser el de prequimioterapia. Esto tiene la ventaja



de tratar toda la enfermedad y el inconveniente de que en tumores de gran tamaño, órganos críticos como pulmón sano, esófago y corazón pueden recibir dosis altas. Planificar el volumen posquimioterapia tendría la ventaja teórica de tratar un volumen menor, por lo que se minimizaría la toxicidad y podría plantearse una escalada de dosis. Pero una radioterapia diferida o tardía es menos eficaz como señalan los estudios anteriormente descritos. Aunque no existen datos incontestables sobre si la radioterapia es igual de eficaz si se administra con el 1º, 2º o 3º ciclo de quimioterapia, (hasta qué ciclo podemos seguir considerando a la radioterapia como precoz), según Jeremic y col.<sup>13</sup> administrarla con el 4º si que comporta una disminución de la supervivencia.

En nuestra experiencia, la eficacia de la radioterapia precoz se mantiene en el 2º ciclo (Turrisi comunicación personal, 2001) y también en el 3º. Por ello somos partidarios de iniciar la planificación tras el 1º ciclo, finalizado el estudio de extensión, iniciar la radioterapia con el 2º ciclo y salvo que se haya producido una respuesta completa, tenemos en cuenta como GTV el volumen presente en la TAC de planificación. En los casos en que el volumen tumoral sea tan grande que su planificación comprometa a los órganos críticos se podría diferir dicha planificación al 2º ciclo para

empezar la RT junto al 3º. Posponerlo más nos haría correr el riesgo de administrar una radioterapia tardía y menos eficaz y tampoco se ha demostrado que se produzca mayor respuesta tras el 3º ciclo que tras el 2º. Además cuanto más se posponga la radioterapia torácica, más tarde se administrará la irradiación cerebral profiláctica, que no hemos de olvidar que según un metaanálisis<sup>14</sup> aumenta la supervivencia en pacientes con respuesta completa y probablemente también en aquellos con respuesta parcial radiológica pero completa a nivel patológico (Jeremic and Turrisi, comunicación personal 2006). Tampoco debe diferirse la administración de la profilaxis a nivel cerebral ya que puede permitir que las micrometástasis a las que van destinadas la irradiación, y que no son sensibles a la quimioterapia en esta fase, se conviertan en metástasis evidentes con las pruebas de imagen en las cuales la cirugía y/o radioterapia serán menos eficaces.

Hasta el momento el protocolo de radioterapia en el cáncer microcítico de pulmón es la administración hiperfraccionada acelerada hasta una dosis de 45Gy en 3 semanas<sup>15</sup> y progresivamente se ha ido abandonando la irradiación electiva o profiláctica mediastínica tendiendo a tratar exclusivamente la enfermedad macroscópica.<sup>16</sup> A nivel holocraneal se aconseja un fraccionamiento no mayor de 2 Gy y una dosis cercana a 30 Gy.

## PREVENCIÓN DE LA TOXICIDAD EN ÓRGANOS CRÍTICOS: PULMÓN, ESÓFAGO Y CORAZÓN. VALORACIÓN DE LOS HISTOGRAMAS DOSIS-VOLUMEN

### 1. NEUMONITIS

---

La neumonitis se desarrolla a los pocos meses postirradiación, (incidencia 5-36%), y se caracteriza por tos, respiración acortada, fiebre y alteración ocasional de las pruebas funcionales respiratorias (PFR). En casos graves la mortalidad alcanza el 50%.<sup>17</sup>

A los 3 meses de la RT existe un descenso de la función pulmonar que se recupera parcialmente tras 18-36 meses excepto en pacientes con neumopatía crónica obstructiva.<sup>18</sup> La gravedad estará definida por PFR mediante la FEV1, FVC y la DLCO y se correlacionan con el porcentaje de pulmón irradiado.<sup>19</sup> La DLCO expresará disfunción pulmonar, mientras la FEV1 expresará obstrucción. La disminución de la FEV1 tras radioterapia es del 12%, en cambio las reducciones de la DLCO son mayores del 13%.<sup>20</sup>

En ocasiones hay mejoría de las PFR tras la radioterapia por la reducción tumoral y de la obstrucción. En un estudio prospectivo con 82 pacientes tratados con dosis radicales

con 3-D, se realizaron SPECT, PFR, TAC basal y tras 3-4 meses del tratamiento.<sup>21</sup> La DLCO y FEV1 disminuyeron respecto a los valores basales, un 14% y 6% respectivamente. En un 21% de los pacientes hubo un incremento de la DLCO y en un 38% de la FEV1. Se correlacionó de forma significativa la reducción tumoral y el aumento de la FEV1.

En un estudio con 13 pacientes a los que se les realizó un seguimiento con PFR durante 2 años,<sup>22</sup> el FEV1 y FVC disminuyeron a los 6 meses y volvieron a la situación basal a los 12 meses y posteriormente se observó una disminución anual entre el 7% y 9,5%. La DLCO disminuyó más lentamente en un 3,5% anual. En un análisis de 5 estudios de radioquimioterapia<sup>23</sup> se vio que por un aumento del 1% del volumen de tejido pulmonar sano irradiado que recibía una dosis superior a 20 Gy la TLC disminuía un 0,8% y la DLCO un 1,3%. La toxicidad fue mayor o igual a grado 2 si la DLCO disminuía más de un 30%.



## a. Predicción de riesgo de neumonitis

En un estudio retrospectivo de 60 pacientes que realizaron tratamiento asociado a QT, el 28% presentaron toxicidad. La neumonitis se asociaba a localización en el lóbulo inferior 70% vs 20% en el lóbulo medio o superior.<sup>24</sup> La edad no parece ser un factor de riesgo independiente.<sup>25</sup> En cuanto a la QT los resultados son contradictorios. En un estudio fase I/II se administró paclitaxel/cisplatino concomitante con RT (60 Gy a 2 Gy / fracción) y se objetivó un incremento leve del riesgo.<sup>26</sup> En otro estudio el riesgo no se incrementaba de forma significativa con la utilización de taxanos.<sup>27</sup> Se observó que las mujeres presentaban una incidencia de toxicidad mayor respecto a los hombres

15% vs 4% y también un mayor riesgo en función del PS de 1 vs 0 (16% vs 2%). Esto no se ha confirmado en otros trabajos.<sup>28</sup> Fármacos como mitomicina C, gemcitabina, irinotecan y docetaxel también pueden incrementar el riesgo de neumonitis.

En relación al impacto del fraccionamiento, en un estudio con 461 pacientes, la neumonitis tardía con RT convencional fue del 20%, si se asociaba con Hfx era del 21% y en los esquemas secuenciales de un 10%.<sup>29</sup> La QT concomitante a la RT reduce significativamente la DLCO sin influir en la gravedad de la obstrucción o restricción.

## b. Histogramas dosis-volumen

La dosis y su intensidad influyen en el riesgo de neumonitis. En un análisis de 1.911 pacientes el riesgo dependió del total de la dosis; <45 Gy fue del 6%, entre 45-54 Gy del 9%, y en dosis superior a 55 Gy fue de un 12%. Una dosis por fracción >2,67 Gy y el uso de radio-terapia Hfx incrementaba el riesgo.<sup>30</sup>

El mayor predictor de toxicidad es la dosis acumulada en tejido sano y se analiza mediante los histogramas dosis-volumen. En un estudio con 99 pacientes con CMP (planificados en 3-D), el V20 se asociaba de forma signi-

ficativa con el riesgo de neumonitis G2 o mayor; si V20 era <22% era del 0%, si V20 era 22-31% del 7%, si V20 era 32-40% la incidencia se incrementaba al 13% y en los casos de V20>40% la incidencia fue del 36%. En todos los pacientes con neumonitis mortal el V20 fue mayor o igual al 35%.<sup>31</sup>

Los histogramas también son útiles para calcular la dosis media biológica en el pulmón (MLD o NTD media). Un análisis en 540 pacientes demostró que con una NTD media de 30,5 Gy la probabilidad de neumonitis fue de un



50%.<sup>32</sup> Pueden utilizarse ambos (V20 y NTD medio) como predictores de toxicidad.<sup>33</sup> Parece que lo más seguro es limi-

tar al máximo el volumen de pulmón sano que es irradiado (<10%) y la dosis total de radiación que éste recibe.<sup>34</sup>

### c. Probabilidad de complicaciones en el tejido sano (NTCP)

---

Se basa en la asociación de la probabilidad de complicaciones pulmonares en función de una relación sigmoidea dosis-respuesta. Usa modelos matemáticos basados en la dosis de tolerancia de todo el órgano a la irra-

diación y la posibilidad de la curva dosis-respuesta para calcular la probabilidad de daño pulmonar resultante a la irradiación.<sup>35</sup> La correlación entre la NTCP y el riesgo de neumonitis está bien documentada.<sup>36</sup>

### d. Marcadores bioquímicos

---

Las citoquinas son los mediadores más importantes de toxicidad pulmonar y son marcadores precoces.<sup>37</sup> En un estudio se analizaron antes, durante y después (12 semanas) de la radioterapia. Los pacientes con clínica de neumonitis presentaban valores elevados de IL- $\infty$ -1 e IL-6 antes, durante y tras el tratamiento.<sup>38</sup> Los

niveles elevados TCF- $\beta_1$  en el lavado broncoalveolar se relacionan con un mayor riesgo de neumonitis. Estos y otros marcadores séricos pueden ser útiles para detectar pacientes de riesgo pero su actual utilidad está limitada ya que la interrupción de la irradiación puede ocasionar la falta de control local.

### e. Radioprotectores

---

La amifostina mostró cierto efecto protector,<sup>39</sup> pero en un posterior estudio aleatorio con QT y RT hiperfraccionada no demostró que redujera la incidencia de neumonitis.<sup>40</sup> Algo pare-

cido ha ocurrido con el captopril.<sup>41</sup> La pentoxifilina parece que disminuye la neumonitis produciendo una mayor capacidad de difusión y aumentando la perfusión.<sup>42</sup>

## 2. ESOFAGITIS EN EL TRATAMIENTO DEL CP

---

La esofagitis radioinducida (ER) es una complicación habitual (Tabla 1) y un factor limitante de dosis.<sup>43</sup> Con los esquemas de RT que imple-

mentan una escalada de dosis en los CNMP y el hiperfraccionamiento (Hfx) en los CMP, este proceso se ve agravado.<sup>44</sup>

La QT concurrente a la RT aumenta el riesgo de esofagitis. También la RT-Hfx ya que se trata de un órgano respondedor precoz al efecto de la RT. La clasificación de la ER se realiza mediante las escalas de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Los signos clínicos son disfagia, ardor retroesternal y odinofagia. Evidencian alteración de la movilidad e inflamación esofágica. También ocasiona dolor torácico que se relaciona con el inicio de la mucositis esofágica. Según Bruner y col.,<sup>45</sup> la esofagitis es el síntoma negativo de más impacto en la calidad de vida del paciente en tratamiento combinado.

La incidencia de ER aguda grado 3 publicada con QT-RT (platinos) concomitante se encuentra entre el 5-24%.<sup>46</sup>

Los predictores clínicos y dosimétricos de la ER aguda y tardía no están determinados, ya que los estudios muestran resultados contradictorios. Byhardt y col.<sup>47</sup> analizaron la ER observada en 5 protocolos de la RTOG de pacientes en tratamiento por CP. La ER aguda era  $\geq 3$  en un 55% en los pacientes con concomitancia QT-RT-Hfx; en un 34% en adyuvancia con QT y QT-RT concomitante, y en un 27% en los pacientes con tratamiento con QT adyuvante y RT radical. La ER tardía fue respectivamente del 8%, 4% y 2%.

Sung-Ja y col.<sup>48</sup> estudiaron 254 pacientes diagnosticados de CP irreseccable, que recibieron tratamiento con RTC3D (Dosis media 66 Gy) y de los cuales 143 recibieron QT con CDDP o carboplatino más vinorelbina o paclitaxel (32 de ellos QT concurrente).

La circunferencia y la longitud del esófago fue valorada de la siguiente manera: la longitud de esófago que en un 50%, 75%, y 100% de su circunferencia recibió  $\geq 50$ , 60, 70 ó 80 Gy; y el porcentaje máximo de circunferencia esofágica que recibió  $\geq 50$ , 60, 70 ó 80 Gy.

La ER aguda se observó en el 78% de los pacientes (grado 1 en 138 pacientes, grado 2 en 38, grado 3 en 22, y grado 4 en 1). La ER aguda de grado  $\geq 2$  se produjo en el 40% de los pacientes que recibieron RT-Hfx y tan sólo en el 13% de los que realizaron la RT con fraccionamiento estándar. Los pacientes N2-N3 padecieron ER aguda de grado  $\geq 2$  en un 31% de los casos, mientras que los pacientes N0-N1 sólo la presentaron en el 12% de los casos. Teniendo en cuenta la adición o no de QT al tratamiento, se observó que la ER aguda fue de grado  $\geq 2$  en un 26% de los casos si se añadía QT, mientras que sólo fue del 21% si no se asociaba QT al tratamiento. Tanto la edad, como la RT-Hfx, el estadiaje  $\geq N2$ , y la dosis puntual máxima esofágica fueron factores predictivos de esofagitis grado  $\geq 2$ . Asimismo, el Hfx, la disfagia pre-RT, y el estadiaje  $\geq N2$  fueron facto-



res predictivos de esofagitis grado 3-4. La toxicidad tardía se evidenció en un 7% de los pacientes (grado 1 en 5, grado 2 en 4, grado 3 en 5, y grado 4 en 3 de ellos). El tiempo medio de aparición fue de 5 meses. Como parámetros dosimétricos predictivos de toxicidad tardía, se encontró la longitud del 100% de la circunferencia que recibió  $\geq 50$  Gy o  $\geq 60$  Gy, la longitud del 75% de la circunferencia que recibió  $\geq 70$  Gy y el porcentaje que recibió  $\geq 60$ -80 Gy. Los pacientes que recibían  $> 50$  Gy en  $> 32\%$  del volumen esofágico tienen mayor incidencia de toxicidad tardía que los que la habían recibido en  $< 32\%$ . La gravedad de la ER aguda es el factor predictor más potente de la aparición de la toxicidad tardía (grado 0 en un 2%, grado 1 en un 3%, grado 2 en un 17%, grado 3 en un 26%, grado 4 en un 100%). En una línea de investigación parecida Singh y col.<sup>49</sup> mostraron que una dosis máxima esofágica puntual de  $\geq 58$  Gy fue un predictor estadísticamente significativo para ER aguda grado 3-5 en pacientes con CNMP tratados con RTC3D.

Bradley y col.,<sup>50</sup> señalaron que el factor dosimétrico más significativo fue el área y el volumen de esófago que recibían, respectivamente,  $\geq 55$  Gy (V55) y  $\geq 60$  Gy (V60). Otros estudios no han encontrado relación entre la longitud del esófago y la incidencia de ER.<sup>51,52</sup> Así en el primero de estos artículos

referenciados, los análisis basados en histogramas dosis-volumen y dosis-superficie del esófago revelaron que ninguno de los parámetros estudiados fue predictivo de esofagitis. En el segundo de estos artículos Werner-Wasik y col. encontraron que sólo la QT concomitante, y la RT-Hfx fueron predictores de la ER aguda y se asociaban también a su duración.

Emami y col.<sup>53</sup> relacionaron la longitud esofágica y la dosis total recibida, con el riesgo de complicaciones tardías esofágicas posradioterapia. La dosis que provoca el 5% de riesgo de padecer estenosis o perforación esofágica a los 5 años es de 60 Gy cuando se irradia 1/3 del esófago, 58 Gy cuando se irradia 2/3 del esófago, y 55 Gy cuando se irradia todo el esófago.

Wen-Bo Qiao y col.<sup>54</sup> realizaron un estudio para analizar la incidencia de toxicidad aguda y tardía esofágica grado 3-4 en 208 pacientes con CNMP inoperables, durante el RTC3D sin y con QT asociada. Un 12% desarrolló toxicidad esofágica aguda o tardía grado 3-1, con 2 fallecimientos por perforación. El análisis univariante demostró que la QT concomitante, la dosis máxima esofágica  $\geq 60$  Gy, los ganglios subcarinales y la dosis media esofágica  $\geq 40$  Gy se encontraban asociados al mayor riesgo de padecer esofagitis grado 3-4, no existiendo relación entre la longitud y circunferencia del esófago irradiado.



Takeda y col.<sup>55</sup> realizaron un estudio con 35 pacientes que recibieron una dosis esofágica total de 60 Gy, con un 86% de ellos con QT concurrente. El 71% desarrollaron esofagitis grado 1-2. No se demostró correlación estadística entre la edad, el género, la QT concurrente, o los diferentes agentes QT utilizados como factores predictivos de ER. En cambio la dosis media de RT esofágica, y los V10-V40 sí que mostraron un factor predictivo significativo. Destacaron el V35 esofágico como la variable más significativa para la ER.

Kahn y col.,<sup>56</sup> con una muestra de 236 enfermos, concluyó que el contorno esofágico delineado en el planificador puede no ser representativo de la situación del esófago durante el tratamiento. Sus ondulaciones producen una variabilidad en el posicionamiento del 31% (14-77%) pudiendo ser un error potencial para poder saber realmente la dosis que recibe el esófago. Estableciendo esta corrección en los cálculos dosimétricos la dosis media, V50, y V60 se mostraron como predictores de ER aguda y tardía de forma más significativa que con los cálculos tradicionales. Chapet y col.<sup>57</sup> evaluaron 101 pacientes diagnosticados de CNMP irresecables, tratados con RT y QT. El 16% desarrollaron ER aguda grado 2-33 en una asociación significativa con el V40-V70.

Según nuestra experiencia<sup>58</sup> es tan importante limitar el volumen de esófa-

go irradiado como monitorizar el nivel de leucocitos. Una esofagitis subclínica grado 1 evoluciona a grado 3 de forma muy rápida ante una leucopenia. Incluso una esofagitis grado 3 o mayor, de instauración brusca, puede ser un síntoma guía de aplasia posquimioterapia que debe conocerse.

La esofagitis aguda puede ser invalidante, necesitando de hospitalización, colocación de sonda nasogástrica o alimentación parenteral para mantener la nutrición y poder continuar el tratamiento. Se puede valorar detener el curso de la RT temporalmente para que se reestablezca la mucosa esofágica, aunque ello puede limitar la supervivencia.<sup>59</sup>

Por esto la paliación de los síntomas, como la disfagia o la odinofagia deben tratarse de forma insistente. Se les debe aconsejar una dieta blanda para evitar erosiones en el esófago y reducir el consumo de alcohol. Como medicación, el sucralfato produce una película protectora sobre la mucosa esofágica<sup>60</sup> y el uso de antiácidos disminuye el reflujo gastroesofágico. La utilización de anestésicos (como la lidocaína) pueden mejorar la disfagia y analgésicos antiinflamatorios e incluso mórficos, como el fentanilo transdérmico, mejoran la odinofagia y la hacen soportable hasta la reparación celular. La domperidona puede ser útil para la discinesia esofágica y el

nimesulide para el tratamiento de la inflamación. El bicarbonato sódico alcaliniza el medio y previene las infecciones por *Candida* y los antagonistas del calcio pueden ser útiles para los espasmos esofágicos.

Se realizó un estudio<sup>61</sup> a doble ciego con 28 pacientes a los que se les administró indometacina vs control. La sin-

tomatología y los hallazgos endoscópicos fueron menores en el grupo tratado con indometacina. Se han realizado estudios para evaluar el papel de la amifostina. Antonadou y col.<sup>62</sup> la administraron de forma aleatoria, observando una reducción del riesgo de toxicidad esofágica aguda grado  $\geq 2$ . Son necesarios estudios confirmatorios.

Tabla 1. Incidencia de ER

Estudio	Incidencia ER
Sung-Ja y col.	Aguda: 78% de los pacientes Tardía: 7% de los pacientes
Wen-Bo Qiao y col.	Aguda: $g \geq 3$ : 12%
Sasso y col.	Aguda: 69% todos g.2
McCracken y col.	Aguda grado 3-4: 6%
Friess y col.	No toxicidad
SWOG 8805 (Albain KS y col.)	Aguda: g.3: 12%; g.4: 8%
SWOG 9019	Aguda: g.3: 12%; g.4: 8%
Intergroup 0139	Aguda: g.3: 15%; g.4: 2% en el brazo pre-IQ Aguda: g.3: 32%; g.4: 4% en el brazo radical
SWOG 8300	No esofagitis grado 3-4
SWOG 9504 (Gandara y col)	Aguda: g.3: 12%; g. 4: 5%
Choy y col.	Aguda: g: 3-4: 46% QT-RT concurrente
Byhardt y col. (5 RTOG) trials)	Aguda: grado $\geq 3$ : 55% en la concomitancia QT+RT-Hfx 34% en adyuvancia con QT y QT-RT concomitante, y del 27% en QT adyuvante y RT radical. Tardía: 8% vs 4% vs 2%

3. CARDIOTOXICIDAD RADIOINDUCIDA

La afectación de la célula endotelial es el signo más precoz de daño radioinducido.<sup>63</sup> No se puede asegurar que la radiación acelere el proceso de la arteriosclerosis vascular ya que los pacientes pueden presentar factores de riesgo previos.<sup>64</sup> El daño vascular tras la RT suele ser silente, pero un 50% de los

pacientes asintomáticos pueden desarrollar disfunción miocárdica.<sup>65</sup> La clínica es de angina, disnea, fallo cardíaco e incluso muerte súbita<sup>66</sup> debido a la estenosis y/o a la hiperplasia de las arterias coronarias. La afectación miocárdica es inespecífica y se caracteriza por fibrosis que producirá alteración en la



función sistólica, del tejido de conducción y desembocará en arritmias.

No obstante la afectación pericárdica es más frecuente.<sup>67</sup> Las lesiones en la microvascularización aumentan la permeabilidad que, asociada a la fibrosis de los vasos linfáticos y venosos, disminuirá el drenaje extracelular y producirá un acúmulo de proteínas. Tras 5-10 años de la irradiación un 20% de estos derrames pericárdicos evolucionarán a pericarditis crónica y/o pericarditis constrictiva. Se ha de tener en cuenta que la fibrosis del pericardio afectará también a la distensibilidad del ventrículo izquierdo. El intervalo entre la irradiación y los síntomas por toxicidad a nivel pericárdico es muy variable (2 - 145 meses). La presentación más precoz es el derrame pericárdico mientras que la pericarditis constrictiva es tardía. La pericarditis es la asociación de pericarditis y miocarditis, siendo necesaria una irradiación del mediastino superior hasta 60Gy.<sup>68</sup> La fibrosis miocárdica es también un efecto secundario de la

radioterapia y se caracteriza por alteraciones en la síntesis del colágeno.<sup>69</sup> Por su parte, la valvulopatía es común tras la irradiación produciendo cierto grado de fibrosis valvular. Las del lado izquierdo se afectan más respecto a las del derecho, aunque solamente una minoría de los pacientes presentarán clínica de disfunción grave.

El tratamiento es parecido al de los procesos causados por arterioesclerosis; intervenciones percutáneas o bypass coronario,<sup>70</sup> aunque dificultado por la fibrosis del mediastino y asociado a mayor incidencia de complicaciones. La irradiación no causa cambios histopatológicos específicos pero daña el vaso coronario en más extensión que la arterioesclerosis tradicional, en áreas atípicas y en segmentos largos de la arteria coronaria.<sup>71</sup>

La restricción de la dosis total, del volumen pericárdico irradiado y la dosis por fracción pueden reducir la incidencia de pericarditis del 2,5-20%.

## CONCLUSIONES

1. Disponer de una TAC diagnóstica reciente (con contraste) y, si es posible, un radiólogo de confianza y con experiencia en el área anatómica del tórax.
2. Preparar un sistema de inmovilización-sujección para mantener los brazos por encima de la cabeza.
3. Realizar cortes de TAC cada 0,2- 0,3 cm ya que permiten unas DRRs con mejor definición.



4. Límite superior de los cortes a nivel de laringe (no cortar posibles adenopatías supraclaviculares), y límite inferior a nivel de diafragmas para incluir todo el pulmón.
5. Estudiar la anatomía normal del tórax y utilizar una ventana adecuada para la delimitación de los volúmenes tumorales; de parénquima para el tumor primario y de mediastino para adenopatías.
6. Conocer, releer y tener a mano las normas europeas de planificación (Senan S, y col. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:139-46).
7. Para delimitación de los ganglios tomar como referencia el esquema ganglionar de Naruke. Considerar como GTV todo ganglio con un diámetro corto superior a 1 cm.
8. En relación al tumor primitivo se aconseja un mínimo de 6-8 mm para derivar el CTV( enfermedad microscópica ) del GTV. Y de 1,5 cm para el PTV y compensar errores de posicionamiento o movimiento.
9. En casos de tumores en lóbulos inferiores o especialmente pegados al diafragma se requeriran márgenes de al menos 2 cm. Tener en cuenta también que tumores localizados en el lado izquierdo (botón aórtico y corazón) necesitarán mayor margen.
10. Aunque el paciente haya recibido quimioterapia en el CNMP, el GTV ha de ser el del diagnóstico. En el CMP existe controversia al respecto. La irradiación electiva o profiláctica mediastínica está cuestionada, pero puede valorarse la irradiación profiláctica supraclavicular en tumores en lóbulos superiores y especialmente con afectación ganglionar alta y voluminosa.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> MOUNTAIN CF, DRESLER CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111:1718-1723.
- <sup>2</sup> LIBSHITZ HI, MCKENNA RJ, MOUNTAIN CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1986;90:229-232.
- <sup>3</sup> CROXATTO O, BARCAT J. Lymph node metastasis in bronchogenic carcinoma: Study on its role in dissemination. *Johns Hopkins Med J* 1970;126:121-129.
- <sup>4</sup> SENAN S, DE RUYSSCHER D, GIRAUD P et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:139-146.
- <sup>5</sup> KIES MS, MIRA JG, CROWLEY JJ et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radia-

- tion in complete responders; and with wide –field versus reduced –field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1987;5:592-600).
- 6 LIENSWANGWONG V, BONNER JA, SHAW EG, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: Patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:496-502.
  - 7 BONNER JA, SLOAN JA, SHANATHAN TG et al. Phase III comparison of twice-daily split course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2681-2691.
  - 8 ARRAIGADA R, PELLAE-COSSET B, DE GUEVARA JCL et al. Alternating radiotherapy and chemotherapy schedules in limited small cell lung cancer: analysis of local chest recurrences. *Radiother Oncol* 1991;20:91-98.
  - 9 MIRA JG, LIVINGSTON RB. Evaluation and radiotherapy implications of chest relapse patterns in small cell lung cancer treated with radiotherapy –chemotherapy: study of 34 cases and review of the literature. *Cancer* 1980; 46:2557-2565.
  - 10 BRODIN O, RIKNER G, STEINHOLTZ L et al. Local failure in patients treated with radiotherapy and multidrug chemotherapy for small cell lung cancer. *Acta Oncologica* 1990;29:739-46.
  - 11 PEREZ CA, KRAUSS S, BARTOLUCCI AA, et al. Thoracic and elective brain irradiation with concomitant or delayed multiagent chemotherapy in the treatment of localized small cell carcinoma of the lung: a randomized prospective study by the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer* 1981;47:2407-2413.
  - 12 FRIED DB, MORRIS DE, POOLE C, 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.
  - 13 JEREMIC B, SHIBAMOTO Y, ACIMOVIC L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer. a randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:476-84.
  - 14 AUUPERIN A, ARRIAGADA R, PIGNON JL et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic cranial irradiation overview collaborative group. *N Engl Med* 1999;341:476-84.
  - 15 TURRISI AT, KIM K, BLUM R et al. Long term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy or twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:943-51.
  - 16 WILLIAMS TE, TURRISI AT. Role of radiotherapy in the treatment of small cell lung carcinoma. *Chest Surg Clin North Am* 1997;7:135-149.
  - 17 WANG JY, CHEN KY, WANG JT, et al. Outcome and prognostic factors for patients with non-small cell lung cancer and severe radiation pneumonitis. *Int J Radio Oncol Biol Phys* 2002; 54: 735-741.
  - 18 BORST G.R, DE JAEGER K, BELDERBOS J et al. Pulmonary function Changes after radiotherapy in Non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:634-644.
  - 19 METHA, VD. Radiation Pneumonitis and Pulmonary Fibrosis in Non-Small-Cell Lung Cancer: Pulmonary Function, Prediction, and Prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 5-24.
  - 20 MILLER KL, ZHOU SM, BARRIER RC, JR. et al Long-term changes in pulmonary function test after definitive radiotherapy for lung cancer. *Int J Radio Oncol Biol Phys* 2003; 56: 611-615.
  - 21 DE JAEGER K, SEPPENWOOLDE Y, BOERSMA LJ, et al. Pulmonary function following high-dose radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1331-1340.
  - 22 MILLER KL, ZHOU SM, BARRIER RC et al. Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ;56 :611-615.



- 23 GOPAL R, STARKSCHALL G, TUCKER SL, et al. Effects of radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small -cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:114-120.
- 24 YAMADA M, KUDOH S, HIRATA K, et al Risk factors of pneumonitis following chemoradiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34:71-75.
- 25 BROOKS BJ JR. SEIFTER EJ, WALSH TE, et al. Pulmonary toxicity with combined modality therapy for limited stage small-cell cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1065-1070.
- 26 ROBERT F, CHIDS HA, SPENCER SA, et al.Phase I/IIa study of concurrent paclitaxel and cisplatin with radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Analysis of early and late pulmonary morbidity. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:136-47.
- 27 ROBNETT TJ, MACHTAY M, VINES EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ;48 :89-94.
- 28 RANCATI T, CERESOLI GL, GAGLIARDI G et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients .*Radiother Oncol* 2003 ;67 :275-283.
- 29 BYHARD RW, SCOTT C, SAUSE WT, et al. Response, toxicity ,failure patterns , and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/ or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:469-478.
- 30 ROACH M, GANDARA DR, YUO HS et al.Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer:Analysis of prognostic factors.*J Clin Oncol* 1995;13:2606-2612.
- 31 GRAHAM MV, PURDY JA, EMANI B et al .Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC).*Int J Radit Oncol Biol Phys* 1999;45:323-329.
- 32 KWA SL, LEVESQUE JV, THEUWS JC, et al. Radiation penumonitis as a function of mean lung dose:A analysis of pooled data of 450 patients.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1-9.
- 33 CLAUDE L, PEROL D, GINESTET C, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer:Clinical and dosimetric factors analysis.*Radiother Oncol* 2004;71:175-181.
- 34 DE JAEGER K, HOOGEMAN MS, ENGELSMAN M, et al.Comparing an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer;Reevaluation of dose in normal lung tissue.*Radiother Oncol* 2003;69:1-10.
- 35 LYMAN JT, WOLBARST AB. Optimization of radiation therapy IV:A dose-volume histogram reduction algorithm . *Int J Radiat Oncol Biol* 1989;17:419-26.
- 36 YORKE ED, JACKSON A, ROSENZWEIG KE, et al.Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small- cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:329-339.
- 37 CHEN Y ,WILLIAMS J, DING I et al. Radiation pneumonitis and early detection markers.*Semin Radiat Oncol* 2002;12:26-33.
- 38 CHEN Y, RUBIN P, WILLIAMS J, et al. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis .*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;12:641-648.
- 39 KOMAKI R, LEE JS, MILAS L et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer:Report of a randomized comparative trial.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:402-408
- 40 WERNER-WASIK M, SCOTT C, MOVSAS B, et al.Amifostine as mucosal protectant in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving intensive chemotherapy and thoracic radiotherapy (RT): Results of the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 98-01 study .*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:s216.
- 41 MOLTEI A, MOULDER JE, COHEN EF, et al. Control of radiation -induced penumopathy and



- lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type I receptor blocker. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;76:523-532.
- 42 OZTURK B, EGEHAN I, ATAVCI S et al. Pentoxifyline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: A double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:213-219.
  - 43 BELDERBOS J, HEEMSBERGEN W, HOOGEVAN M et al. Acute esophageal toxicity in non-small-cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother and Oncol* 2005; 75:160-164.
  - 44 SASSO F, SASSO G, MARSIGLIA H et al. Pharmacological and dietary prophylaxis and treatment of acute actinic esophagitis during mediastinal radiotherapy. *Diges dis scien* 2001; 46 : 746-749.
  - 45 BRUNER DW, MOVSAS B, KONSKI A et al. Outcomes research in cancer clinical trial cooperative groups: The RTOG model. *Qual Life Res* 2004; 13:1025-1041.
  - 46 UITTERHOEVE ALJ, BELDERBOS J, KOOLEN MGJ et al. Toxicity of high-dose radiotherapy combined with daily cisplatin in non-small cell lung cancer: results of the EORTC 08912 phase I/II study. *Eur J Cancer* 2000; 36:592-600.
  - 47 BYHARDT RW, SCOTT C, SAUSE WT et al. Response, toxicity, failure patterns and survival in five RTOG trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:469-478.
  - 48 SUNG-JA A, KAHN D, ZHOU S, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys*;2005: 335-347.
  - 49 SINGH AK, LOCKETT MA, BRADLEY JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:337-341.
  - 50 BRADLEY J, DEASY JO, BENTZEN S et al. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58: 1106-13.
  - 51 MAGUIRE PD, SIBLEY GS, ZHOU S, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:97-103.
  - 52 WERNER-WASIK M, PEQUIGNOT E, LEEPER D, et al. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of irradiated esophagus: A multivariate analysis of patients with lung cancer treated with nonoperative therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:689-696.
  - 53 EMAMI B, LYMAN J, BROWN A, et al. Tolerante of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109-122.
  - 54 WEN-BO Q, YAN-HUI Z, RUI-ZHI W. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury: Radiation-induced esophageal toxicity. *World J Gastroenterol* 2005;11 (17): 2626-2629.
  - 55 TAKEDA K, NEMOTO K, SAITO H, et al. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 626-629.
  - 56 KAHN D, ZHOU S, AHN S-J et al. "Anatomically-correct" dosimetric parameters may be better predictors for esophageal toxicity than are traditional CT-based metrics. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;62: 645-651.
  - 57 CHAPET O, KONG FM, LEE JL, et al. Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiothera and Oncol* 2005;77:176-181.
  - 58 CASAS F, VIÑOLAS N. Toxicity of small cell lung cancer treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:461-81.
  - 59 WERNER-WASIK, M. Treatment-related esophagitis. *Sem Oncol* 2005; 32 (suppl 3): S60-S66.

- <sup>60</sup> SUR RK, KOCHLAR R, SINGH DP et al. Oral sucralfate in acute radiation esophagitis. *Acta Oncol* 1994; 33: 61-63.
- <sup>61</sup> NICOLOPOULOS N, MANTIDIS A, STATHOPOULOS E et al. Prophylactic administration of indomethacin for irradiation esophagitis. *Radiother Oncol* 1985;3 :23-25.
- <sup>62</sup> ANTONADOU D, COLIARAKIS N, SYNODINOU M et al. Randomized phase III trial of radiation treatment ± amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:915-922.
- <sup>63</sup> PARIS F, FUKS Z, KANG A, et al Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001; 293: 293-297.
- <sup>64</sup> ORZAN F, BRUSCA A, CONTE MR, et al. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical preservation and treatment. *Br Heart J*. 1993; 69. 496-500.
- <sup>65</sup> GYENES G, FORNANDER T, CARLENS P et al. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium -99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24: 286-292.
- <sup>66</sup> BROSIUS FC III, WALLER BF, ROBERTS WC. Radiation heart disease: analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rad to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519-530.
- <sup>67</sup> VEINOT JP, EDWARDS WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol*.1996; 27:766-773.
- <sup>68</sup> JACOB A, HARDENBERGH P, CONSTINE L, et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2003: 55-75.
- <sup>69</sup> CHELLO M, MASTROROBERTO P, ROMANO R et al. Changes in the proportion of types I and II collagen in the left ventricular wall of patients with post-irradiative pericarditis. *Cardiovasc. Surg*. 1996; 4: 222-226.



# CÁNCER DE ESÓFAGO

---

CAEIRO MUÑOZ, M. Hospital do Meixoeiro, Vigo.

CANTELI CASTAÑÓN, M. Hospital do Meixoeiro, Vigo.

CARBALLO FERNÁNDEZ, E. Hospital do Meixoeiro, Vigo.

VÁZQUEZ RODRÍGUEZ, J. Radiofísica. Hospital do Meixoeiro, Vigo.

MUÑOZ GARZÓN, V. M. Hospital do Meixoeiro, Vigo.

---



Agradecimientos

Antonio Teijeiro García, Radiofísico;

Rocio Sotelo Pastoriza, TER Dosimetrista y Ana Blanco Ledo, TER Simulación

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es el noveno en frecuencia en todo el mundo. Son áreas de alta prevalencia Asia, sur y este de África y norte de Francia.

El carcinoma escamoso es el más frecuente en zonas endémicas mientras que el adenocarcinoma es el más común en zonas no endémicas tales como Norteamérica y Europa Occidental.

Es más frecuente en hombres que en mujeres. En cuanto a la raza, el carcinoma epidermoide es más frecuente en raza negra mientras que el adenocarcinoma lo es en la raza blanca.

El carcinoma epidermoide se relaciona frecuentemente con hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco. No es infrecuente que estos pacientes tengan antecedentes de neoplasias del área ORL. Otros factores asociados son: achalasia, síndrome de Plummer-Vinson; estenosis cáustica, esófago de Barrett. Este último se suele asociar a adenocarcinomas.<sup>1,2</sup>

El diagnóstico del cáncer de esófago requiere de la confirmación histológica mediante biopsia obtenida durante la **endoscopia digestiva alta**. La endoscopia nos dará asimismo información sobre la localización de la lesión en relación con la arcada dental y de la extensión longitudinal localizando los extremos proximal y distal de la misma.

Una vez obtenida la confirmación histológica se realizarán :

**Esofagograma baritado, TAC toracoabdominal, PET** (útil en determinación de afectación ganglionar local y a distancia).<sup>3,4</sup> La influencia del PET en los cambios de la delineación o segmentación de los volúmenes de irradiación del cáncer de esófago en los trabajos más recientes reconocen que el papel fundamental es cuando el PET es positivo fuera de los volúmenes habituales y que sin embargo no es admisible reducir los volúmenes habituales por la existencia común de falsos negativos<sup>4</sup>; **Broncoscopia; Gammagrafía ósea** (sólo en caso de elevación de la fosfatasa alcalina o áreas dolorosas siempre que no se haya realizado PET.) **Ultrasonografía endoscópica; Laparoscopia** (podría ser de utilidad para valorar la diseminación abdominal en pacientes con tumores de T3-T4 de tercio distal esofágico o de la unión gastroesofágica).

Las opciones terapéuticas van a depender de la localización del tumor, así como del grado de extensión de la enfermedad.

Así, en los tumores de esófago cervical el tratamiento de elección, sería la radioquimioterapia concomitante radical, dadas las dificultades para la reali-

zación de un tratamiento quirúrgico adecuado a dicho nivel.

Las opciones terapéuticas en los tumores de esófago torácico son fundamentalmente tres: cirugía, radioquimioterapia radical o preoperatoria y radioterapia radical.

La cirugía sigue siendo el tratamiento estándar en los tumores reseables. Una opción alternativa sería el uso de radioquimioterapia concomitante con valoración de respuesta y realización de cirugía si se consigue la misma. El objetivo del tratamiento preoperatorio sería conseguir una infraestadificación de la enfermedad, previniendo asimismo el desarrollo de enfermedad metastásica con el uso

de quimioterapia. También estaría indicado en el tratamiento combinado en caso de tumores irresecables de inicio.

La radioterapia exclusiva sólo estaría indicada como tratamiento único en paliación o en el caso de pacientes con comorbilidad asociada, en que no sea posible ninguna de las anteriores opciones terapéuticas.

En cuanto al tratamiento paliativo se barajan diversas opciones como son: la termocoagulación con láser, terapia fotodinámica, radioterapia externa, braquiterapia intracavitaria, quimioterapia paliativa, uso de prótesis autoexpandibles o bien la colocación de gastrostomías percutáneas.<sup>1,3,5-7</sup>

## RECUERDO ANATÓMICO Y DRENAJE LINFÁTICO

El esófago se extiende desde la hipofaringe hasta la unión gastroesofágica. Clásicamente se divide en esófago cervical y esófago torácico. Este último se subdivide asimismo en esófago torácico superior, medio e inferior.

El esófago cervical comienza a nivel del borde inferior del cartílago cricoides y termina a nivel de la apertura torácica a unos 18 cm de la arcada dental superior.

El esófago torácico superior se extiende entre la apertura torácica hasta

la carina, o lo que es lo mismo hasta unos 24 cm de la arcada dental superior.

El esófago torácico medio se extiende entre 24 y 32 cm de la arcada dentaria, por debajo de la bifurcación traqueal. El esófago torácico inferior desde 32 cm hasta la unión gastroesofágica aproximadamente a unos 40 cm de la arcada dentaria.<sup>1,2,3,5</sup>

Los ganglios linfáticos de drenaje del esófago se clasifican en 7 grupos: cervicales, mediastínicos superiores, mediastínicos medios, mediastínicos inferiores; gástricos superiores, del



tronco celiaco y ganglios de la arteria hepática común.

**1. Cervicales:** fundamentalmente en ganglios cervicales profundos. Incluyen ganglios laterocervicales y supraclaviculares.

**2. Mediastínicos superiores:** se dividen en cinco subgrupos. **Cadena ganglionar del recurrente laríngeo** que como su nombre indica siguen el recorrido de dicho nervio. Ganglios **para-traqueales**. Ganglios del **tronco bra-quiocefálico**. Ganglios **paraesofágicos** localizados por detrás de la pared traqueal a la izquierda o a la derecha del esófago. Ganglios **infraaórticos** localizados por debajo del cayado de la aorta.

**3. Mediastínicos medios:** tres grupos. Ganglios de la bifurcación traqueal también denominados **subcari-nales**. Ganglios **hiliares** pulmonares a nivel de hilos pulmonares. Ganglios **paraesofágicos**.

**4. Mediastínicos inferiores:** dos subgrupos. Ganglios **paraesofágicos** y **diafragmáticos**.

**5. Ganglios gástricos superiores:** se subdividen en ganglios **cardiales**, de la **curvatura menor** y de la **gástrica izquierda**.

**6. Ganglios del tronco celiaco** que rodean a dicho tronco.

**7. Ganglios de la arteria hepática común.**

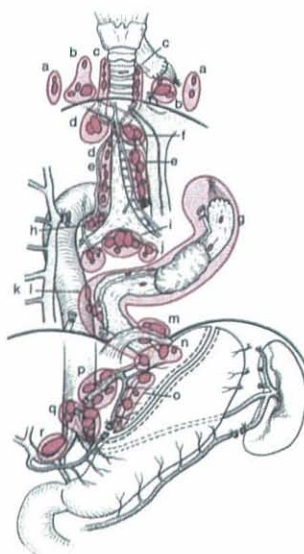


Figura 1

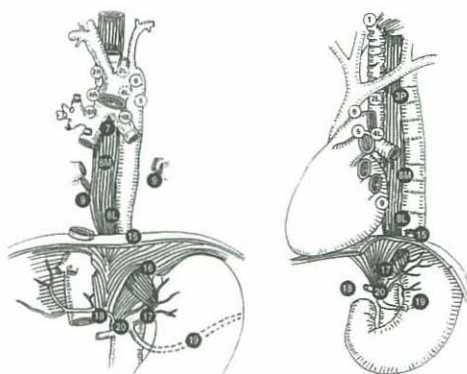


Figura 2

Fig. 1: Clasificación de los ganglios linfáticos según AKIYAMA (1990). Cortesía.

Fig. 2: Niveles ganglionares según la clasificación de RTOG.

## CÁNCER DE ESÓFAGO

Su función es simplificar el estadiaje del cáncer de esófago. Es similar al mapa de Naruke y al utilizado en el cáncer de pulmón añadiendo algunas estaciones ganglionares.

### Estaciones ganglionares

**1. supraclaviculares:** por encima de la clavícula.

**2R. paratraqueales superiores derechos:** entre la intersección del margen caudal de la arteria innominada con la tráquea y el ápex pulmonar.

**2L. paratraqueales superiores izquierdos:** entre el techo del cayado aórtico y el ápex pulmonar.

**3P. mediastínicos posteriores:** ganglios paraesofágicos superiores por encima de la bifurcación traqueal.

**4R. paratraqueales derechos inferiores:** entre la intersección del margen caudal de la arteria innominada con la tráquea y el borde craneal de la vena ácigos.

**4L. paratraqueales izquierdos inferiores:** entre el techo del arco aórtico y la carina.

**5. ganglios aortopulmonares:** ganglios subaórticos y paraaórticos laterales al ligamento arterioso.

**6. mediastínicos anteriores:** anteriores a la aorta ascendente o arteria innominada.

**7. subcarinales:** caudales a la carina traqueal.

**8M. paraesofágicos medios:** desde la bifurcación traqueal al margen caudal de la vena pulmonar inferior.

**8L. paraesofágicos inferiores:** desde el margen caudal de la vena pulmonar inferior a la unión gastroesofágica.

**9. ganglios del ligamento pulmonar:** a nivel del ligamento del mismo nombre.

**10R. traqueobronquiales derechos:** desde el borde craneal de la vena ácigos hasta el origen del bronquio del lóbulo superior derecho.

**10L. traqueobronquiales izquierdos:** entre la carina y el bronquio del lóbulo superior izquierdo.

**15. diafragmáticos:** localizados en la cúpula diafragmática.

**16. paracardiales:** adyacentes a la unión gastroesofágica.

**17. gástricos izquierdos:** a lo largo de la arteria del mismo nombre.

**18. hepáticos comunes:** a lo largo de la arteria hepática común.

**19. esplénicos:** siguiendo a la arteria esplénica.

**20. ganglios del tronco celíaco:** a nivel de dicho tronco.

## PATRONES DE DISEMINACIÓN

1. Extensión longitudinal intramural: favorecida por el rico sistema de linfáticos submucosos que facilita la extensión en sentido longitudinal no siendo improbables la aparición de implantes intramurales incluso a 5-6 cm de distancia del tumor primario.
2. Extensión por contigüidad a estructuras vecinas favorecido por el hecho de que el esófago no tiene capa serosa sino que se encuentra rodeado exclusivamente por una capa adventicia.
3. Extensión vía linfática: el esófago posee un sistema doble de linfáticos a nivel de la lámina propia y de la muscularis mucosae. La linfa se desplaza longitudinalmente pudiendo drenar en cualquiera de las estaciones ganglionares anteriormente citadas. La afectación de los ganglios periesofágicos ocurre precozmente y está en rela-

ción con la profundidad de afectación de la pared.

De acuerdo con la localización de la lesión primaria se objetivó que en el cáncer de esófago cervical, existía afectación de ganglios mediastínicos superiores en el 69% de los casos. En el cáncer de esófago torácico superior metástasis en ganglios mediastínicos a cualquier nivel del 29% y 32% abdominales. En el cáncer de esófago torácico medio 21% de metástasis mediastínicas medias; 18% mediastínicos inferiores y 40% abdominales. Y en el cáncer de esófago torácico inferior cursa con 27% metástasis en ganglios mediastínicos inferiores y el 70% en ganglios intraabdominales.

4. Metástasis a distancia: Suceden aproximadamente entre el 25-30%, en el momento del diagnóstico. Las localizaciones más frecuentes: pulmón, hígado, pleura, óseas, riñón y glándula adrenal.

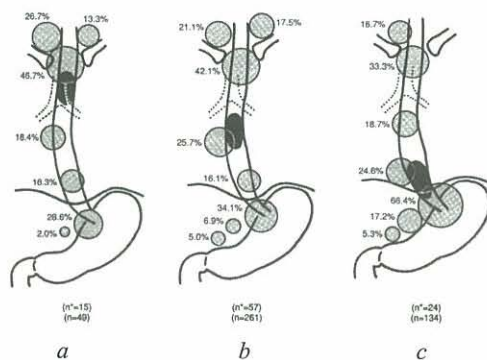


Fig. 3: Frecuencia de metástasis ganglionares, en función de la localización del tumor primario: a) cáncer esofágico superior; b) cáncer esofágico medio; c) cáncer esofágico inferior. <sup>1,3,5</sup>



## RADIOTERAPIA CONFORMADA 3D (RTC3D) EN LAS NEOPLASIAS DE ESÓFAGO

La radioterapia conformada constituye un proceso complejo de carácter técnico, que influye de manera relevante en la obtención de resultados en cuanto a supervivencia, minimizando las posibles toxicidades agudas y crónicas derivadas del tratamiento.

Este proceso se lleva a cabo a través de varias etapas desarrolladas e integradas por los procedimientos específicos para los tumores localizados en el esófago.<sup>8</sup> En los siguientes apartados explicaremos la metodología en cada una de las fases que la componen.

### 1. SIMULACIÓN VIRTUAL 3 - D

---

El proceso de simulación virtual desarrollado a través de una TAC helicoidal simulador, forma parte de un procedimiento complejo que integra

herramientas desarrolladas gracias a los avances de las nuevas tecnologías (informática, imagen y telecomunicaciones).

#### Fase 1º Posicionamiento: Técnico especialista en radioterapia (TER)/Médico

---

- Posicionamiento: La posición habitual será la de supino en todas las localizaciones, por ser más confortable y reproducible. En los tumores localizados en tercio medio, de manera alternativa, podría utilizarse la posición de prono. Los brazos se colocarán sobre la cabeza con el cabezal tras la calota, para la alineación de la columna cervical, y las piernas colocadas con un artilugio de forma triangular que permita flexionar discretamente las mismas, mejorando la confortabilidad del paciente.
- Alineamiento: Se realiza mediante láseres externos al TAC (uno sagital móvil y dos laterales fijos, situados en las paredes de la habitación de la TAC helicoidal).
- Inmovilización: Mediante dispositivo cuna alfa (espumado) de poliuretano, colchón de vacío o nada, que incluye todo el volumen torácico. Se usará una máscara termoplástica en caso de localización cervical, que incluirá un sistema de tracción longitudinal de brazos (retractor).

## **Fase 2ª Localización (TER)/Médico)**

---

Adquisición de imágenes mediante una TAC Simulador (helicoidal) que deberá reunir las siguientes características:

- Apertura de gantry de (70 cm.)
- Superficie de mesa plana.
- Accesorios de posicionamiento e inmovilización similares a la unidad de tratamiento.
- Contraste intravenoso para la definición de tejido tumoral, adenopatías, órganos y/o tejido sano circundante. La cantidad será de 100 ml, a un flujo de 1,5 ml/segundo y un tiempo de espera de 35 segundos.
- Contraste oral, para delimitar los márgenes superior, inferior, lateral de la luz esofágica peritumoral. Se administran 200 ml de agua, con 12 ml de contraste oral, unos 5 minutos antes del inicio de la exploración.
- Se dispone de una 1ª estación de trabajo/ Work Station (W-S) desde la

que el TER delimita el volumen y localización de la adquisición de las imágenes, utilizando un “Protocolo Oncológico de Tórax” predeterminado. El volumen de adquisición estándar habitual comprende desde el cartílago cricoides, hasta 4 cm por debajo de los senos costofrénicos, en función de la situación del tumor. Cuando los tumores son de localización cervical, el límite superior de adquisición alcanza la base del cráneo y en el caso de los tumores de localización del tercio inferior de esófago, el límite inferior de adquisición llega hasta L2, con el objetivo de incluir el drenaje linfático abdominal y, en particular, los ganglios linfáticos del tronco celíaco. Los cortes son de un espesor de 5 mm y la separación entre cortes de otros 5 mm. Desde esta 1ª W-S se transfiere la adquisición de imágenes a la siguiente 2ª W-S, mediante red interna, para iniciar la fase de una simulación virtual.

## **Fase 3ª Simulación virtual (Médico/TER)**

---

La fase de simulación virtual se inicia tras la transferencia de las imágenes a la 2ª W-S denominada Voxel Q ó similar, que dispone de una matriz de reconstrucción del tamaño de al menos 512 X 512 píxeles, con varias herramientas para el manejo de imágenes (en nuestra unidad disponemos

de un sistema operativo denominado AcQSIM comercializado por PICTER/MARCONI/ ELEKTA).

En estos sistemas se han desarrollado las herramientas de trabajo necesarias para el diseño de planes de tratamiento radioterápico en 3D. Estas herramientas contienen:

## CÁNCER DE ESÓFAGO

- parámetros tomodensitométricos, como niveles de ventana, brillo y contraste, etc.
- parámetros geométricos como giros de gantry, mesa colimador, diafragmas asimétricos, desplazamiento de isocentro etc.

### Fluoroscopia Virtual 3D:

- Localización de coordenadas de isocentro (XYZ) en el volumen adquirido, con referencia ó no al volumen tumoral grosero (GTV). Marcaje de los mismos, mediante tatuaje con tinta china indeleble.

Se realiza un corte de comprobación en el isocentro (1ª W-S) y se comprueba que no se han producido desplazamientos del mismo, mediante el uso de marcas fiduciarias radiopacas.

- Contorneo de órganos críticos (médula, pulmones, corazón, hígado y riñones) además del contorno externo, necesarios para la realización de los cálculos dosimétricos del planificador con respecto al volumen pintado, así como la obtención de la distribución de las dosis en los mismos (HDV).
- La definición de volúmenes de interés seguirá de las recomendaciones del ICRU 50 (6-11):
  - GTV: tumoración primaria + adenopatías adyacentes de características patológicas.

Las estaciones de trabajo están conectadas a terminales periféricas comunes para impresión de gráficas, plantillas y radiografías digitales, mediante una red informática local.

La simulación virtual tiene las siguientes etapas:

- CTV2: GTV + 5 mm de margen en sentido craneocaudal y radial (enfermedad subclínica adyacente).

- CTV1: CTV2 + 50/60 mm de margen en sentido craneocaudal, para incluir enfermedad subclínica distante y la multicentricidad que acompaña a esta entidad. Los márgenes en sentido radial incluirán los ganglios de la estación ganglionar correspondiente, en función de su localización.

Se incluirán los ganglios supraclaviculares en el caso de la localización cervical y/o torácica proximal. En casos individuales, como tratamiento previo con RT o comorbilidad cardiorrespiratoria grave, podríamos excluir éstos.

Los tumores de localización torácica media incluirán también los ganglios mediastínicos posteriores, traqueobronquiales y subcarínicos.

En los tumores de tercio distal se incluirán los ganglios mediastínicos inferiores, además del drenaje linfático correspondiente al tronco celíaco.



co. En esta decisión también se tendrá en cuenta la existencia o no de comorbilidad cardiovascular.

- PTV1: CTV1 + 10-20 mm. Con estos márgenes compensaremos los errores de posicionamiento, movimiento interno de órganos, movimiento del propio tumor y los posi-

bles desplazamientos del propio paciente.

- PTV2: CTV2 + Idem del anterior.

- Bloques ó margen del multiláminas: dependiendo de cada máquina, será preciso consensuar con Radiofísica, pero en general será suficiente con 8 mm al PTV.

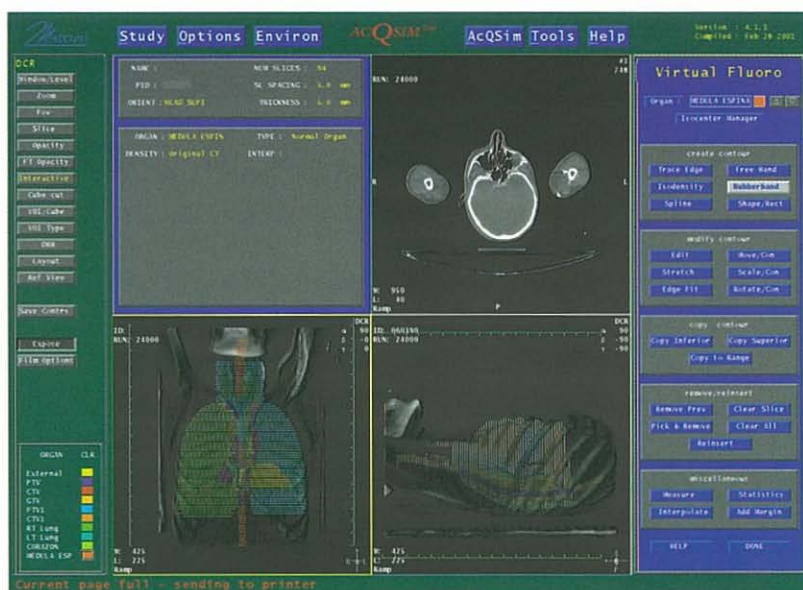


Fig. 4: Imagen de contorneo de volúmenes y órganos de riesgo (fluoroscopia virtual).

### Simulación Virtual (propriadamente dicha)

- Elaboración de planes de tratamiento de manera opcional o compartida con los planificadores 3 D disponibles:

Se diseñan planes de combinación de haces y conformación de los mismos según las características de nuestros aceleradores (bloques/multiláminas). Estos se reali-

zan de manera manual o automática, mediante herramientas específicas para estas funciones.

- Obtención gráfica de las plantillas / plotter de las BEV (*Beam's Eye View*) necesarias para la fabricación de bloques individuales en el cortador de moldes automático. Estas se transfie-

ren desde el sistema de planificación 3D, a través del sistema de comunicaciones de imágenes digitales en Medicina (DICOM 3/RT).

- Obtención de las imágenes fotográficas de las radiografías digitales

reconstruidas (DRR), transferidas a una procesadora de placas, mediante (DICOM 3/RT) o bien en soporte electrónico ubicado en la intranet (RED LANTIS en nuestro caso particular).

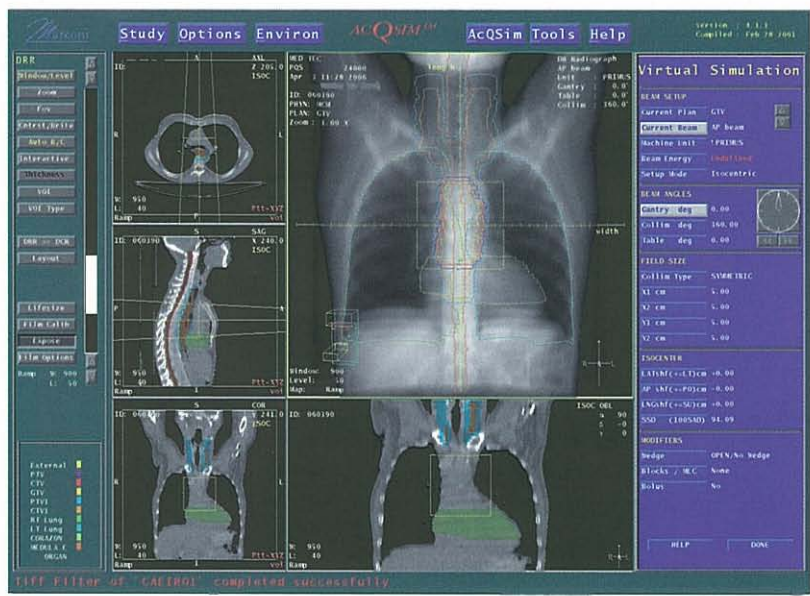


Fig. 5: Imágenes de contorno y coordenadas del isocentro (simulación virtual).

## Fase 4ª Transferencia de imágenes y planes de tratamiento (TER/Médico)

Todo el procedimiento anterior se transporta mediante la transferencia de imágenes y planes al sistema de planificación 3-D (3ª W-S) para el cálculo dosimétrico, optimización y obtención de la combinación de haces. Los diferentes programas se entienden entre ellos a través del (DICOM 3/ RT). Este sistema se encarga de hacer comprensibles entre sí,

los diferentes lenguajes utilizados por programas que han sido desarrollados y comercializados por diferentes fabricantes. Este sistema de comunicaciones estará operativo mediante una red local (Intranet). Estos programas serán accesibles únicamente a través de la red interna, por razones de seguridad y confidencialidad.

## 2. PLANIFICACIÓN 3 D

---

### Planes de tratamiento definitivo

---

Los tratamientos con intención radical tendrán, al menos, dos fases.<sup>1-5,8</sup> En la primera o fase amplia, se incluirán los drenajes linfáticos del PTV1. La segunda o fase reducida, incluirá el volumen tumoral grosero del PTV2. Se optimizará el tratamiento hasta que el 100% del volumen de las diferentes dianas (PTV1 y PTV2) reciban, al menos, el 95% de la dosis prescrita. Tras la definición de los órganos críticos de primer orden, tendremos en cuenta lo siguiente:

- Pulmones: utilizaremos el V20/25 para ambos órganos.

- Médula: el límite será 45 Gy, aunque se pueden admitir dosis puntuales de 50 Gy.
- Corazón: el límite será de 30 Gy para el 100% del volumen (40 Gy en casos individuales) y no se superará los 60 Gy en el 33% del volumen.
- Hígado: el límite será de 30 Gy en el 60% del volumen (tumores del 1/3 inferior).
- Riñones: el límite será de 23 Gy en el 33% del volumen (tumores del 1/3 inferior).<sup>7</sup>

### Dosis

---

- Tratamiento paliativo: en pacientes en mala situación general, las dosis establecidas son de 20 Gy, con fracciones de 4 Gy, con el objetivo de que el paciente esté el menor tiempo dependiente del hospital. Las dosis habituales en paliación son: 30-40 Gy con fracciones de 3-2 Gy por fracción.
- Tratamiento radical exclusivo: las dosis oscilan entre 60-70 Gy en función del volumen, localización ó antecedentes de comorbilidad. La dosis/fracción oscila entre 1.8-2 Gy/fracción.
- Tratamiento radical en combinación con QT simultánea: las dosis oscilan entre 54-61,2 Gy eligiéndose, habitualmente, la dosis de 59,4 Gy combinada con esquemas de QT que contienen cisplatino, 5-FU y paclitaxel, fundamentalmente.
- Tratamiento neoadyuvante a cirugía (también asociado a QT simultánea): las dosis totales de irradiación oscilan entre 39,6-43,2 Gy con fraccionamiento diario de 1.8 Gy. En caso de no asociarse a QT se administrarán dosis 40-50 Gy, siendo la más aconsejable de 45 Gy.



## Técnica

- Se administrarán en dos fases, en función de la intencionalidad, localización, extensión y situación clínica del paciente.

1. En la primera fase se incluirá el PTV1, siendo el tratamiento administrado mediante campos opuestos paralelos anteroposterior/posteroanterior.

2. En la segunda fase se incluirá el PTV2, siendo el tratamiento administrado mediante:

- a. Localización torácica: un campo anterior y dos oblicuos posteriores.
- b. Localización cervical: un campo anterior y dos oblicuos anteriores.

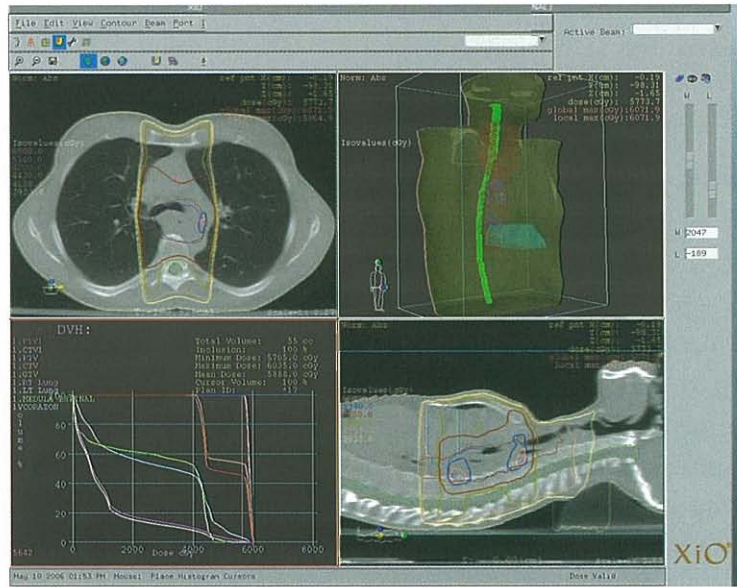


Fig. 6: Distribución dosimétrica e histogramas dosis-volumen.

## 3. ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO<sup>11,12</sup>

Se deben emplear aceleradores lineales de alta energía de fotones (6 a 18 Mv), sólo o combinados entre sí, en todo trata-

miento que tenga intención curativa. Las unidades de cobalto se reservan para los pacientes tratados con carácter paliativo.

## Control de calidad

---

Se realizará una verificación semanal mediante la adquisición de imágenes portales electrónicas (EPI) en caso de disponer de ellas, comparándolas

con las radiografías digitales reconstruidas (DRR), quedando archivadas en placas radiográficas. También pueden estar disponibles en red.

## RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA EN CÁNCER DE ESÓFAGO

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en cáncer de esófago es un paso más allá de la RTC3D y deben seleccionarse los casos en los que se utiliza, por la dificultad y a veces escaso beneficio dosimétrico. Sin embargo, es muy útil en el “ahorro” de órganos críticos y permite un considerable beneficio en estas estructuras.

En el trabajo de Chandra y col.<sup>13</sup> (MD Anderson) comparando IMRT se mejora la heterogeneidad, la dosis media pulmonar disminuye 2Gy y el volumen de pulmón que recibe 10 Gy disminuye significativamente.

En la publicación de Wu<sup>14</sup> la comparación entre la RTC3D convencional, inversa y la IMRT inversa resultó positiva para la IMRT en cuanto a la probabilidad de control tumoral y menor dosis al pulmón y corazón.

El índice de conformación también fue superior en la planificación con IMRT como demuestran los trabajos del mismo autor Wu especialmente para el esófago (Índice de conformación IC: 0,64).<sup>15</sup>

Estos hallazgos coinciden con los de Fu y col.<sup>16</sup> en cáncer de esófago superior para el que recomiendan de 5 a 7 haces de IMRT equiespaciados. Sin embargo, no se recomienda un excesivo número de campos<sup>16,17</sup> e incluso puede ser perjudicial en cuanto a la dosis pulmonar.<sup>17</sup>

En el ejemplo se muestra un tumor esofágico en el que para realizar la simulación en un paciente y caso real, ambos procedimientos RTC3D e IMRT se utilizó XIO.

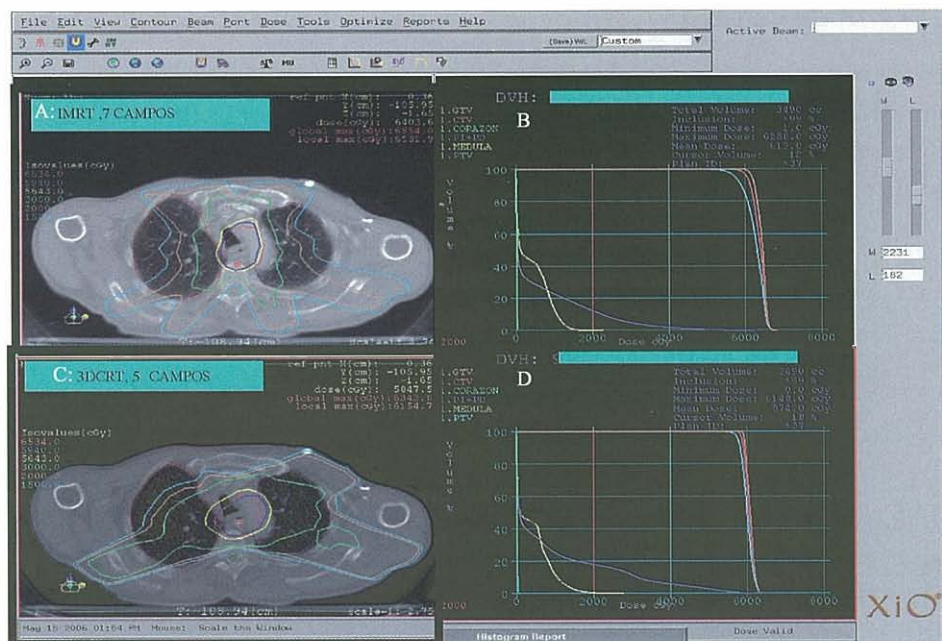


Figura 7: Dosimetría calculada con IMRT y con RTC3D. La figura 7 A calculado con IMRT y 7 campos con más de 30 segmentos, vemos como la línea verde de 30 Gy es estrecha y toca ligeramente ambos pulmones; sin embargo en la figura de debajo 7C, calculado con radioterapia conformada 3D, a pesar de ser un excelente plan (ver histogramas) la línea verde (de 30 Gy) invade totalmente al menos a uno de los pulmones. Además se puede ver en el histograma que la isodosis de 20 Gy engloba al 12 % de los pulmones en IMRT y al 18% en RTC3D (7B y 7D). La cobertura de los 60 Gy es óptima en IMRT, no hay ningún volumen que reciba menos (7B); al contrario si vemos el histograma 7D.

## BRAQUITERAPIA ENDOCAVITARIA

Comentamos de manera somera la técnica de braquiterapia de esófago dado el nuevo “repunte” que ha tenido esta técnica. Abarca tanto tratamientos curativos como paliativos. En nuestro medio, se utilizan fuentes de Ir-192 para alta tasa de dosis, manipuladas mediante sistema automático de carga diferida. La introducción de la fuente se realiza a tra-

vés de la nariz mediante aplicador flexible y bajo control endoscópico y radiológico. El diámetro del aplicador oscila entre los 5-15 mm, en función de las características de la lesión. La localización y delimitación del volumen blanco se realiza mediante la adquisición de placas radiográficas ortogonales. Cuando se dispone de una TAC torácica, además



del volumen blanco, podremos delimitar órganos críticos y realizar el cálculo dosimétrico tridimensional.

- Dosis totales: oscilan entre los 5-20 Gy, calculados a 1 cm del eje de la fuente.
- La Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS) recomienda actualmente una dosis de 5-7 Gy/

fracción, administrados en 1-4 fracciones. Estas dosis dependerán de la intencionalidad, tratamientos de quimioterapia o radioterapia externa recibidos previamente, estado general y pronóstico del paciente. No se recomienda la administración simultánea de estos esquemas de combinación de QT/RT con braquiterapia.<sup>18-20</sup>

## CONCLUSIONES

1. GTV: tumoración primaria + adenopatías adyacentes patológicas.
2. CTV2: GTV + 5 mm de margen 3D
3. CTV1: CTV2 + 50-60 mm de margen en sentido craneocaudal. Los márgenes en sentido radial incluirán los ganglios de la estación ganglionar correspondiente, en función de su localización. Los supraclaviculares en el caso de la localización cervical y/o torácica proximal. Los tumores de localización torácica media incluirán también los ganglios mediastínicos posteriores, traqueobronquiales y subcarínicos. En los tumores de tercio distal, los ganglios mediastínicos inferiores, además del drenaje linfático correspondiente al tronco celíaco. Tener en cuenta la comorbilidad cardiovascular.
4. PTV1: CTV1 + 10-20 mm.
5. PTV2: CTV2 + idem al anterior.
6. Bloques o margen del multiláminas en general será suficiente con 8 mm al PTV.<sup>2,8,21</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> ALBERT S. DeNITIS, Esófago, Chapter 46. Principles and Practice of Radiation 82-1305. Oncology, Fourth Edition, Editors C A Perez, L W Brady, E C Halperin, R K Schmidt-Ullrich., Lippincott Williams & Wilkins 2003;1282-1305.
- <sup>2</sup> ABELOFF,MD;ARMITAGE, JO; NIEDERHUBER ,JO;KASTAN, MB;MAKENNA,GW ; Oncología Clínica Vol 2, Cancer de esófago, pp1787-1818.
- <sup>3</sup> BRUCE D, MINSKY et al, Cancer of the Esophagus, Chapter 36Textbook of Radiation Oncology, Second Edition, Editors Leibel Phillips Saunders 2004; 811-825.
- <sup>4</sup> VRIEZE O, HAUSTERMANS K, DE WEVER W, LERUT T, VAN CUTSEM E, ECTORS N, HIELE M, FLAMEN P. Is there a role for FGD-PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma?.Radiother Oncol. 2004 Dec;73(3):269-75.
- <sup>5</sup> M C POSNER et al, Cancer of the Esophagus, chapter 29 section 1, CANCER Principles & Practice of Oncology 7 th Edition, V T De Vita, S Hellman, S A Rosemberg. 2005; 861 –909.
- <sup>6</sup> LAWRENCE R. Coia, Esophageal Cancer, chapter 7. A Practical Guide to CT Simulation, Editors LR Coia, T E Shultheis. G E Hanks, , Advanced Medical Publiishing 1995; 81-83.
- <sup>7</sup> K HAUSTERMANS AND A.LERUT, Esophageal Tumors, chapter 5. Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy. A Clinical Guide to Cancer Treatment, Editors: V Grégoire, P Scalliet, KK Ang. 2004;106-120.
- <sup>8</sup> CAEIRO M; VÁZQUEZ, L; PÉREZ ,L; DAVILA, E; GARCIA ,J; GIL,A , HUIDOBRO G, MUÑOZ VM. Radioterapia conformada 3D mediante sistema de simulación virtual 3D en las neoplasias de esófago .Metodología de aplicación clínica práctica. X Congreso Nacional de la AERO, Barcelona 1999
- <sup>9</sup> ICRU 50 Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, Bethesda, Maryland: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
- <sup>10</sup> C A PEREZ et al, Three-dimensional treatment planning and conformal radiation therapy: preliminary evaluation. Radiotherapy and Oncology 36 (1995) 32- 43.
- <sup>11</sup> IGNACIO PETSCHEN et al. Virtual Simulation in Radiation Therapy Planning. Report of five – year experience. Rev Oncologia 2000; 2; 215-222.
- <sup>12</sup> JANE DOBBS , ANN BARRET, DAN ASH, Oesophagus, Chapter 19, Practical Radiotherapy Planning, Third Edition 1999; 186-199.
- <sup>13</sup> CHANDRA A, GUERRERO TM, LIU HH, TUCKER SL, LIAO Z, WANG X, MURSHED H, BONNEN MD, GARG AK, STEVENS CW, CHANG JY, JETER MD, MOHAN R, COX JD, KOMAKI R. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. Radiother Oncol. 2005 Dec;77(3):247-53. Epub 2005 Nov 17.
- <sup>14</sup> WU VW, SHAM JS, KWONG DL. Inverse planning in three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy of mid-thoracic oesophageal cancer. Br J Radiol. 2004 Jul;77(919):568-72.
- <sup>15</sup> WU VW, KWONG DL, SHAM JS. Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. Radiother Oncol. 2004 May;71(2):201-6.
- <sup>16</sup> FU WH, WANG LH, ZHOU ZM, DAI JR, HU YM, ZHAO LJ. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. World J Gastroenterol. 2004 Apr 15;10(8):1098-102.
- <sup>17</sup> NUTTING CM, BEDFORD JL, COSGROVE VP, TAIT DM, DEARNALEY DP, WEBB S. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. Radiother Oncol. 2001 Nov;61(2):157-63.
- <sup>18</sup> I Curso de Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis. Cáncer de Esófago y Cáncer de Pulmón. Organizado por Instituto Clínico de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas del Hospital Clínico de Barcelona.

- <sup>19</sup> RICHARD POTTER, ERIK VAN LIMBERGEN, Oesophageal Cancer, The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, ESTRO, Editors A. Gerbaulet, R Potter, JJ Mazeron, H Meertens, E V Limbergen. 2002; 515-538.
- <sup>20</sup> A D FLORES, Brachytherapy in cancer of the esophagus. Principles and Practice of Brachytherapy (Using afterloading Systems), Edited by: C.A.F. Joslin, A.Flynn, E. J. Hall. 2001; 243 – 256.
- <sup>21</sup> NCCN Practice guidelines. Esophageal Cancer V.1 .2006-05-16







# CÁNCER DE ESTÓMAGO

---

BILBAO, P., CASQUERO, F., DEL HOYO, O., USATEGUI, B. Y CELEIRO, J.  
Hospital de Cruces-Barakaldo, Vizcaya.

---





## INTRODUCCIÓN

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

El cáncer de estómago localizado se cura en un 50% de los pacientes; sin embargo el diagnóstico en estadios iniciales sólo representa el 10-20% de todos los casos diagnosticados en EE.UU.<sup>1</sup>

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

La cirugía radical (Q) representa la forma estándar de terapia con fines curativos. No obstante, continúa siendo alta la incidencia de recidiva local y afectación de los ganglios linfáticos

regionales, así como la diseminación por vía hematógica o peritoneal. Por tanto, se ha evaluado complementar el tratamiento quirúrgico con terapia adyuvante.

La radioquimioterapia adyuvante (RT+QT) en el cáncer de estómago se ha convertido en la técnica estándar para los **estadios IB-IV M0** desde el estudio de Macdonald (INT0116),<sup>2</sup> siendo considerado asimismo como una de las opciones de tratamiento por el National Cancer Institute (PDQ), para los mismos estadios<sup>1</sup> y que supone y/o supondrá una importante carga de trabajo en los Servicios de Oncología Radioterápica.

El tratamiento combinado (Q + RT + QT) no está exento de toxicidad, en dicho estudio, de un total de 556 pacientes divididos en dos brazos, cirugía sola (275 pacientes) y el grupo de Q+RT+QT (281 pacientes), presentaron toxicidad aguda gastrointestinal usando simulación convencional con campos amplios en un 33%. La dosis total fue de 45 Gy con un fraccionamiento de 180 cGy día. El tratamiento radioterápico se aplicó de forma concomitante con el 2º ciclo de quimioterapia (5-FU-425 mg/m<sup>2</sup>/día) los primeros 4 días y tres últimos de la radioterapia con leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup>/día). También fueron subsidia-

rios del mismo tratamiento los tumores de la unión gastroesofágica.<sup>2</sup>

Las cuatro razones para la aplicación del tratamiento combinado se basan en:<sup>3</sup>

1. Recidiva local: El 60% de los casos con ganglios positivos, o extensión del tumor primario a serosa, recidivan en el lecho tumoral, en la anastomosis o en los ganglios linfáticos regionales. En un 20% de los casos constituye la única recidiva.

2. La radioterapia es capaz de esterilizar la enfermedad locorregional resi-

dual. Este beneficio es particularmente importante en el 20% de los casos que sólo recidivan a nivel locorregional, (del apartado anterior).

3. Los casos con resección incompleta pero con pequeño volumen tumoral residual, viven más que los casos no resecados o con un importante volumen tumoral residual.<sup>4</sup>

4. La quimioterapia basada en 5-FU concomitante con radioterapia, mejora la supervivencia y la paliación en numerosas series de adenocarcinoma gástrico.<sup>4,5</sup>

## RECUERDO ANATÓMICO Y DRENAJE LINFÁTICO

El estómago comienza en la unión gastroesofágica y acaba en el píloro. Se divide clásicamente en tres partes. **La porción proximal o craneal del estómago** en forma de cúpula o fondo de saco, queda situada en el lado izquierdo y se denomina tuberosidad o fundus ventriculi. **El cuerpo o segmento medio del estómago** (corpus ventriculi), el de mayor tamaño, se continua con **la tercera parte del estómago** también denominada, **porción terminal, porción pilórica** (pars pylorica ventriculi) **o porción distal**.

**La vascularización del estómago**<sup>6</sup> proviene del **tronco celíaco**, que nace en la parte anterior de la aorta y se localiza a nivel de la duodécima vértebra dorsal

(T12) en el 75% de los casos y/o en la primera vértebra lumbar (L1) en los 25% restantes (10), dividiéndose al alcanzar la parte superior del páncreas en tres ramas: 1-**arteria coronaria estomáquica**, que vasculariza la porción superior derecha del estómago. 2-**arteria hepática**, que vasculariza la porción inferior del estómago y 3-**arteria esplénica**, que vasculariza la porción superior de la curvatura mayor y el fundus.

**El drenaje linfático del estómago** acompaña al sistema arterial. Drenando la mayoría de los linfáticos al área del tronco celíaco, al hilio esplénico, y a los grupos ganglionares suprapancreáticos, hepáticos portales y áreas gastroduodenales.



## PATRONES DE DISEMINACIÓN

Existen cinco posibles mecanismos de diseminación, por un lado la **contaminación intraoperatoria** (implantes quirúrgicos), poco frecuente, y su incidencia exacta es difícil de determinar, y por otro lado, siguiendo las vías naturales de diseminación existen otros cuatro mecanismos: **extensión directa** (continuidad a través de la mucosa) y por contigüidad (órganos adyacente); **vía linfática**, **vía hematógena** y **diseminación peritoneal** (transperitoneal).

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

- **Para lesiones proximales**, los órganos y estructuras que pueden estar afectadas se corresponden con las relacionadas a nivel superior y anterior como son: el diafragma izquierdo, la pared anterior abdominal y el hígado izquierdo; mientras que la extensión posterior, afecta a la arteria celíaca, cuerpo de páncreas (anterosuperior) y pilares diafragmáticos.
- **Para el cuerpo del estómago**, las posibles extensiones son: a nivel anterior, la pared abdominal o el hígado izquierdo; a nivel lateral, el ligamento gastroesplénico o el bazo, y posteriormente el páncreas (cuerpo y cola); a nivel superior, el ligamento gastrohepático y el eplon menor; y

a nivel inferior el colon transverso, mesocolon y eplon mayor.

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

Las adherencias debidas a condiciones inflamatorias pueden simular extensiones directas tumorales, ahora bien, todas las infiltraciones del estómago con las estructuras vecinas se deben de considerar como malignas.

**2. Vía linfática:** Existe una rica red linfática a nivel de las capas submucosa y subserosa del estómago. Por esta densa red de linfáticos y drenajes del estómago, es difícil realizar una disección ganglionar completa. Así todo, el **drenaje linfático inicial** se realiza a los ganglios de la **curvatura menor y mayor**, que son resecados en la mayoría de los tipos de gastrectomías (ganglios perigastricos o **D1** usando la clasificación de Japanese Research Society)<sup>7</sup>; el **drenaje del primer nivel o primario**, incluye los situados en las tres ramas del tronco celíaco (hepática común, esplénica y gástrica izquierda) y tronco celíaco propiamente dicho constituyendo el nivel **D2** de la clasificación japonesa. Los **ganglios más distales**, incluyen los hepatoduodenales, peri-



pancreáticos y la raíz del mesenterio (nivel **D3** de la clasificación japonesa); y por último, **los ganglios periaórticos y de la arteria cólica media** (rama de la mesentérica superior) constituyen el nivel **D4** de la clasificación japonesa.

Cuando **las lesiones proximales del estómago se extienden al esófago distal**, el sistema ganglionar paraesofágico se considera de alto riesgo de invasión tumoral, y debe ser incluido en el campo de irradiación.

En la clasificación TNM, (6ª ed) recoge: N1: metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales; N2: metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales y N3: metástasis en más de 15 ganglios regionales. Por ello, la mayoría de los autores para definir los volúmenes de irradiación siguen al igual que los cirujanos la clasificación del Japanese Research Society, descrita anteriormente.

**3. Vía hematogena:** Para tumores confinados al estómago, el drenaje

venoso primario se realiza al hígado a través del sistema portal. En el estudio de extensión inicial, la afectación hepática se descubre en un 30% de los casos, aunque en algunas ocasiones se produce por extensión directa según Dockerty.<sup>8</sup>

**4. Diseminación peritoneal:** Como el estómago es un órgano intraperitoneal, la diseminación peritoneal (cavidad peritoneal) es posible una vez que el tumor ha sobrepasado la pared del estómago. La diseminación peritoneal explica la aparición de masas en la cavidad abdominal, como es la localización en el ovario (tumor de Krukenberg) o en el saco de Douglas, en este último caso, pudiendo llegar a comprimir el recto y provocar un cuadro obstructivo (signo rectal de Blumer), así como la aparición de ascitis.

**Consideraciones quirúrgicas:** La resección gástrica debe incluir como mínimo un **margen macroscópico de 5 cm de estómago normal** desde el borde de la lesión tumoral.

## TAC DE SIMULACIÓN

El paciente se coloca en decúbito supino con los brazos fuera del área de tratamiento, bien cruzados en el pecho o elevados sobre la cabeza, con un sistema de inmovilización preferentemente con colchón de vacío y referencias cutáneas de proyección con rayo láser a nivel anterior y lateral del paciente. Se

realizan cortes de TAC de  $\leq 5$  mm de grosor con un intervalo de igual magnitud, desde la mitad de los campos pulmonares (debiendo incluir margen de seguridad superior en las localizaciones gastroesofágicas), hasta L5–S1. No es necesaria la administración de contraste oral ni intravenoso.

## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO Y ÓRGANOS DE RIESGO

Ante los buenos resultados del tratamiento combinado del estudio de Macdonald (INT0116),<sup>2</sup> el **Consenso para los límites de los campos de irradiación (Gastric Surgical Adjuvant Radiotherapy Consensus Report)**,<sup>1</sup> mantiene las recomendaciones y restricciones siguientes:

1. La **energía** utilizada debe ser con fotones de  $\geq 4$  MV.

2. Las dosis en los **órganos de riesgo** deben restringirse a:

- **Hígado:** El 60% del volumen hepático debería estar por debajo de 30 Gy.

- **Riñones:** El equivalente como mínimo de 2/3 de uno de los riñones debería protegerse totalmente de cualquier dosis de irradiación.

- **Corazón:** Ninguna porción del corazón con un volumen cardíaco superior el 30% podrá recibir más de 40 Gy.

- **Médula espinal:** El 10% de la médula no puede superar 45 Gy.

3. **Campos de irradiación:**

a. Campos AP/PA:

- **Margen superior: Debe poder incluir el diafragma izquierdo.** Pacientes con afectación del cardias o tercio superior del estómago, pueden tener la anastomosis considerable-

mente por encima del lado izquierdo del diafragma. La visualización de la anastomosis puede hacerse con papilla de bario, aunque es conveniente establecer el borde superior del campo, previo a la toma de papilla.

- **Margen inferior: Debe de colocarse a nivel de L3 en la mayoría de las lesiones.** En los casos de la unión cardioesofágica y tercio inferior del esófago, el tratamiento de los linfáticos de los grupos subpilóricos y pancreatoduodenal puede ser opcional, si el número de ganglios linfáticos afectados es limitado. Los pacientes que no requieren tratamiento de estos grupos ganglionares, es obligatorio que el borde inferior incluya el resto de estómago no resecado y los grupos ganglionares, esplénicos, suprapancreáticos, hepáticoportales. La localización en la TAC, puede establecerse en el borde inferior de L1 o de L2.

- **Margen lateral izquierdo: Debe incluir todos los ganglios perigástricos.** Estos pueden ser identificados en los casos de gastrectomía parcial, en el resto del estómago no resecado. Para las lesiones del antro y de tercio distal del estómago, el hilio esplénico puede constituir un grupo ganglionar de bajo riesgo, y sólo debe



excluirse cuando los ganglios perigástricos y el estómago residual estén adecuadamente tratados.

- **Margen lateral derecho: Debe de incluir toda la extensión preoperatoria del tumor primario** (identificado mediante la TAC preoperatoria, tránsito intestinal, y de forma ideal, por los clips en el lecho tumoral), **además del grupo ganglionar del hilio hepático**, que se extiende hacia la derecha.

b. Campos laterales: Se utilizan cuando el volumen a irradiar se extiende posteriormente.

- **El borde posterior puede quedar muy cerca de la parte anterior de la médula espinal.** Esto ocurre cuando los ganglios linfáticos perigástricos cercanos al fundus del estómago se extienden en el sentido posterior, o cuando el tumor se localiza a nivel de la unión gastroduodenal.

- **El borde anterior debe llegar a la parte anterior de la pared abdominal** y suele coincidir con la parte más anterior de la pared gástrica en la TAC preoperatoria.

4. **Simulación** (siguiendo las directrices del consenso): Se deben realizar dos radiografías:

**a. Radiografía simple:** Debe permitir dibujar el volumen de irradiación identificando los límites anterior-

mente descritos, así como todos los clips y dibujar el lecho tumoral.

**b. Radiografía con contraste:** Se realiza tras ingerir papilla de bario para identificar el lugar de la anastomosis y el resto del estómago no resecado en las gastrectomías parciales. (Fig 1, 2 y 3)

### 5. Órganos de riesgo (OR):

- **Riñón:** Para las localizaciones tumorales a nivel del **estómago proximal y unión gastroesofágica**, la mitad o más del riñón izquierdo es irradiado, debiendo proteger el riñón derecho para mantener una dosis inferior a 20 Gy y para las localizaciones tumorales a nivel de **antro y tercio distal**, el riñón izquierdo debe protegerse para mantener una adecuada función. La toxicidad renal no es frecuente cuando 3/4 partes de uno de los riñones queda protegido de la radiación, o la suma de todo el parénquima renal entre ambos riñones equivale a un riñón completo.

- **Hígado:** En el caso que se incluyan amplias zonas hepáticas en el campo lateral, la dosis en el hígado también debe limitarse a 20 Gy.

- **Médula espinal:** El peso de la dosis puede ser ligeramente superior por el campo anterior que por el campo posterior a efectos de mantener la dosis en médula dentro de los





## TENDENCIA ACTUAL: RADIOTERAPIA CONFORMADA 3D PARA EL CÁNCER GÁSTRICO

Dos grupos independientes, uno australiano liderado por Leong<sup>9</sup> y otro canadiense liderado por Ringash<sup>10</sup> han publicado en 2005 sendos trabajos donde se optimiza la planificación 3D, con el objeto de disminuir la toxicidad aguda y respetar los órganos críticos exponiendo a continuación con mayor detalle el protocolo de 6 campos utilizado por Leong.

### Directrices generales:

- Se mantienen las recomendaciones del estudio INTO116.<sup>2</sup> La dosis total es de 45 Gy en 25 fracciones de 1.8 Gy por fracción, cinco días por semana en 5 semanas sobre el lecho tumoral, anastomosis y linfáticos regionales. La variación de la dosis en el **PTV** debe encontrarse dentro del +7 y -5 % de la dosis prescrita de acuerdo con las recomendaciones del ICRU 50/62.

- Los grupos linfáticos incluidos en el **CTV** son: ganglios perigástricos, celíacos, hilio esplénico, suprapancreáticos, hilio hepático, pancreático-duodenales y paraaórticos a nivel local. El grupo linfático del hilio esplénico no se incluye en el caso de

tumores del tercio distal de estómago e invasión limitada de linfáticos.

- El CTV, se realiza en los cortes de la TAC, englobando lo señalado en el párrafo anterior, al que se añade 1 cm alrededor de todo el CTV para generar el **PTV**.

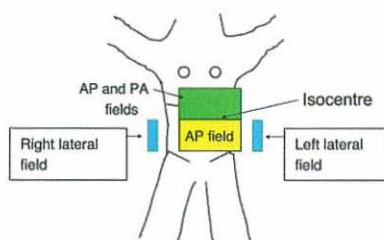
- Los pacientes se tratan con radioterapia conformada 3D (RTC3D), con técnica de *split-field* (campos divididos), con un único isocentro y utilizando dos hemicampos, con 6 campos de entrada, tres en el hemicampo superior (AP/PA y lateral izquierdo, y angulados de forma individual, para evitar la médula espinal en el lateral) y tres campos de entrada en el hemicampo inferior (AP y laterales izquierdo y lateral derecho, para liberar médula espinal y riñones), recomendando disponer de colimadores asimétricos y preferiblemente con colimador multiláminas. Los grupos ganglionares celíacos, suprapancreáticos y paraaórticos locales pueden ser incluidos indistintamente en el hemicampo superior o inferior dependiendo de la anatomía individual del paciente, y el nivel del PTV en que es dividido. La dosis,



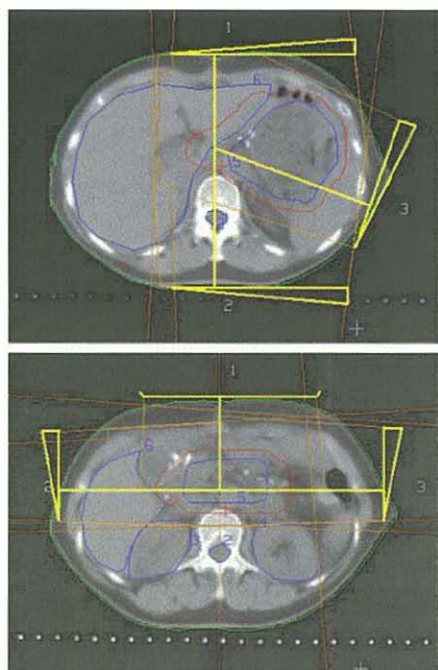
la angulación, el uso de cuñas en cada campo, se optimiza individualmente para cada paciente. (Fig 4 y 5)

- Las recomendaciones para dibujar los volúmenes tumorales y zonas de

riesgo en cáncer gástrico son escasas en la bibliografía,<sup>9</sup> tomamos como referencia el Atlas de Martínez Monge, en su apartado del sistema linfático gastrointestinal.<sup>11</sup> (Tabla 1)



**Fig 4:** Diagrama de tratamiento con 5 campos usando el mismo isocentro. En este caso el campo superior se trata con dos campos AP/PA y el campo inferior con tres campos lateral derecho, lateral izquierdo y AP. (Ringash).<sup>10</sup>



**Fig. 5:** 6 campos de tratamiento 3 superiores y 3 inferiores usando el mismo isocentro. a. Corte axial de TAC mostrando la sección superior del PTV, que se trata con tres campos, anterior, posterior y lateral angulado (si es necesario) para evitar la médula espinal. CTV (línea azul) con el n° 5, y PTV (línea roja) con el n° 7. b. Corte axial de TAC mostrando la sección inferior del PTV, que se trata con 3-campos, dos laterales y uno AP directo para disminuir la dosis en ambos riñones. CTV línea azul con el n° 5 y PTV (línea roja) con el n° 7 (tomado de Leong).<sup>9</sup>



Tabla 1: Sistema linfático gastrointestinal (adaptado de Martínez-Monge)<sup>11</sup>

Localización Anatómica	1º escalón ganglionar	Subgrupo	Categoría	Abreviatura
Cardias gástrico	Ganglios gástricos izquierdos	Yuxtacardiacos	Principal	LGNC
Curvatura gástrica menor	Ganglios gástricos izquierdos	Gastropancreáticos	Principal	LGNIc
		Curvatura menor	Principal	LGNIc
Antro y píloro gástrico	Ganglios hepáticos	Gastroepiploicos dchos.	Principal	HNrg
		Infrapilóricos	Principal	HNp
		Suprapilóricos	Principal	HNp
Epiplón mayor	Ganglios hepáticos	Gastroepiploicos dchos.	Principal	HNrg
		Infrapilóricos	Principal	HNp
		Suprapilóricos	Principal	HNp
Curvatura gástrica mayor	Ganglios esplénicos	Suprapancreáticos	Principal	SpINs
Duodeno	Ganglios hepáticos	Infrapilóricos	Principal	HNp
		Retropilóricos	Principal	HNp
		Pancreaticoduodenal	Principal	HNpd
	Ganglios mesentéricos superiores	Postpancreaticoduodenal	Principal	HNpd
Páncreas	Ganglios hepáticos	Infrapilóricos, suprapilóricos	Principal	HNp
		Pancreaticoduodenales	Principal	HNpd
		Arteria hepática	Principal	HNha
	Ganglios esplénicos	Suprapancreáticos	Principal	SpINs
		Hilio esplénico	Principal	SpINh
	Ganglios gástricos izquierdos	Gastropancreáticos	Principal	LGNIc
	Ganglios mesentéricos superiores	Raíz del mesenterio	Principal	SMN
		Cólicos medios	Principal	SMN
		Postpáncreaticoduodenal	Principal	SMN
	Ganglios paraaórticos derechos	Superior	Principal	RPNs
	Ganglios paraaórticos izquierdos	Superior	Principal	LPNs
Bazo	Ganglios esplénicos	Hilio esplénico	Principal	SpINh
Hígado	Ganglios hepáticos	Vesícula,arteria hepática	Principal	HNha
	Ganglios tronco celiaco		Principal	CN
	Ganglios gástricos izquierdos	Curvatura menor	Principal	LGNIc
	Ganglios diafragmáticos	Anterior lateral	Principal	DNa, lat
	Ganglios paraesofágicos	Inferior	Principal	PENi
	Ganglios de hilio renal		Principal	RRH, LRH
Vesícula	Ganglios hepáticos	Vesícula	Principal	HNha
		Agujero de Winslow	Principal	HNha
Conducto hepático	Ganglios hepáticos	Agujero de Winslow	Principal	HNha
Conducto biliar común	Ganglios hepáticos	Agujero de Winslow	Principal	HNha
		Postpancreaticoduodenal	Principal	HNpd

## VALORACIÓN DE LOS HISTOGRAMAS DOSIS VOLUMEN (HDV)

- **Médula espinal:** Con la técnica 3D (6 campos), menos del 1% recibe una dosis de 45 Gy, en comparación con campos AP/PA que un 37% de la médula recibe 45 Gy (Fig. 6).

- **Riñón:** Se mantiene la recomendación de la INTO116, estableciendo que la equivalencia de 2/3 de uno de los riñones debería estar totalmente protegido de radiación. Las dosis medias recibidas con RTC3D (6 campos) es a 1/3 y 2/3 del riñón derecho, de 18 y 6 Gy respectivamente y de 35 y 4 Gy respectivamente para la técnica AP/PA. Lo mismo sucede para el riñón izquierdo siendo de 18 y 5 Gy con 3D y de 40 y 5 Gy con la técnica AP/PA (Fig. 7).

- **Hígado:** La recomendación de la INTO116, establecía que menos del 60% del volumen hepático debería recibir una dosis inferior a 30 Gy. Las dosis medias recibidas a 1/3 y 2/3 del hígado fueron de 31 y 10 Gy respectivamente, y la dosis expuesta a 30 Gy fue del 35% del hígado, y de 10 y 2 Gy respectivamente para la técnica de AP/PA. (Fig 8)

### - Resumen de las restricciones:<sup>10</sup>

El plan de tratamiento se acepta si la isodosis mínima al CTV es de 41,5 Gy,

y los tejidos normales cumplen con las siguientes restricciones:

- Dosis a médula espinal: No más del 10 % de la médula recibe más de 45 Gy.

- No más del 60% del hígado recibe  $\geq 30$  Gy.

- No más del 33% de un riñón recibe  $\geq 22$  Gy.

- No más del 30% del corazón recibe  $\geq 40$  Gy.

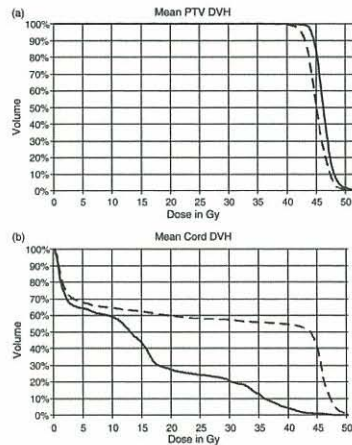


Fig. 6: (a) Histograma dosis-volumen del PTV usando técnica AP/PA (línea discontinua) y técnica conformada (línea continua). (b) HDV de la médula espinal usando técnica AP/PA (línea discontinua) y técnica conformada (línea continua). (Leong).<sup>9</sup>

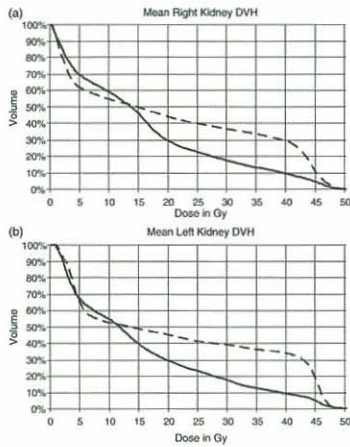


Figura 7

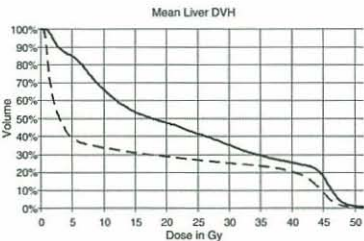


Figura 8

Fig. 7: (a) Histograma dosis volumen del riñón derecho usando técnica AP/PA (línea discontinua) y técnica conformada (línea continua). (b) HDV del riñón izquierdo usando técnica AP/PA (línea discontinua) y técnica conformada (línea continua). (Leong).<sup>9</sup>

Fig. 8: Histograma dosisvolumen del hígado usando técnica AP/PA (línea discontinua) y técnica conformada (línea continua) (Leong).<sup>9</sup>

## EFFECTOS DE LA RADIACIÓN EN LOS ÓRGANOS DE RIESGO Y SUS COEFICIENTES $\alpha/\beta$

Los coeficientes  $\alpha/\beta$  de la médula espinal, riñón, corazón, hígado, estómago, intestino, establecidos por Van der Kogel,<sup>12</sup> se encuentran en unos valores entre el 2 de la médula espinal, al 2-3 del riñón y del corazón, 3 del hígado, y 3-4 del intestino delgado y colón.

**Médula espinal:** La dosis de tolerancia depende del tamaño por fracción, así como el tamaño de campo irradiado, pudiendo aparecer a dosis tan bajas como 35 Gy con fracciones de 2 Gy, cuando se irradian segmentos muy grandes. Una clínica precoz es el signo de Lhermitte, normalmente

reversible, debido a una desmielinización parcial que puede desarrollarse varios meses después de finalizar el tratamiento.

**Riñón:** Es junto al pulmón, el más radiosensible a la respuesta tardía, desarrollándose muy lentamente a lo largo de años. La nefropatía por radiación se manifiesta como proteinuria, hipertensión, e imposibilidad de concentrar la orina. La anemia puede estar presente y se atribuye a la hemólisis o a una disminución de la eritropoyetina. Al presentar un  $\alpha/\beta$  bajo, la dosis de tolerancia no se incrementa al aumentar el periodo de



irradiación, y la lesión no desaparece superado el umbral de tolerancia.

**Corazón:** La tolerancia del corazón está entre el riñón/pulmón y el tejido nervioso central. El daño más frecuente producido por la radiación es la pericarditis, con distintos niveles de derrame. La dosis estimada para producir un 50% de complicaciones se estima 52 Gy a 2 Gy/fracción, y el riesgo de isquemia suele exceder los periodos de 10 años tras la radioterapia. Existe una dependencia dosis-volumen, siendo las aurículas y la parte proximal de las arterias coronarias particularmente sensibles al daño por radiación.

**Hígado:** La radiosensibilidad esta inmediatamente por debajo del riñón/pulmón para la irradiación a todo el órgano. Pero al ser un órgano estructurado en paralelo, la tolerancia parcial del hígado es mucho más alta que la irradiación

a todo el órgano. Es decir, la tolerancia del hígado es dosis limitante para todo el órgano. Existen dos fases, la hepatitis aguda que se desarrolla a las 2-6 semanas de la irradiación, con signos de hepatomagalia y ascitis, siendo la fosfatasa alcalina (FA) el parámetro bioquímico más alterado durante esta fase. Pudiendo continuar con la enfermedad venooclusiva, caracterizada por la trombosis de la vena central, donde la oclusión de las venas centrolobulillares causan atrofia y pérdida de hepatocitos. La hepatopatía crónica tiene un periodo de latencia variables entre 6 meses y un año, caracterizándose por una progresiva fibrosis centrolobulillar y áreas periportales. Estas alteraciones se acompañan de una alteración del flujo hepático y redistribución por la recanalización de nuevas venas, junto a la proliferación de nuevos hepatocitos y conductos biliares.

## CONCLUSIONES

### 1. Resumen de indicaciones

#### - **Estadio IA (T1NoMo):**

Gastrectomía subtotal o total y linfadenectomía regional.

#### - **Estadio IB a Estadio IV (Cualquier T, cualquier N, Mo):**

Gastrectomía subtotal o total y linfadenectomía regional más radioquimioterapia adyuvante

#### - **Estadio IV: (Cualquier T, cualquier N, M1):** Quimioterapia paliativa

### 2. Delimitación de Volúmenes

#### a. Campos AP/PA:

- **Margen superior:** Debe poder incluir el diafragma izquierdo.

## CÁNCER DE ESTÓMAGO

- **Margen inferior:** Debe de colocarse a nivel de L3. Los pacientes que no requieren tratamiento de los grupos ganglionares subpilóricos y pancreatoduodenal, la localización en la TAC puede establecerse en el borde inferior de L1 o de L2.

- **Margen lateral izquierdo:** Debe incluir todos los ganglios perigástricos +/- hilio esplénico.

- **Margen lateral derecho:** Debe incluir toda la extensión preoperatoria del tumor primario, además del grupo ganglionar del hilio hepático.

**b. Campos laterales:** Se utilizan cuando el volumen a irradiar se extiende posteriormente.

- El borde posterior puede quedar muy cerca de la parte anterior de la médula espinal.

- El borde anterior debe llegar a la parte anterior de la pared abdominal.

### 3. Volúmenes:

- **CTV:** ganglios perigástricos, celíacos, hilio esplénico, suprapancreáticos, hilio hepático, pancreatoduodenales y paraaórticos a nivel local.

- **PTV:** Se añade 1 cm alrededor de todo el CTV.

- **PTV** debe encontrarse dentro del +7 y -5 % de la dosis prescrita de acuerdo con las recomendaciones del ICRU 50/62.

- El plan de tratamiento se acepta si la isodosis mínima al CTV es de 41,5 Gy.

### 4. Restricciones de los órganos de riesgo:

- Dosis a médula espinal: No más del 10% de la médula recibe > 45 Gy.

- No más del 60% del hígado recibe  $\geq 30$  Gy.

- No más del 33% de un riñón recibe  $\geq 22$  Gy.

- No más del 30% del corazón recibe  $\geq 40$  Gy.

### 5. Energía, Dosis y Esquema concomitante:

- Energía de fotones  $\geq 4$  MV.

- Dosis total fue de 45 Gy.

- Fraccionamiento de 180 cGy día.

- El tratamiento de RT concomitante con el 2º ciclo de quimioterapia

- Quimioterapia estándar: (5-Fu-425 mg/m<sup>2</sup>/día) los primeros 4 días y tres últimos de la radioterapia con leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup>/día).

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> NCI.<http://www.cancer.gov>
- <sup>2</sup> MACDONNALD JS. Chemoradiotherapy after surgery compare with surgery alone for adn carcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:735-30.
- <sup>3</sup> SMALLEY SR, Gun NCI.<http://www.cancer.gov>
- <sup>4</sup> SMALLEY SR, WILLIAMSON SK. Radiation and combined modality therapy for cancer of the stomach. In: Wanebo HJ, editor. *Surgery for gastrointestinal cancer: A multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 363.
- <sup>5</sup> BLEIBERG H, GOFFIN JC, DALESIO O, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer: A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of EORTC. *Eur J Surg Oncol* 1989;15:535.
- <sup>6</sup> KAO G, WHITTINGTON R, COIA L. Anatomy of the celiac axis and the superior mesenteric artery and its significance in radiation therapy. *Int J Radit Oncol Biol Phys* 1992;25:131
- <sup>7</sup> Japanese Research Society for Gastric Cancer. *Japanese classification of gastric carcinoma*. Tokyo, Japan: Kanehara, 1995
- <sup>8</sup> DOCKERTY M. Pathologic aspects of primary malignant neoplasms of the stomach. In Remine W, Priestley J, Berkson J, editors. *Cancer of the stomach*. Philadelphia: W.B. Saunders Company: 1964 p. 173-206.
- <sup>9</sup> LEONG T, WILLIS D, JOON DL, et al. 3D Conformal radiotherapy for gastric cancer-results of comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74L3):301-306
- <sup>10</sup> RINGASH J, KHAKSAR SJ, OZA A, et al. Post-operative radiochemotherapy for gastric cancer: adoption and adaption. *Clin Oncol* 2005;17:91-95
- <sup>11</sup> MARTINEZ-MONGE R, FERNANDES PS, GUPTA N, GAHBAUER R. Cross-sectional Nodal Atlas. A tool for Definition of Clinical Target Volumes in three-dimensional Radiation Therapy Planning. *Radiology* 1999: 211: 815-828
- <sup>12</sup> VAN DER KOEGL. Radiation response and tolerance of normal tissues. Cap 4. *Basic Clinical Radiobiology*. Gordon Steel 3º ed. Arnold-2002





# CÁNCER DE PÁNCREAS

---

BÓVEDA, E. Hospital de Cruces-Barakaldo, Vizcaya.

ORTIZ DE ZÁRATE, R.

Unidad de Protección Radiológica y Radiofísica Hospital de Cruces-Barakaldo, Vizcaya.

RUIZ, B. Hospital de Cruces-Barakaldo, Vizcaya.

LOAYZA, A. Hospital de Cruces-Barakaldo, Vizcaya.

MARCOS, F. Hospital de Cruces-Barakaldo, Vizcaya.

---





## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas está entre los cinco tipos de tumor que causan más muertes en el mundo desarrollado. Menos del 5% de los pacientes permanecen vivos transcurridos cinco años desde el momento de su diagnóstico. Esta alta mortalidad es debida a la alta incidencia de metástasis y a la ausencia de terapias sistémicas eficaces.

A día de hoy, sólo la cirugía ofrece expectativas de curación, pero menos del 25% de los pacientes presentan tumores resecables. Para ellos, la supervivencia a largo plazo se sitúa alrededor del 20%. Por el contrario, los pacientes que presentan enfermedad localmente avanzada considerada como irresecable, suelen ser sometidos a un tratamiento combinado de radioquimioterapia que incrementa la supervivencia promedio de 9 a 13 meses, pero sin lograr buenos resultados en supervivencias a largo plazo.

El cáncer de páncreas aumenta exponencialmente con la edad, con una incidencia veinte veces superior en individuos mayores de 50 años. Existe una serie de poblaciones de riesgo que podría beneficiarse de protocolos de detección precoz, entre ellos los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de páncreas, los pacientes con pancreatitis crónica, o algunos pacientes con diabetes mellitus.

Existen además factores ambientales y hábitos de vida como el tabaquismo, las dietas ricas en grasas saturadas y escasas en fruta y verdura, el consumo elevado de café y bebidas alcohólicas, y la exposición ambiental a aminas aromáticas.<sup>1</sup>

El tratamiento del cáncer de páncreas incluye:

- Cirugía: Únicamente el 10-25% de los tumores de páncreas son resecables, con una mortalidad perioperatoria del 10-30%. Tan sólo los enfermos con resección completa tienen una mejor supervivencia (5-15% a los 5 años). Los tipos de cirugía que pueden realizarse son: cirugía radical: duodenopancreatectomía cefálica; pancreatectomía total o duodenopancreatectomía total o pancreatectomía regional, y cirugía paliativa: anastomosis gastroyeyunal, para prevenir las consecuencias de la obstrucción duodenal o anastomosis biliodigestiva, para derivar el obstáculo responsable de la ictericia.
- Tratamiento de radioterapia: postoperatoria o radioterapia exclusiva en casos inoperables.
- Tratamiento de quimioterapia: en monoterapia, el tratamiento con 5-FU ha sido el más eficaz, con respuestas del 20-30%. Sin embargo,

recientes estudios compararon el esquema de poliquimioterapia con gemcitabina junto con irradiación con el esquema de quimioterapia con 5-FU e irradiación, mostrando

una superioridad del esquema con gemcitabina, que ha pasado a convertirse en el tratamiento estándar de primera línea en el cáncer de páncreas avanzado.<sup>2</sup>

## RECUERDO ANATÓMICO Y DRENAJE LINFÁTICO

La configuración del páncreas está en estrecha relación de vecindad con los órganos y vasos de la porción superior del abdomen. Se divide en cinco regiones: cabeza, cuello, proceso uncinado, cuerpo y cola.

La cabeza pancreática se adapta a la concavidad del asa duodenal en forma de “C”. En la porción superior de la cabeza del páncreas el conducto colédoco se dirige a la papila duodenal. La porción inferior de la cabeza pancreática forma una apófisis en forma de gancho (páncreas menor), que desde la derecha y por detrás se adosa a los vasos mesentéricos superiores formando para ellos un surco, la cisura pancreática, a través de la cual penetran los vasos que descienden desde la cabeza pancreática, por delante del páncreas menor.

El cuerpo pancreático se abomba delante del cuerpo vertebral como tuberosidad epiplóica hacia arriba en la transcavidad de los epiplones y se dirige hacia la izquierda. En forma de

arco en torno al cuerpo vertebral pasando cerca del hilio esplénico como cola del páncreas. (Fig 1)

La **vascularización del páncreas** proviene de la arteria gastroduodenal y las ramas del tronco celíaco que se dividen en arteria pancreaticoduodenal superior, posterior y anterior, que forman una arcada y comunican con la arteria pancreaticoduodenal inferior, anterior y posterior, que son ramas proximales de la arteria mesentérica superior para el drenaje de la cabeza del páncreas. El cuerpo y la cola del páncreas se nutren con ramas de la arteria esplénica. El drenaje venoso corre paralelo al aporte arterial con una arcada anterior y posterior venosa alrededor de la cabeza del páncreas, drenando a la vena mesentérica superior. El cuerpo y la cola drenan a la vena pancreática inferior y a ramas de la vena esplénica. (Fig 2)

Los ganglios de la cabeza drenan en los **ganglios linfáticos** hepáticos que acompañan a la arteria hepática común,

y a los ganglios linfáticos celiacos en el tronco celiaco. Además, el cuerpo y la cola pancreática drenan a los ganglios pancreático-esplénicos junto a la vena esplénica.

La invasión del páncreas se realiza desde las fibras parasimpáticas y simpáticas, así como fibras víscerosensitivas, formando el plexo pancreático, que es una continuación del plexo celiaco, junto con las arterias pancreáticas.<sup>3</sup>

Los **mecanismos de extensión** del cáncer de páncreas son:

- Local: en tumores de cabeza y cuerpo, a conductos digestivos, colédoco, estómago, duodeno y vesícula biliar. En tumores de cola pancreática, a riñón izquierdo y glándula suprarrenal izquierda.
- Locorregional: el carcinoma de páncreas es un tumor muy linfófilo, con territorios de drenaje en función de la localización tumoral.
- Metastásico: origina metástasis preferentemente en pulmón, hígado y hueso.<sup>4</sup>

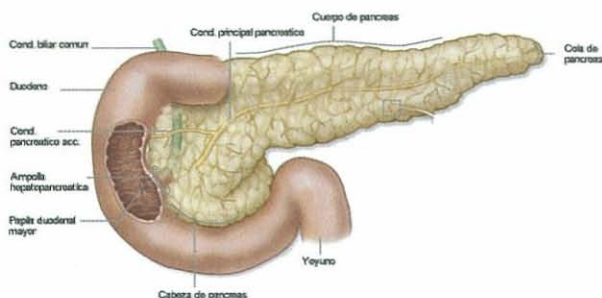


Figura 1

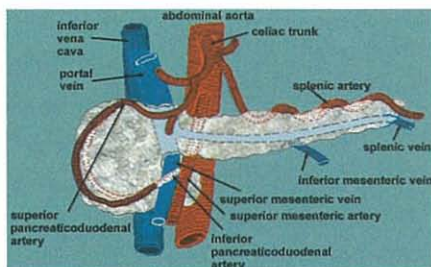


Figura 2

Figura 1 Recuerdo anatómico del páncreas. Partes.

Figura 2 Recuerdo anatómico del páncreas. Drenaje Arterial – Venoso



### TAC DE SIMULACIÓN

El paciente se colocará en decúbito supino con los brazos fuera del área de tratamiento, bien cruzados en el pecho o bien elevados sobre la cabeza. Es recomendable el empleo de un sistema de inmovilización con colchón de vacío. Se utilizarán referencias cutáneas con láseres a nivel anterior y lateral. Se realizarán cor-

tes de TAC cada 0,5-1 cm desde aproximadamente la mitad de los campos pulmonares hasta la pelvis.

Se recomienda la realización de radiografías y de TAC con contraste oral e intravenoso en posición de tratamiento, no sólo para definir el volumen tumoral sino también para controlar los órganos de riesgo.

### DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO

La planificación del tratamiento radioterápico en el cáncer de páncreas se ha venido realizando mediante simulación convencional hasta la irrupción de las técnicas 3D. Los límites tradicionales de los campos de tratamiento se extendían desde un límite superior definido por T12-L1 hasta L3-L4 como límite inferior, límite lateral derecho cubriendo el borde gastroduodenal hacia la derecha, y el límite lateral izquierdo externo hasta cubrir todo el volumen de tratamiento.<sup>4</sup>

La radioterapia 3D, por el contrario, establece como volúmenes a tratar los delimitados por la propia anatomía de cada paciente:

- **GTV:** el área pancreática tumoral no intervenida

- **CTV1:** el lecho quirúrgico
- **CTV2 :** las áreas ganglionares de drenaje:
  - a. En tumores de cabeza pancreática: los ganglios pancreaticoduodenales, el hilio hepático, el tronco celíaco y los ganglios suprapancreáticos. Habitualmente se incluye el marco duodenal completo, por lo que el riñón derecho se irradia aproximadamente un 50%.
  - b. En tumores de cuerpo y cola de páncreas: los ganglios de la cadena suprapancreática y el hilio esplénico, con lo que se irradiará parte del riñón izquierdo.
- **PTV:** comprende el CTV1 y el CTV2, con márgenes de 1,5 a 2 cm que aseguren que la isodosis del 95% irradie el CTV de 1ª y 2ª fase. (Fig. 3)

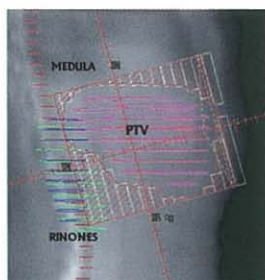


Figura 3

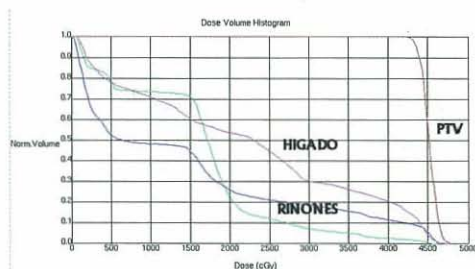


Figura 4

Figura 3: Ejemplo de volúmenes 3D de tratamiento con campo lateral y colimación con multiláminas. Visión lateral derecha del haz de radiación.

Figura 4: Representación de Histograma dosis – volumen en el ejemplo anterior.

Además, se consideran como órganos a ser incluidos en el histograma dosis-volumen (HDV) los siguientes: (Fig 4.)

- Médula espinal: dosis límite 45 Gy. La dosis de tolerancia depende del tamaño del campo de irradiación así como de la dosis por fracción, No debe exceder más de 45 Gy, el 10% del volumen de médula.
- Hígado: tras una dosis de 30 a 35 Gy a todo el volumen hepático, se estima un 5% el riesgo de enfermedad hepática radioinducida. No más del 60% del volumen hepático debe recibir dosis mayores de 30 Gy.
- Riñones: dosis límite 20 Gy. La toxicidad renal es infrecuente cuando se protegen 2/3 partes de uno de los riñones o la suma del parénquima renal equivale a un riñón completo. No más del 33% del volumen

renal debe recibir dosis mayor de 22 Gy.

- Estómago: dosis límite 40 Gy.

El tratamiento convencional emplea una técnica de 4 campos (campos anterior, posterior y laterales) para tratar el tumor primario pancreático y las cadenas ganglionares de drenaje. Sin embargo, con dicha técnica resulta difícil alcanzar dosis mayores de 50 Gy debido a las dosis limitantes en los órganos de riesgo (riñones, hígado, estómago, intestino delgado y médula espinal). Por ello, los sistemas 3-D permiten la planificación del tratamiento con 3 a 6 campos coplanares o no coplanares conformados para poder administrar la dosis al volumen tumoral protegiendo los órganos de riesgo.<sup>5</sup> (Fig 5).

En cuanto a la dosis a administrar, para el caso de enfermedad locorre-

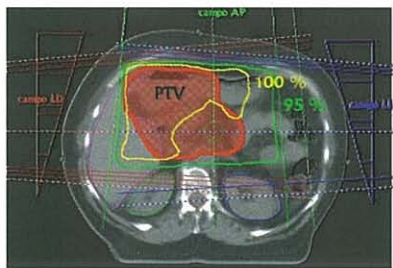


Figura 5: Curvas de isodosis del tratamiento anterior.

gional sin evidencia de diseminación y con buen estado general, la dosis será de 45 a 50 Gy si se trata de enfermedad microscópica. En cambio, será de 50 a 60 Gy si se trata de enfermedad macroscópica. Se empleará un fraccionamiento diario de 1,8 Gy en 5 sesiones/semana con fotones de alta energía al lecho tumoral CTV1 y a las áreas ganglionares de riesgo CTV2.<sup>1</sup>

En el momento del inicio del tratamiento se verificarán todos los procesos de inmovilización, alineación, y comprobación de imágenes de los campos de tratamiento así como de los datos dosimétricos.

En algunos centros en pacientes con enfermedad resecable, el cáncer

de páncreas se trata preoperatoriamente con dosis de 30 Gy en 10 fracciones con radioterapia externa y quimioterapia concomitante; y posteriormente durante la cirugía, en el lecho de resección se administra radioterapia intraoperatoria (IORT), con dosis entre 10 y 15 Gy con haces de electrones. Esta técnica reduce significativamente la toxicidad en los tejidos sanos en comparación con la radioterapia externa.

En la actualidad se emplea la IMRT para el tratamiento del cáncer pancreático cada vez con mayor asiduidad, pero los resultados presentados en la bibliografía no son aún suficientes para obtener conclusiones.<sup>6</sup>

CONCLUSIONES

Trat. C. Páncreas	Cirugía	Radical	
		Paliativa	
	Radioterapia	Postoperatoria	
		RT Exclusiva	
	Quimioterapia	Poliquimioterapia	gemcitabina

Tratamiento radioterápico - Definición del Volumen blanco:

GTV= área pancreática no intervenida



**CTV1**= Volumen lecho quirúrgico

**CTV2**= Áreas ganglionares:

- En tumores de cabeza pancreática
  - Gl. pancreático-duodenales
  - Hilio hepático
  - Tronco celíaco
  - Suprapancreáticas
- En tumores de cuerpo – cola pancreática
  - suprapancreática
  - Hilio esplénico

**PTV**= CTV1 y CTV2 con margen de 1,5 – 2 cm.

### **Histograma Dosis-Volumen**

---

#### **Órganos de riesgo**

- Médula espinal: 10% vol. no debe exceder > 45 Gy
- Hígado: No más 60% vol. hepático, dosis > 30 Gy
- Riñones: No más 33% vol. renal, debe recibir dosis > 22 Gy
- Estómago: Dosis límite 40-50 Gy

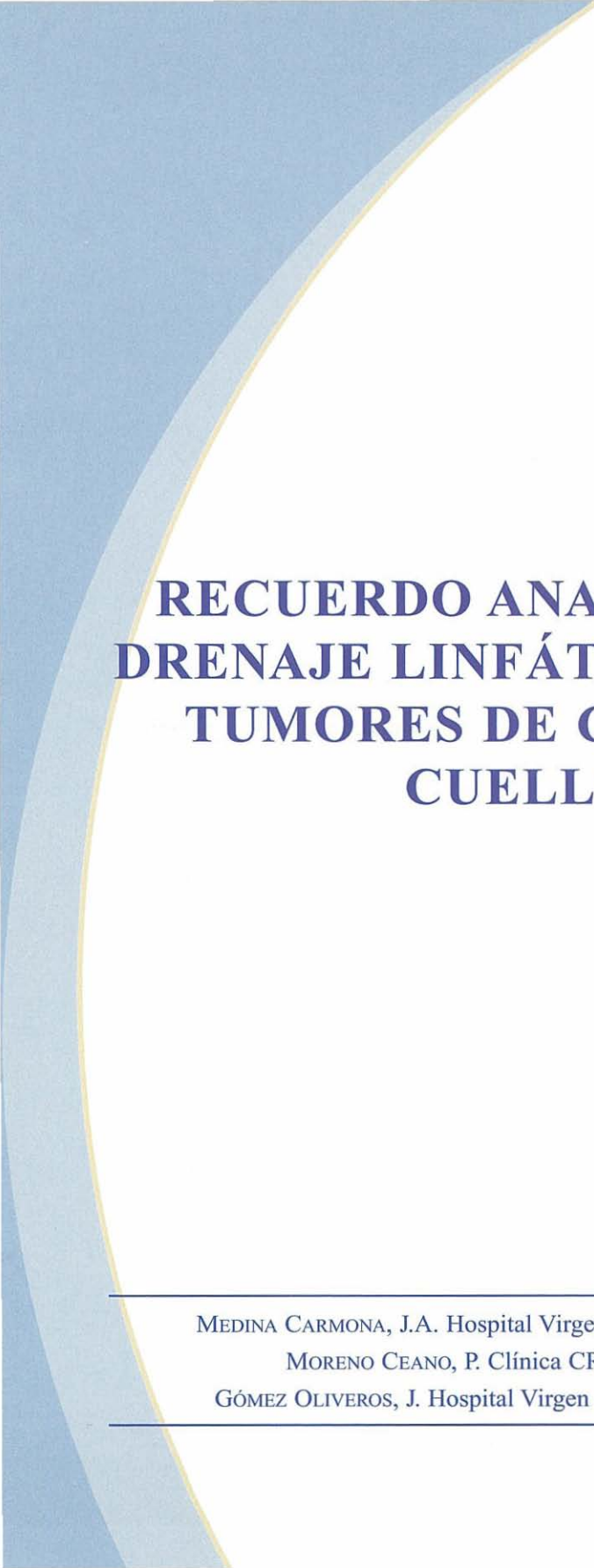
#### **Dosis a administrar**

- Enfermedad microscópica: Dosis 45-50 Gy
- Enfermedad macroscópica: Dosis 50-60 Gy
- Dosis preoperatoria: 30 Gy en 10 fracciones + (IORT 10-15 Gy en lecho quirúrgico durante la cirugía).

## **BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>1</sup> PEREZ CA, BRADY LW, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
- <sup>2</sup> Dickler A, Abrams RA. Radiochemotherapy in the Management of Pancreatic Cancer – Part II: Use in Adjuvant and Locally Unresectable Settings. Seminars in Radiation Oncology 2005, 15:235-244.

- <sup>3</sup> Frick H, Leonhardt H, Starck D. Manual de Anatomía Humana. Ediciones Omega, 1981.
- <sup>4</sup> Michel-Langlet P, Raoul Y, Martin D. Oncologie radiothérapique. Mason, 1996.
- <sup>5</sup> Steadham AM, Liu HH, et al. Optimization of beam orientations and weights for coplanar conformal beams in treating pancreatic cancer. Medical Dosimetry 1999, 24: 265-271.
- <sup>6</sup> Boz G, De Paoli A, et al. Radiotherapy and Chemotherapy in Pancreatic Cancer. Topical Issues and Future Perspectives. Journal of the Pancreas 2006; 7:122-130.



# **RECUERDO ANATÓMICO Y DRENAJE LINFÁTICO DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO**

---

MEDINA CARMONA, J.A. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

MORENO CEANO, P. Clínica CROASA, Málaga

GÓMEZ OLIVEROS, J. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

---





## RECUERDO ANATÓMICO

El drenaje linfático de los tumores de cabeza y cuello sigue unos modelos bastante consistentes, esto ayuda en la planificación y el diseño de los tratamientos de las diferentes neoplasias que se desarrollan en esta localización.

Los **ganglios linfáticos occipitales** están localizados en el margen libre del músculo trapecio, cerca del hueso occipital. Ellos son los primeros que reciben la linfa desde el cuero cabelludo que cubre la porción occipital del cráneo.

Los **ganglios auriculares posteriores** (postauriculares) se agrupan a lo largo de la inserción mastoidea del músculo esternocleidomastoideo, reciben aferencias desde el área mastoidea, la parte posterior del pabellón auricular y el conducto auditivo externo.

Los **ganglios auriculares anteriores** (preauriculares) se sitúan frente al trago y en la fascia parótidea-masetérica. Ellos reciben aferencias de la porción anterior y lateral auricular y de la piel de la región temporal.

Existen **ganglios parotídeos superficiales** en el interior del tejido glandular por dentro de la fascia parótidea-masetérica. Recogen la linfa tanto de la glándula parótida como de la raíz nasal, base de la órbita, piel de la región temporal, conducto auditivo externo, y cavidad timpánica. Por su

parte los ganglios parotídeos profundos se localizan profundamente en la parótida, en la pared faríngea lateral (compartimento preestiloideo). Son el primer escalón de la nasofaringe, parte posterior de la cavidad nasal y posiblemente del seno esfenoidal.

Las eferencias de los occipitales, auriculares (pre y post), y parotídeos alcanzan los ganglios yugulares internos superiores.

Los **ganglios linfáticos faciales** se subdividen (topográficamente) en: maxilares (infraorbitarios), a lo largo del foramen infraorbitario; bucinadores, sobre el músculo del mismo nombre y supramandibulares. Estos tres subgrupos están interconectados y constituyen una entidad a la que drenan el suelo de la órbita, conjuntiva, piel y mucosa de la nariz y mejillas. Sus vasos eferentes convergen en los ganglios submandibulares. También existen ganglios linfáticos faciales profundos alojados en la fosa infratemporal.

A nivel **lingual** tenemos ganglios en relación con los músculos hiogloso y geniogloso, y drenan a los ganglios yugulares internos superiores.

Los **ganglios linfáticos cervicales superficiales** rodean a la vena yugular externa, algunos de ellos son primarios (parte baja del oído externo y región

parotídea), otros reciben eferencias de los submandibulares, drenan a los ganglios yugulares internos superiores.

Los **ganglios submentales, nivel IA** se encuentran sobre la superficie del músculo milohioideo, y reciben linfa de la encía, labio inferior, borde lingual, centro del suelo de la boca y barbilla.

Los **ganglios submandibulares, nivel IB**, a lo largo de la arteria facial cuando cruza la base de la mandíbula, reciben riego de la comisura palpebral, senos paranasales, vestíbulo nasal, labio superior, parte lateral del labio inferior, encías, parte anterior marginal de la lengua y parte lateral del suelo de la boca. Dichos niveles IA y IB drenan a los ganglios yugulares internos superiores directamente o a través de los cervicales superficiales.

Los **ganglios yugulares internos superiores** (parafaríngeos y retrofaríngeos), **nivel II** van próximos a la vena del mismo nombre en la parte posterior a la cola de la parótida y son el primer escalón de la mayoría de la lengua, amígdala palatina, receso piriforme, laringe, glándula tiroides, tráquea, nasofaringe, cavidad nasal, paladar y esófago.

Los **yugulares internos medios nivel III** se encuentran en la zona anterior y lateral de la vena algo más bajos. Son el escalón primario de la laringe supraglótica, parte baja del receso piriforme y área poscricoidea. Los ganglios

secundarios o terciarios de este grupo reciben linfa de los submentonianos y los yugulares internos superiores. Drenan a los yugulares internos bajos.

Los **yugulares internos bajos, nivel IV** se localizan en su mayoría a la altura de la vena y en las proximidades de la tráquea; son el primer escalón de las estructuras de alrededor, pero la mayoría recogen de los yugulares internos medios y cervicales transversos. Sus eferencias constituyen el conducto yugular que drena al conducto torácico en el lado izquierdo y en el conducto linfático derecho.

Los **ganglios espinales** incluidos en el **nivel V** rodean al nervio espinal accesorio en el triángulo posterior cervical, reciben linfa de zonas parietales y occipitales del cráneo, así como de la retrofaringe y parafaringe. Los más superiores drenan a los yugulares internos bajos y los más bajos se unen a los cervicales transversos.

Los **ganglios cervicales transversos** incluidos en el **nivel V**. Los encontramos por encima de la clavícula en el triángulo posterior cervical, en su mayoría reciben linfa de la axila, abdomen, tórax, suelo de la boca, base de la lengua, orofaringe, supraglotis, faringe baja y nasofaringe.

Los **ganglios cervicales anteriores** incluidos en el **nivel VI** (pretraqueales, paratraqueales, precricoides y periti-



roideos) drenan la parte baja de la laringe, tiroides y tráquea cervical. Drenan a los ganglios yugulares internos superiores.

Mientras que el flujo de la mayoría de las áreas es ipsilateral, el paladar, la úvula, la base de la lengua, pared farín-

gea posterior y nasofaringe tienen flujo bilateral. Por otro lado, la mayor riqueza linfática aparece en nasofaringe y receso piriforme mientras que por el contrario los senos paranasales, oído medio, cuerdas vocales verdaderas poseen muy pocos vasos linfáticos.

## DELIMITACIÓN DE LOS NIVELES GANGLIONARES

Existen estudios que proveen información sobre la tendencia de los tumores de células escamosas del tracto superior aerodigestivo a metastatizar en los ganglios linfáticos cervicales con un patrón predecible de acuerdo a las características del tumor primario.<sup>1,2,3</sup> La importancia de la definición lo más exacta posible del drenaje linfático en los tumores de cabeza y cuello por su implicación terapéutica llevó a un intento de estandarización de la terminología y procedimiento en los vaciamientos ganglionares cervicales por parte del comité de la Academia de cirugía de cabeza y cuello y oncología apoyado por el comité educativo de la Sociedad americana de cirugía de cabeza y cuello que ha sido adoptado por la Academia americana de otorrinolaringología-cirugía de cabeza y cuello.<sup>4</sup> Se recomendaba teniendo en cuenta los límites anatómicos visibles como son los músculos, huesos, vasos y nervios dividirlo en seis niveles. Posteriormente se han actuali-

zando estas recomendaciones y se han subdividido algunos niveles.

A partir de estas publicaciones, diversos grupos han trabajado para trasladar estos límites anatómicos a imágenes de tomografía axial computarizada. Los más conocidos y usados son los llamados grupos de Rotterdam y Bruselas.<sup>5,6</sup> Debido a las discrepancias existentes entre estos grupos se decidieron revisar sus guías y llegar a unas recomendaciones comunes para la delineación de los niveles ganglionares cervicales y estas propuestas fueron discutidas con los representantes de grupos cooperativos de Europa y Norteamérica como son DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG publicando finalmente unas guías de consenso para la delineación de niveles ganglionares en cuello sin adenopatías tumorales que se resumen en la tabla 1<sup>7</sup> con ejemplos ilustrativos en las figuras 1-4.

**Tabla 1. Guía de consenso sobre delineación de las áreas ganglionares en cabeza y cuello grupos de Rotterdam y Bruselas.**

<b>Nivel/ Límite</b>	<b>Superior</b>	<b>Inferior</b>	<b>Anterior</b>	<b>Posterior</b>	<b>Lateral</b>	<b>Medial</b>
<b>Ia</b>	M. genihioideo, plano tangente al borde basal de mandíbula	Plano tangente al cuerpo del hioides	Sínfisis mentoniana, m. platisma	Cuerpo de hioides	Borde medial del vientre anterior del m. digástrico	
<b>Ib</b>	M. milohioideo, borde superior g. submaxiliar.	Plano a través de parte central de hioides	Sínfisis mentoniana, m. platisma	Borde posterior de la g. submaxiliar	Borde basal/lado interno de mandíbula, m. platisma, piel	Borde lateral del vientre anterior del digástrico
<b>IIa</b>	Borde inferior de apófisis transversa de C1	Borde inferior del cuerpo de hioides	Borde posterior de g. Submaxiliar borde anterior de carótida interna; borde posterior vientre posterior del m. digástrico	Borde posterior vena yugular interna	Borde medial del ECM	Borde medial de la carótida interna, m. paraespinal, (elevador escápula)
<b>IIb</b>	Borde inferior de apófisis transversa de C1	Borde inferior del cuerpo de hioides	Borde posterior vena yugular interna	Borde posterior del ECM	Borde medial del ECM	Borde medial de la carótida interna, m. paraespinal (elevador escápula)
<b>III</b>	Borde inferior del cuerpo de hioides	Borde inferior del cartilago cricoides	Borde posterolateral del m. esternohioideo; borde anterior de ECM	Borde posterior del ECM	Borde medial del ECM	Borde interno de carótida, m. paraespinal (escaleno)
<b>IV</b>	Borde inferior del cartilago cricoides	2 cm por encima de unión esternoclavicular	Borde anteromedial del ECM	Borde posterior del ECM	Límite medial del ECM	Borde medial de carótida interna, m. paraespinal (escaleno)
<b>V</b>	Borde superior del cuerpo del hioides	Corte de TAC que comprenda los vasos cervicales transversos	Borde posterior de ECM	Borde anterolateral del m. trapecio	Piel, m. platisma	M. paraespinales
<b>VI</b>	Borde inferior del cartilago tiroides	Manubrio esternal	Piel, platisma	Separación entre la tráquea y esófago	Borde medial de g. tiroides, piel y borde anteromedial del ECM	
<b>Retro-faringeo</b>	Base de cráneo	Borde superior del cuerpo de hioides	Fascia debajo de la mucosa faríngea	Músculos prevertebrales	Borde medial de la carótida interna	Línea media

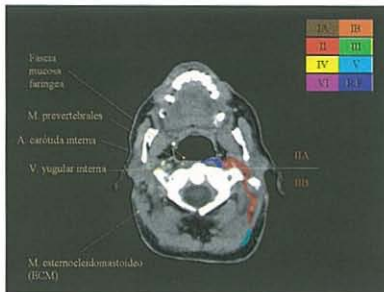


Figura 1

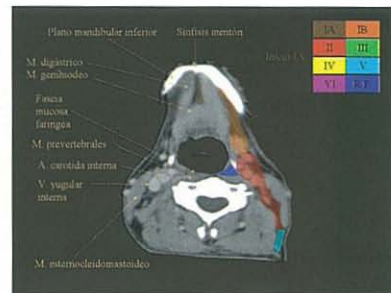


Figura 2

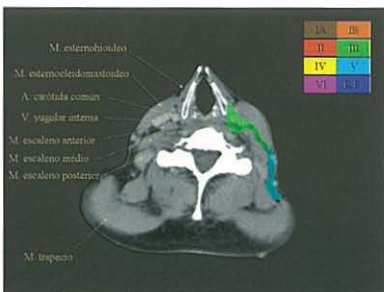


Figura 3

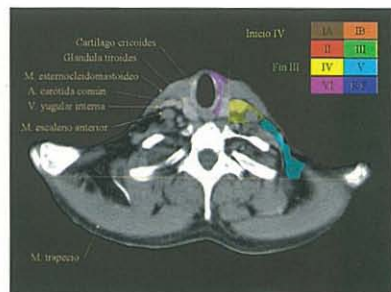


Figura 4

Fig. 1: Plano transversal a nivel del maxilar superior donde se visualizan niveles ganglionares IIA, IIB, V y retrofaringeos.

Fig. 2: Plano transversal a nivel de la mandíbula donde se visualizan niveles ganglionares IA, IB, II, V y retrofaringeos.

Fig. 3: Plano transversal a nivel cervical medio (laringe) donde se visualizan niveles ganglionares III y V.

Fig. 4: Plano transversal a nivel cervical inferior donde se visualizan niveles ganglionares IV, V y VI.

Algunos autores como Palazzi<sup>8</sup> del grupo cooperativo de oncólogos radioterápicos de cabeza y cuello de Lombardía, ha publicado también guías de consenso de delineación de regiones ganglionares de cabeza y cuello y que presenta algunas discrepancias con las del consenso de Rotterdam-Bruselas, las cuales se comenta en una carta al editor.<sup>9</sup>

Palazzi considera que el límite craneal del nivel II debe ser la base de cráneo y no el proceso lateral de C1 ya que se

estaría excluyendo una zona de riesgo de diseminación linfática de algunos tumores como el cavum, pared posterior de faringe y paladar blando. Considera que el límite inferior del nivel IV debe ser el borde superior del esternón en lugar de 2 cm por encima de la unión esternoclavicular ya que no parece existir justificación clara para excluir los ganglios yugulares más inferiores del territorio de riesgo de diseminación ganglionar, por ejemplo en tumores de



hipofaringe o subglotis. Considera que los ganglios inmediatamente caudales a la mastoides son de difícil clasificación y deben ser estimados como los más craneales de los ganglios del triángulo posterior o los más posteriores de los ganglios yugulares altos. Considera que la subdivisión del nivel II en IIA y IIB teniendo como límite entre ellos el borde posterior de la vena yugular es arbitraria ya que los ganglios alrededor de la vena yugular representan un único grupo de ganglios y es muy difícil encontrar un caso clínico en que puedan estar en riesgo de afectación ganglionar el nivel IIA sin estar con el mismo riesgo el nivel IIB. Palazzi mantiene la unidad del nivel II y considera como límite posterior de este nivel 1 cm por detrás de la pared posterior de la vena yugular interna. Considera que el nivel V alcanza cranealmente la mastoides y debe incluir una zona muy limitada justo por detrás de la porción posterior del músculo esternocleidomastoideo.

También hay que tener en cuenta la clasificación de los niveles ganglionares publicada por Som en el año 1999,<sup>10</sup> que también presenta algunas interesantes diferencias con respecto al

consenso de Bruselas-Rotterdam que considera como límite craneal del nivel II a la base del cráneo. Considera como límite inferior del nivel IV la clavícula y como límite posterior una línea oblicua que une el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y el borde posterolateral del músculo escaleno anterior. Considera como límite craneal del nivel V a la base del cráneo, como límite inferior la clavícula y lo subdivide en VA y VB usando como límite el margen inferior del cartílago cricoides. Considera como límite anterior del nivel VA una línea transversa que une el borde posterior de los músculos esternocleidomastoideos y como límite anterior del nivel VB una línea oblicua uniendo el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y el borde posterolateral del músculo escaleno anterior.

Todas estas guías son herramientas muy valiosas y a la luz de las nuevas y más precisas estrategias terapéuticas sería necesario ir adecuando estas guías a la práctica diaria ajustándolas a nuestra realidad y criterios para que en verdad sea un instrumento que sirva para una más homogénea y apropiada práctica clínica.

## CONTORNEO EN GANGLIOS POSITIVOS

No hay guías consensuadas para delimitar los CTV de las áreas ganglionares en caso de afectación macroscó-

pica de los ganglios cervicales; ni tampoco para delimitar el CTV en ganglios con sospecha o clara afectación de

rotura capsular (EEC) así como en situaciones poscirugía.

Hay autores que relacionan el tamaño ganglionar con la posibilidad de ECE; así en ganglios de 1 cm ésta posibilidad sería del 20-40% y por encima del 75% en los de 3 cm.<sup>11</sup> **Se recomienda un CTV de 1 cm en ganglios mayores de 1-3 cm, para cubrir la ECE.**<sup>12</sup>

Recientemente se ha publicado que el margen que debe añadirse a los ganglios mayores de 1-3 cm, sin infiltración muscular para crear el CTV debería ser de 1 cm.<sup>12</sup>

**En una publicación reciente, se recogen** recomendaciones de áreas ganglionares a cubrir en caso de afectación > N2a y en situaciones poscirugía:<sup>13</sup>

**En estadios > N2a:** se recomienda irradiar todos los niveles ganglionares (con excepción del nivel VI o retrofaríngeos):

- En caso de afectación del nivel II con uno o más ganglios, se recomienda subir hasta la base del cráneo al espacio retroestiloideo.

- En caso de afectación del IV o Vb con uno o más ganglios, se recomienda incluir la fosa supraclavicular.

- Cuando un ganglio afecto está adyacente al músculo, o muestra infiltración del mismo, es recomendable

incluir en el CTV el músculo en vecindad al ganglio y al menos el nivel invadido con 1 cm en todas las direcciones.

- Cuando un ganglio afecto está en la vecindad de otro nivel, y este no formaría parte del CTV, es recomendable incluirlo (p. ej. en N1).

**En situaciones posquirúrgicas:** las recomendaciones son soportadas por pocos datos; aunque como en la delimitación de los N+ las guías para el N0 deben ser la base:

- Incluir siempre el lecho quirúrgico, sobre todo en casos de EEC.

- En caso de afectación del nivel II independiente del número y tamaño de ganglios afectados, se recomienda subir hasta la base de cráneo al espacio retroestiloideo (límites descritos en la tabla 2).

- En caso de afectación del IV o Vb independiente del número y tamaño de ganglios afectados, se recomienda incluir la fosa supraclavicular (límites descritos en la tabla 2).

- Cuando un ganglio afecto está en la vecindad de otro nivel y éste no ha sido disecado, y no formaría parte del CTV, es recomendable incluirlo (p. ej. en N1).

- Cuando un ganglio afecto está adyacente al músculo, o muestra infiltración del mismo, es recomendable incluir en el CTV el músculo en vecindad al ganglio y al menos el nivel invadido.



## DRENAJE LINFÁTICO DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

- En caso de tumores faríngeos con afectación patológica de los ganglios, se deben incluir los retrofaríngeos (puede ser razonable sólo incluir los homolaterales; lo que permitiría salvar los músculos constrictores).

**Tabla 2. Descripción de los límites del espacio retroestiloideo y fosa supraclavicular.**

Nivel/ Límite	Superior	Inferior	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
<b>Retroestiloideo</b>	Base de cráneo (agujero yugular)	Límite de nivel II	Espacio parafaríngeo	Cuerpo vertebral base de cráneo	Espacio parotídeo	Lateral a los retrofaríngeos
<b>Fosa supraclavicular</b>	Nivel inferior de IV / Vb	Unión esternoclavicular	ECM; piel; clavícula	Margen anterior del escaleno posterior	Margen lateral del escaleno posterior	Tiroides; tráquea

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> LINDBERG RD. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446-1449.
- <sup>2</sup> BYERS RM, WOLF PF, BALLANTYNE AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10: 160-167.
- <sup>3</sup> SHAH JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160: 405-409.
- <sup>4</sup> ROBBINS KT, MEDINA JE, WOLFE GT, et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the academy's committee for head and neck surgery and oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 601-605
- <sup>5</sup> WIJERS O, LEVENDAG P, TAN T, et al. A simplified CT-based definition of the lymph node levels in the node negative neck. *Radiother Oncol* 1999; 52: 35-42.
- <sup>6</sup> GRÉGOIRE V, COCHE E, COSNARD G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000; 56: 135-150.
- <sup>7</sup> GRÉGOIRE V, LEVENDAG P, ANG KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69: 227-236.
- <sup>8</sup> PALAZZI M, SOATTI C, BIANCHI E, et al. Guidelines for the delineation of nodal regions of the head and neck on axial computed tomography images. *Tumori* 2002; 88: 355-360.
- <sup>9</sup> PALAZZI M, JERECZEK-FOSSA B, SOATTI C. CT-based delineation of lymph node levels in the neck: can we optimize the Consensus? Letter to the Editor. *Radiother Oncol* 2004; 73(3): 383-384.
- <sup>10</sup> SOM P, CURTIN H, MANCUSO A. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 388-396.



- <sup>11</sup> CHAO KS, WIPPOLD FJ, OZYIGIT G, et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(5):1174–84.
- <sup>12</sup> APISARNTHANARAX S, ELLIOTT DD, EL-NAGGAR AK, et al. Determining optimal clinical target volume margins in head-and-neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3):678–683.
- <sup>13</sup> GREGOIRE V, EISBRUCH A, HAMOIR M, et al. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. Vincent Gregoire, Avraham Eisbruch, Marc Hamoir, Peter Levendag. *Radiother Oncol* 2006; 79(1):15-20.





# **SISTEMAS DE INMOVILIZACIÓN Y TAC DE PLANIFICACIÓN EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO**

---

GONZÁLEZ SAN SEGUNDO, C. Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

---





## INTRODUCCIÓN

Como en cualquier localización tumoral, antes de proceder a realizar la simulación con los sistemas de inmovilización adecuados, debemos garantizar el cumplimiento de los siguientes parámetros:<sup>1</sup>

- Perfecta alineación y calibración de los sistemas láser de las salas del simulador, TAC y de tratamiento.
- Adecuada estabilidad y precisión de los indicadores de las partes móviles de los aparatos de simulación y tra-

tamiento (brazo de giro, colimadores, camilla...)

- Meticulosidad en los procedimientos de posicionamiento del paciente.

Además de estos requisitos obvios, el entrenamiento y la correcta formación de los técnicos especialistas en radioterapia (TER), así como la presencia del oncólogo radioterápico (OR) en el procedimiento de posicionamiento y fabricación de los sistemas de inmovilización, garantizan y mejoran la calidad de estas fases de la planificación.<sup>2</sup>

## POSICIONAMIENTO

Aunque descrito en libros de referencia de la Oncología Radioterápica,<sup>3,4,5</sup> el posicionamiento en decúbito lateral para el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, actualmente y con los modernos sistemas de inmovilización, se ha abandonado a favor de la posición en decúbito supino que, hoy en día, se considera estándar en los tratamientos de los tumores de cabeza y cuello (CCC).<sup>6</sup>

Durante el procedimiento de posicionamiento e inmovilización, debemos considerar que en los CCC existen:

- Movimientos fisiológicos que modifican la posición de las estructuras a

tratar, como la salivación, la respiración, la tos o los estornudos.<sup>4,6</sup>

- Cambios anatómicos provocados por los tratamientos previos, como la cirugía y el proceso de cicatrización (edema, fibrosis...) o los inducidos por la pérdida de peso o los cambios tumorales provocados por la respuesta a la radioterapia (RT) o a la quimioterapia (QT).

Estos hechos condicionan no sólo la necesidad de reposicionar al paciente con más frecuencia durante la simulación, sino también la repetición de los procedimientos de inmovilización y simulación con TAC,<sup>8</sup> si las variaciones anatómicas o tumorales

comprometen la adecuada administración de los tratamientos. Respecto a la movilidad “fisiológica” de las estructuras anatómicas, Hamlet y col,<sup>9</sup> concluyeron que el movimiento de la salivación y de la respiración no modifican de forma significativa la localización del volumen tumoral ni la distribución de la dosis.

De manera esquemática, las recomendaciones en el posicionamiento en los CCC, incluyen:<sup>5,6,7</sup>

- Retirar toda la ropa de la mitad superior del cuerpo para favorecer la comodidad y garantizar la reproducibilidad diaria.
- Alinear el eje de la columna paralelo a la mesa. Además, de la perfecta alineación de los sistemas láser, la medida del ángulo de Reid (ángulo formado entre el plano orbitomeatal y la vertical) facilita la colocación precisa de la cabeza y el cuello a lo largo del tratamiento.
- En los centros que disponen de simulador, evitar la rotación de la cabeza, colocando marcas radiopacas sobre los ojos para comprobar la correcta alineación de los cristalinicos y corregir la rotación de la cabeza, una vez realizada la mascarilla, con la rotación del *gantry*.
- Retirar las dentaduras postizas o

cualquier sistema de endodoncia de la cavidad oral, además de indicar al paciente que no debe masticar nada durante el tratamiento.

- La cabeza debe estar perfectamente apoyada en el cabezal para impedir movimientos: debe existir un contacto íntimo entre la nuca del paciente y el cabezal para su comodidad y para limitar los movimientos involuntarios.
- Colocar un elevador torácico para mejorar la comodidad y evitar una posición forzada no deseada de la columna, en hiperextensión o hiperflexión.
- Los hombros deben estar apoyados sobre la mesa, intentando descender al máximo los brazos hacia los pies. Para ello, son recomendables los sistemas de reposapiernas con estiramiento de los brazos.

En general, no hay una recomendación universal sobre la posición de la cabeza en los CCC. Algunos autores, prefieren la hiperextensión en los tumores de laringe<sup>10</sup> y en los de parótida<sup>4,6,7</sup> aunque habitualmente se prefiere una posición neutral y fácilmente reproducible siempre que se realice una planificación tridimensional con la finalidad, entre otras, de poder comparar las imágenes de la TAC con los atlas publicados sobre la delimitación de volúmenes.



La colocación del isocentro en las planificaciones con isocentro compartido dependerá de la localización del tumor primario. Para los tumores de nasofaringe, orofaringe, cavidad oral y senos paranasales que no afecten a la laringe ni a las estructuras de la hipofaringe, se recomienda colocar el isocentro en el cartilago tiroideo. Para los tumores de laringe y de hipofaringe, en general, se recomienda colocar el isocentro tan bajo como sea posible en el eje longitudinal, sin comprometer la entrada de los campos laterales por la atenuación de los hombros. Sin embargo, Garg y col. describieron en un estudio aleatorio realizado en 50 pacientes, que la colocación del isocentro lo más caudal posible condicionaba una variación de la lordosis del cuello con el consiguiente cambio en la angulación de la médula espinal durante el trata-

miento. Este hecho puede explicarse porque el posicionamiento forzado de los hombros hacia los pies, puede afectar a la flexión del cuello.<sup>11</sup>

En los pacientes con sonda nasogátrica y/o cánula de traqueostomía, éstas se deben mantener durante la simulación, cambiando la cánula de plata por una de plástico del mismo número y similar curvatura. Es recomendable dar unos días antes la cánula al paciente para que se habitúe a ella antes de la planificación y disminuir los accesos de tos durante la misma.

Por último, antes de proceder con los sistemas de inmovilización, se deben marcar con elementos radiopacos todas las estructuras que queramos referenciar en la radiografía de simulación y/o en la TAC (cicatrices, ganglios, límite orbitario, comisuras...).<sup>6</sup>

## SISTEMAS DE INMOVILIZACIÓN

Son imprescindibles si queremos garantizar una adecuada reproducibilidad y protección de órganos críticos como los ojos, el quiasma óptico, la médula o la hipófisis. Además, una perfecta inmovilización es un requisito indispensable para escalar dosis en los tratamientos radioterápicos de los CCC. La reproducibilidad,

la comodidad para el paciente, la facilidad y rapidez en el posicionamiento, la seguridad de la inmovilización, la elaboración sencilla y el bajo coste son las características básicas de un sistema de inmovilización ideal.

En los CCC, los sistemas más empleados son:

## 1. CABEZALES O REPOSACABEZAS

Pueden ser estándares o individualizados. Dentro de los primeros, se dispone de varios modelos con diferentes materiales y curvaturas (figura 1). Deben anclarse al sistema de fijación que a su vez se debe fijar a la mesa de tratamiento. No se ha demostrado supe-

rioridad de unos cabezales fabricados sobre otros, pero la elección del más óptimo en cada caso dependerá de:

- El diámetro del tórax: la cabeza debe estar perfectamente apoyada en el cabezal (figura 2).



Figura 1



Figura 2

Figura 1: Tipos de mascarillas y reposacabezas comercializados

Figura 2: Posicionamientos correcto (azul) e incorrecto (rojo) de la cabeza sobre los cabezales estándares

- La longitud y curvatura del cuello del paciente.
- La utilización de campos posteriores u oblicuos que obligan al empleo de cabezales y sistemas de fijación radiotransparentes (absorción mínima de radiación).

Los cabezales deben ser del mismo modelo en el simulador, en la TAC y en la sala de tratamiento. Se recomienda cambiarlos cada tres meses porque se deterioran con su uso. Lo ideal sería utilizar un mismo cabezal por cada paciente a lo largo de todo el

procedimiento (inmovilización, TAC y tratamiento), porque se han descrito variaciones entre 1 y 3 mm por la distinta frecuencia de utilización en cada sala.<sup>1</sup>

En la actualidad, se recomiendan los cabezales moldeables personalizados, fabricados alrededor de la cabeza y de los hombros del paciente y fijados en el soporte de la mascarilla (figura 3). Permiten individualizar la posición de los hombros, la extensión deseada de la cabeza, elevar el tórax, marcar referencias y favorecer el



bienestar.<sup>1</sup> Además, los estudios comparativos con sistemas estándar han demostrado un menor número de errores en el posicionamiento<sup>12</sup> y menos modificaciones durante el tratamiento.<sup>13</sup>

Estos sistemas híbridos de mascarilla termoplástica anclada al sistema de fijación y con reposacabezas fabricado de forma similar a las cunas alfa, que incluya los hombros, se perfilan como los sistemas ideales de inmovilización en el tratamiento de los CCC.<sup>1,14</sup>



*Figura 3: Sistema personalizado de mascarilla y reposacabeza fabricado con cuna alfa.*

## 2. MASCARILLAS

Su empleo es una práctica habitual en estos cánceres. Además de evitar las marcas en la piel, con el consiguiente detrimento psicológico y el aumento de los errores en el centraje, consiguen inmovilizar la cabeza y los hombros en la posición deseada.

Pueden ser de policarbonato, de poliéster y, las más utilizadas, por considerarse las más coste-eficaces son las termoplásticas de resina polimerizada. Las proporcionan distintos fabricantes y en varios colores, sin diferencias significativas en cuanto a su fiabilidad.

A su vez, pueden ser enteras o abiertas. Los dos tipos ofrecen la misma seguridad. Se prefieren abiertas en pacientes claustrofóbicos o portadores de sonda nasogástrica porque recortar

las mascarillas enteras favorece el movimiento en su interior.

En general, las aperturas deben ser mínimas, deben quedar bien estiradas para minimizar el efecto bolus y favorecer su retirada en caso de emergencia. Para evitar que se encojan, se recomienda fabricarlas con una malla elástica (figura 4) o de gomaespuma, que luego no se emplea durante la TAC ni durante el tratamiento. La mascarilla debe mantenerse hasta que esté completamente seca (aproximadamente, entre 5-10 minutos) y algunos autores recomiendan que transcurran al menos 24 horas antes de usarla en la TAC.<sup>15</sup>

Se han comparado mascarillas sólo para la cabeza y el cuello con mascarillas que además inmovilicen los hom-



bros. En estudios aleatorios,<sup>16</sup> no se han encontrado diferencias en los errores de posicionamiento ni en la comodidad. Con las mascarillas de cabeza y hombros se producen más radiodermitis y con las de cabeza hay más errores en la posición de los hombros, además de obligar a realizar marcas en la piel.<sup>11</sup>

Las diferencias observadas entre los tipos de mascarillas se deben sobre todo al número de puntos de fijación. En general, se recomiendan 5 puntos de fijación, 2 en los laterales de la cabeza, 2 en los hombros y otro en la parte más distal de la cabeza, para favorecer la colocación de los hombros. Con mascarillas termoplásticas, con 4 ó 5 puntos de fijación, los desplazamientos mayores de 3 mm se minimizan un 5% y los errores sistemáticos se reducen también en el mismo rango.<sup>17</sup> No existe un criterio unánime sobre los márgenes necesarios para cubrir los errores de posicionamiento con las mascarillas termoplásticas. El margen dependerá de los sistemas de inmovilización empleados y del estudio de los erro-

res sistemáticos en cada centro y unidad de tratamiento. Van Lin y col. recogen en la revisión bibliográfica rangos entre 1-5 mm de variación por errores sistemáticos y de 1-3 mm por errores aleatorios, lo que condicionaría un margen para corregir estos errores entre 2 y 8 mm.<sup>1</sup>

En resumen, para los tratamientos de los CCC se prefieren las mascarillas termoplásticas, con 4 ó 5 puntos de fijación, abiertas, que cubran la cabeza, cuello y hombros, unidas a un reposacabezas personalizado.



*Figura 4: Malla elástica para optimizar la fabricación de la mascarilla termoplástica*

### 3. DISPOSITIVOS ORALES

Son fundamentalmente dos: el molde intraoral o separador interdentario y el depresor lingual. La finalidad del molde intraoral es reproducir a diario la apertura bucal, marcando de forma per-

sonalizada la impresión dental en un molde, habitualmente de alginato. Es útil para minimizar el volumen de mucosa oral y de paladar dentro del campo de irradiación.<sup>6</sup>

Se emplea exclusivamente en algunas localizaciones de cavidad oral. Hay que entrenar al paciente para que sea capaz de mantener la compresión con una mordida permanente durante toda la sesión.<sup>6,12</sup>

Su principal problema es que pueden producir dolor dentario y además dificultar la respiración durante el tratamiento<sup>18</sup>.

El depresor lingual se suele fabricar manualmente para cada paciente, con un depresor y una jeringuilla recortada fijada al depresor con esparadrapo o un depresor con un molde de cera endobucal. El diámetro se adapta a la apertura bucal del paciente. Se debe entrenar al paciente para que respire sin dificultad a través del orificio de la jeringuilla, así como para que inmovilice la lengua debajo del sistema sin expulsar el depresor, con los movimientos de deglución de la saliva.<sup>5,18</sup>

El depresor lingual se utiliza en tumores de suelo de boca, lengua móvil y algunas localizaciones de senos paranasales y fosa nasal para disminuir la dosis de radiación en paladar y mucosa

yugal.<sup>4,6</sup> Su colocación se dificulta en pacientes con trismus, radiomucositis y radiodermatitis en las comisuras bucales.

En radioterapia con intensidad modulada (IMRT), además de los dispositivos comentados, se han empleado sistemas de fijación estereotáxica con monitorización de los desplazamientos con cámaras de infrarrojos, así como sistemas de fijación dentaria conectados con dos brazos hidráulicos no invasivos.<sup>19,20</sup> En la actualidad, se llevan a cabo estudios que comparan la rentabilidad y fiabilidad de sistemas más sofisticados frente a los sistemas de inmovilización clásicos.<sup>21</sup> Los sistemas EPI (Electronic Portal Imaging) que permiten comprobar el posicionamiento del paciente y corregir las variaciones antes de completar la administración de la dosis, resultan imprescindibles para corregir errores *off-line* en tratamientos con IMRT.<sup>1,15,17,19</sup> Además estos sistemas de cámara de ionización líquida permitirán, en un futuro próximo, evaluar la eficacia de los dispositivos de inmovilización con la consiguiente optimización de los tratamientos.<sup>20,21</sup>

## TAC DE PLANIFICACIÓN

Una vez finalizado el proceso de fabricación de los sistemas de inmovilización, se marcarán en la mascarilla las referencias deseadas. En general, se recomienda dibujar en la mascarilla, la

línea media, las líneas laterales del láser a la altura de la cabeza, el cuello y los hombros, así como el isocentro y los límites aproximados, superiores e inferiores (figura 5). En la mascarilla, deberá



rotularse el nombre del paciente, el cabezal empleado y la fecha de fabricación.

Se recomienda realizar la TAC transcurridas 24 horas desde la fabricación de la mascarilla.<sup>15</sup> En la TAC, el paciente debe estar desnudo de cintura para arriba y, si las hubiese, retirar las dentaduras, piezas de endodoncia, pendientes, etc. Obviamente, la TAC se realizará con los mismos dispositivos de inmovilización y en la misma posición que la simulación.

La administración de contraste intravenoso no parece modificar la dosimetría y estudios recientes,<sup>22</sup> han cuantificado que la variación en la dosis administrada no supera el 0,5%. Por este motivo, se recomienda la inyección de contraste intravenoso que favorece la localización de la zona tumoral y ayuda en la delimitación de los volúmenes ganglionares, al identificar más fácilmente las estructuras vasculares. Se recomienda una inyección de 60 ml de contraste yodado con una velocidad de inyección de 2,5 ml/segundo, seguido de un descanso de 3 minutos y un bolus de 50 ml con un flujo de 1,5 ml/segundo. La adquisición de la imagen debe iniciarse al finalizar la inyección del bolo con la visualización de un topograma lateral.<sup>23</sup>

Sobre la mascarilla, se colocan marcas radiopacas en el isocentro, línea media y líneas laterales a la altura del isocentro. Deben ser muy

finas, para evitar la distorsión de la imagen. Con el tubo de la TAC estacionado a 0°, se deben hacer coincidir los indicadores láser vertical y transversal con las coordenadas dibujadas en la mascarilla.



*Figura 5: Marcas de isocentro, láseres y límites en la mascarilla termoplástica*

Aunque no existe un criterio único sobre las características de la TAC de planificación en CCC, se aconseja realizar una TAC helicoidal con cortes entre 2-5 mm, desde el seno frontal hasta el manubrio esternal (variando los límites superior e inferior según la localización tumoral). En los tumores de cavum con afectación de la base de cráneo o de pares craneales, en los tumores de senos y fosas nasales y en los tumores de parótida, el límite superior de la TAC debe incluir todo el contenido craneal. En tumores de glotis, los límites



se colocarán desde el hioides hasta varios centímetros por debajo del cartílago cricoides. En los tumores de subglotis, hipofaringe y pacientes con afectación cervicosupraclavicular baja, el límite inferior de los cortes de la TAC se situará en mediastino, a la altura de la carina para incluir en el volumen de planificación los ganglios del mediastino superior. Siempre que sea posible, sobre todo en tumores de laringe y faringe, se prefieren cortes cada 2 mm.<sup>23,24</sup> Todo el perfil del paciente debe visualizarse en la imagen que se

enviará al sistema de planificación dosimétrico.

Por último, se han publicado recientemente estudios sobre la utilidad del PET en la planificación de los volúmenes en CCC, con diferentes criterios y resultados. Parece que su utilización con técnicas de IMRT permite reducir la dosis a la laringe sana y al cartílago tiroideo. Aunque para muchos, su empleo es investigacional, parece que permite mejorar la delineación de los volúmenes sobre todo en lo que se refiere a los volúmenes ganglionares.<sup>25,26</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> VAN LIN ENJ, VIGHT L, HUIZENGA H, KAANDERS J, VISSER AG. Set-up improvement in head and neck radiotherapy using as 3D off-line Epid-based correction protocol and a customised head and neck support. *Radiother Oncol* 2003;68:137-48.
- <sup>2</sup> GILBEAU L, OCTAVE-PRIGNOT M, LONCOL T, RENARD L, SCALLIET P, GRÉGOIRE V. Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2001;58:155-62.
- <sup>3</sup> POLUNSKY B, PELHAM M. Feeding Head and neck patients undergoing Radiation Therapy. En: Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*. Lea & Febiger, ed. Londres, 2ª edición; 1975:152-6.
- <sup>4</sup> MENDENHALL WM, PARSONS JT, MANCUSO AA, STRINGER SP, CASSISI NJ. LARYNX. En: PEREZ CA, BRADY LW. *Principles and Practice in Radiation Oncology*. Lippincott Raven ed. Philadelphia 3ª ed. 2001; 598-618.
- <sup>5</sup> LANGLOIS D, SANTOS JA. Generalidades sobre los tratamientos del cáncer de cabeza y cuello. En: Langlois D. *Protocolos terapéuticos de radioterapia externa*. Vector ediciones. 1º ed. Madrid 1989;195-200.
- <sup>6</sup> BENTEL GC. Treatment planning. Head and neck region. En: Bentel GC. *Radiation Therapy Planning*. 2nd ed.
- <sup>7</sup> DOBBS J, BARRET A, ASH D. Head and neck: general considerations for treatment. En: Dobbs J et al. *Practical Radiotherapy Planning*. Arnold ed. Nueva York 3ª edición; 1999:68-76.
- <sup>8</sup> HANSEN EK, BUCCI MK, QUIVEY JM, WEINBERG V, XIA P. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):355-62.
- <sup>9</sup> HAMLET S, EZZELL G, AREF A. Larynx motion associated with swallowing during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:467-70.
- <sup>10</sup> LE BOURGEOIS JP, CHAUDAUDRA P, ESCHWEGE F. Cancers de la sphere ORL et de la thyröide. En: LeBourgeois JP. *Radiothérapie oncologique*. Hermann ed. Paris, 1992; 195-202.

- 11 GARG MK, YAPARPALVI R, BEITLER JJ. Loss of cervical spinal curvature during radiotherapy for head-and-neck cancers: the neck moves, too. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:185-88.
- 12 KIM S, AKPATI HC, LI JG, LIU CR, AMDUR RJ, PALTA JR. An immobilization system for claustrophobic patients in head and neck intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:1531-9.
- 13 MARSH R, BALTER J, EVANS VL, EISBRUCH A. Design and analysis of an immobilization and repositioning system for treatment of neck malignancies. *Med Dosim* 1997; 22:293-7.
- 14 BENTEL GC, MARKS LB, HENDREN K, BRIZEL DM. Comparison of two head and neck immobilization systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:867-73.
- 15 TSAI JS, ENGLER MJ, LING MN et al. A non-invasive immobilization system and related quality assurance for dynamic intensity modulated radiation therapy of intracranial and head and neck disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:455-67.
- 16 SHARP L, LEWIN F, JOHANSSON H, PAYNE D, GERHARDSSON A, RUTQVIST LE. Randomized trial on two types of thermoplastic masks for patient immobilization during radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:250-6.
- 17 HUMPHREYS M, GUERRERO URBANO MT, MUBATA C et al. Assessment of a customised immobilization system for head and neck IMRT using electronic portal imaging. *Radiother Oncol* 2005; 77:39-44.
- 18 WILLNER J, HÄDINGER U, NEUMANN M et al. Three dimensional variability in patient positioning using bite blok immobilization in 3D-conformal radiation treatment for ENT-tumors. *Radiother Oncol* 1997; 43:315-21.
- 19 DE BOER HC, VAN SORNSSEN DE KOSTE JR, CREUTZBERG CL, VISSER AG, LEVENDAG PC, HEIJMEN BJ. Electronic portal image assisted reduction of systematic set-up errors in head and neck irradiation. *Radiother Oncol* 2001; 61:299-308.
- 20 GREGOIRE V, MAINGON P. Intensity modulated radiation therapy in head and neck squamous cell carcinoma: state of the art and future challenges. *Cancer Radiother* 2005; 9: 42-50.
- 21 GREGOIRE V, MAINGON P. Intensity modulated radiation therapy in head and neck squamous cell carcinoma: an adaptation of 2-dimensional concepts or a reconsideration of current clinical practice. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14:110-20.
- 22 LIAUW SL, AMDUR RJ, MENDENHALL WM, PALTA J, KIM S. The effect of intravenous contrast on intensity-modulated radiation therapy dose calculations for head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:456-9.
- 23 GEETS X, DAISNE JF, ARCANGELI S et al. Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: Comparison between CT-scan and MRI. *Radiother Oncol* 2005; 77:35-41.
- 24 ROVIROSA A, BERENGUER J, SÁNCHEZ-REYES A, FARRUS B, CASAS F, BIETE A. A CT-based simulation for head and neck tumors in centres without CT-simulator and 3D-planning system. *Med Dosim* 1995; 20:111-5.
- 25 SCHWARTZ DL, FORD EC, RAJENDRAN J et al. FDG-PET/CT-guided intensity modulated head and neck radiotherapy: a pilot investigation. *Head Neck* 2005; 27:478-87.
- 26 GROSU AL, PIERT M, WEBER WA et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:483-99.

# **TUMORES DE CAVIDAD ORAL**

---

CEREZO, L. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

LÓPEZ, M. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

---





## INTRODUCCIÓN

La radioterapia tiene un papel preponderante en el tratamiento de los cánceres de la cavidad oral, bien sola o en combinación con la cirugía y/o la quimioterapia. La delimitación de los volúmenes blancos estará determinada

por la localización anatómica de la lesión, el estadio de la enfermedad y la histología, que condicionarán la invasión microscópica local y los niveles ganglionares en riesgo de afectación metastásica.

## ANATOMÍA Y DRENAJE LINFÁTICO

Las localizaciones anatómicas que se incluyen dentro de la cavidad oral son: los labios, la lengua móvil, las encías, el suelo de la boca, el paladar duro, la mucosa yugal o de la mejilla y el trigono retromolar.

La afectación linfática depende de la localización anatómica, del tamaño del tumor y del patrón de crecimiento, diferenciando una forma superficial-exofítica, con menor incidencia de metástasis ganglionares y la forma úlcero-infiltrante con mayor tendencia a la invasión ganglionar.

El patrón de afectación ganglionar es bastante consistente y predecible siempre que el cuello no haya sido violado con cirugía previa.

Grégoire y col.<sup>1</sup> publicaron una recopilación de la incidencia y distribución de adenopatías cervicales en 787 pacientes con carcinomas epidermoides de cavidad oral, en los que se recogió una incidencia de N + del 36% (la más baja dentro de los tumores de cabeza y cuello, comparada con orofaringe 64%, hipofaringe 70%, supraglotis 55% y nasofaringe 80%):

Distribución de las adenopatías metastásicas por niveles						(% de los pacientes con N +)
	I	II	III	IV	V	Otros (bucales, parotídeos)
*	42/3,5	79/8	18/3	5/1	1/0	1,4/0,3

\* homolateral/contralateral

Podemos observar que el nivel más afectado es el II, seguido del I y del

III. La afectación contralateral es poco frecuente.

En una serie quirúrgica, Shah<sup>2</sup> publicó la siguiente incidencia de afectación ganglionar cuando se realizó el

vaciamiento profiláctico o radical para pacientes N0 y N+, respectivamente:

Localización	Distribución de metástasis ganglionares por niveles (% de los vaciamentos cervicales)											
	Vaciamiento profiláctico en N0 (192 pac)						Vaciamiento terapéutico en N+ (308 pac)					
	Nº pac	I	II	III	IV	V	Nº pac	I	II	III	IV	V
Lengua	58	14	19	16	3	0	129	32	50	40	20	0
Suelo de boca	57	16	12	7	2	0	115	53	34	32	12	7
Encía	52	27	21	6	4	2	52	54	46	19	17	4
Trígono	16	19	12	6	6	0	10	50	60	40	20	0
Mejilla	9	44	11	0	0	0	17	82	41	65	65	0
<b>Total</b>	192	20	17	9	3	1	323	46	44	32	16	3

Por localizaciones, observamos que la encía tiene mayor incidencia de afectación ganglionar, seguida de la mejilla y lengua móvil.

Con respecto a la afectación contralateral hay pocos datos publicados. Kowalsky<sup>3</sup> encontró una incidencia del

13% en el nivel I y 11% en el nivel II, en una serie de 90 pacientes con carcinoma de cavidad oral tratados con vaciamiento bilateral.

Basados en estas cifras haremos nuestras consideraciones sobre los niveles ganglionares a incluir en el CTV.

TAC DE SIMULACIÓN

Como en todos los tumores de cabeza y cuello: máscara, cabezal apropiado, contraste intravenoso recomendable y cortes cada 3-5 mm. Los extensores de hombros son recomendables cuando no se van a irradiar las fosas supraclaviculares (niveles III-IV) y se puede incluir toda la enfermedad en un mismo volumen inicial (sin supraclaviculares).

Casi siempre es interesante colocar un depresor lingual o abre bocas, para intentar salvar de la irradiación la arcada dentaria superior, labio superior y paladar, si se trata de un tumor de lengua móvil, suelo de boca o encía inferior. De la misma forma, si el tumor es de paladar duro o encía superior, protegeremos la mitad inferior de la cavidad oral con este dispositivo.



## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO

Siguiendo las recomendaciones de ICRU 50 y 62:

### GTV

Tumor macroscópico y adenopatías clínicas, según la exploración física y la imagen radiológica.

### PTVg

GTV + margen de 5-10 mm (en lengua móvil serán necesarios 10 mm, en el resto de localizaciones más fijas y para las adenopatías pueden ser suficientes 5 mm).

La dosis típica al PTVg está entre 64-70 Gy.

### CTV

Incluirá el tumor, la posible extensión microscópica local y los niveles ganglionares considerados en riesgo. Grégoire<sup>1</sup> propone la irradiación del cuello N0 clínico cuando hay un riesgo de afectación subclínica superior al 5-10%, mientras que Chao<sup>4</sup> propone irradiar cuando el riesgo es > 5%. Habrá

que valorar el riesgo de recidiva contralateral frente a la producción de xerostomía que conlleva la irradiación bilateral del cuello. Lo veremos por localizaciones.

### PTVc

CTV + margen de 5 mm. Cuando llegue o se salga por fuera de la piel se puede retocar y quedarse 3 mm por dentro de piel (contorno externo del paciente). De lo contrario necesitaríamos un bolus en todo el volumen y la experiencia nos dice que no se producen recidivas tan superficiales.

La dosis típica al PTVc será entre 44-50 Gy.

En situaciones postoperatorias tendremos un CTV1 (dosis 44-50 Gy) y un CTV2 donde estaba el tumor, el margen próximo o la extensión extracapsular (dosis 60 Gy), incluso un CTV3 si hubiera margen quirúrgico infiltrado (64 Gy).

## CTV SEGÚN LOCALIZACIONES

---

### Lengua móvil

---

Es la presentación más frecuente, suelen ser tumores úlcero-vegetantes e infiltrantes. El porcentaje de afectación

ganglionar alcanza el 40%, y los niveles más afectados son el II, el I y el III, por este orden. Cuanto más anterior es

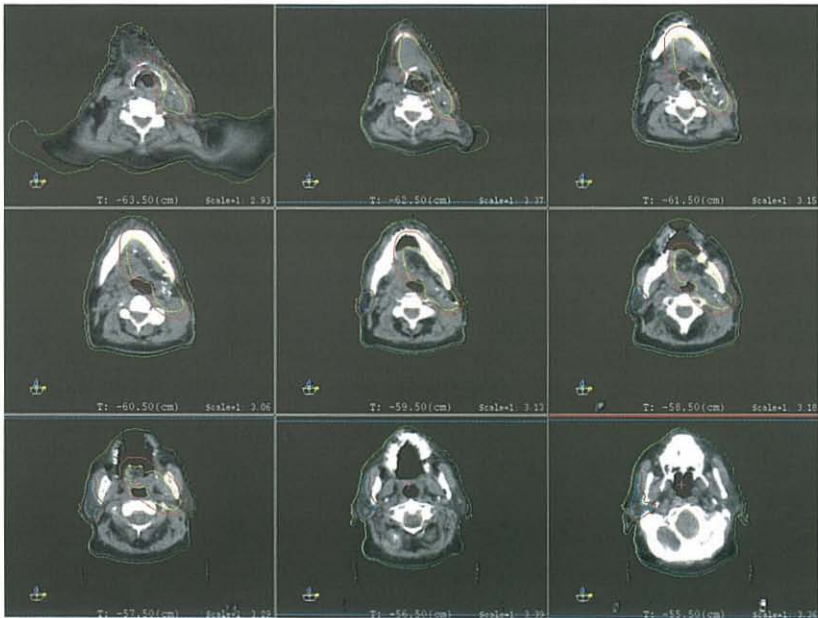
el tumor mayor probabilidad de afectación del nivel III y contralateral.

En el CTV del tumor primario se incluirá la musculatura intrínseca y extrínseca de la lengua, la base de la lengua, el suelo de boca, surco glosamigdalino y pilar amigdalino anterior.<sup>5</sup>

Según Clifford Chao<sup>4</sup> se deben irradiar de forma profiláctica los niveles I a IV bilaterales, independientemente del estadio y afectación ganglionar clínica.

Según Eisbruch,<sup>6</sup> Corvo,<sup>7</sup> y nuestra propia experiencia indica que se puede ser más conservador. Así, el CTV incluirá, según estadios:

- T1-2, N0: niveles Ia, Ib, II, III homolaterales.
- T1-2, N1: niveles Ia-IV homolaterales.
- T3-4, N0: niveles Ia, Ib, II y III bilaterales (IV en tercio anterior de lengua).
- T1-4, N2-3: niveles I-V bilaterales.



*Figura 1: Cáncer de lengua precoz. Carcinoma epidermoide de borde lateral izquierdo de la lengua, moderadamente diferenciado, de 3,5 cm, resecado con borde próximo, pT2N0M0. En amarillo CTV: lecho tumoral más músculos geniogloso y milohioideo homolaterales más nivel I homolateral. En rojo PTVC: CTV más margen de 5 mm. A este volumen se prescribió una dosis de 50 Gy.*

## Suelo de boca

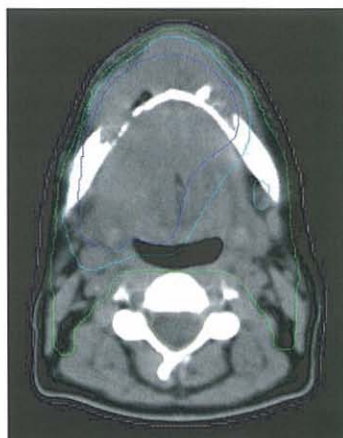
Suelen ser tumores ulcerados. Con frecuencia infiltran en profundidad a lo largo del conducto de Wharton y de la glándula sublingual entre los músculos genioglosos. La afectación ganglionar al diagnóstico es aproximadamente un 40% y los niveles más afectados son el I, II y III. Cuanto más central es el tumor (suelo de boca anterior) mayor es la probabilidad de afectación bilateral.

En el CTV del tumor primario se incluirán los músculos genioglosos y geniohioideos bilaterales, la glándula sublingual y submaxilar homolaterales o bilaterales si el tumor llega a la línea media, la mandíbula y la encía adyacente y los músculos de la raíz de la lengua.

En cuanto a los niveles ganglionares a incluir en el CTV ganglionar, en general hay acuerdo en la irradiación bilateral:

- T1-2, N0: niveles Ia, Ib, II y III bilateral
- Cualquier T, N1-3: niveles I-IV bilateral. Si la adenopatía se encuentra

en el nivel II-III también habría que incluir el nivel V (siempre un nivel más allá del afecto).



*Figura 2: Suelo de boca.*

*Carcinoma epidermoide de suelo de boca T4N2cM0: masa que afecta a la mitad anterior de la lengua, musculatura de suelo de boca y celda submandibular, con destrucción de la sínfisis mandibular; adenopatías submandibulares bilaterales de 2 cm de diámetro cada una, adenopatía yugulodigástrica de nivel II derecho de 0,5 cm, y de nivel II izdo. de 0,5 cm.*

*En color azul oscuro tumor macroscópico y adenopatías (GTV).*

*En color azul cian PTV2 (= GTV más margen de 0,5-1 cm). A este volumen se prescribió 70 Gy.*

*En color verde PTV1= zona de riesgo de enfermedad subclínica. A este volumen se prescribió 50 Gy.*

## Mucosa yugal - Trígono retromolar

Suelen ser tumores superficiales o vegetantes. Pueden infiltrar el músculo bucinador en profundidad. La afectación ganglionar es frecuente, aproximadamente en un 50%, y los grupos

ganglionares más frecuentemente afectados son, por orden, el I y II. La afectación contralateral es infrecuente, < 5%, sobretodo en tumores superficiales pequeños.



Respecto al GTV hay que tener en cuenta que son tumores muy difíciles de ver en la TAC, sobretodo si son precoces, y hay que guiarse por la exploración física.

El CTV del tumor primario incluirá cranealmente el surco gingivoyugal o vestíbulo superior y fosa infratemporal, caudalmente el surco gingivoyugal inferior y la glándula submaxilar; el límite anterior se situará por detrás de

la comisura labial y posteriormente por detrás del triángulo retromolar.

Los niveles ganglionares a incluir en el CTV ganglionar serán:

- T1-2, N0: niveles I-III homolateral
- T1-2, N1: niveles I-IV homolateral
- T3-4, N0: niveles I-III bilaterales
- T3-4, N1: niveles I-IV bilaterales
- Cualquier T, N2-3: niveles I-V bilaterales

### Encía

---

Suelen presentarse como formas úlcero-infiltrantes, más frecuentes en el lado vestibular que en el lado bucal. La infiltración ósea es frecuente debido al escaso espesor de la mucosa que recubre el hueso mandibular, así como la invasión ganglionar que es cercana al 60%, aunque suele permanecer unilateral durante largo tiempo. La RMN es más sensible para detectar infiltración del hueso y es muy útil hacer fusión RMN-TAC de planificación en esta localización.

Haciendo una translación de las referencias clásicas de simulación, el CTV incluiría la encía y mitad interna de la hemimandíbula horizontal, desde la sínfisis hasta la rama vertical.

Para el CTV ganglionar se deben seguir las mismas recomendaciones que para la mucosa yugal, excepto si el tumor se localiza en la encía anterior, en ese caso la irradiación ganglionar profiláctica debe ser bilateral.

### Paladar duro

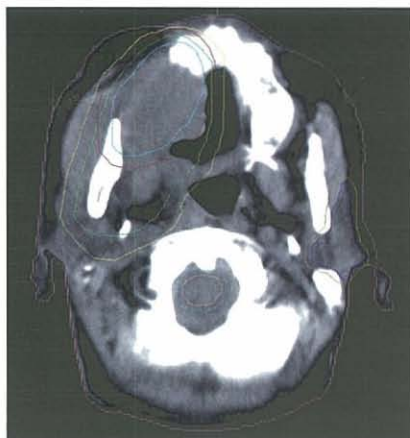
---

Son tumores úlcero-infiltrantes que suelen infiltrar el hueso y más tarde las fosas nasales y los senos maxilares. La invasión ganglionar es muy tardía, comparada con el resto de localizaciones de la cavidad oral.

Para el CTV del primario se debe

incluir todo el paladar duro, tercio inferior de fosas nasales y del seno maxilar, según la localización.

No es necesario realizar irradiación ganglionar profiláctica en los N0 clínicos. Si hay adenopatías clínicas, se debe irradiar uno o dos niveles adyacentes.



*Figura 3: Encía superior*

*Carcinoma epidermoide de encía superior derecha intervenido, de 1,5 cm, con infiltración del hueso, márgenes libres, metástasis en un ganglio del nivel I sin infiltración extracapsular y otra en nivel II, con infiltración extracapsular; pT4N2bM0. Prescripción de dosis: 50 Gy al lecho tumoral, hueso maxilar derecho, niveles ganglionares I a V bilaterales; sobredosificación hasta 60 Gy en lecho tumoral y nivel II.*

*En color verde CTV1: tejidos en riesgo de enfermedad microscópica, tanto a nivel del tumor primario, como a nivel cervical.*

*En color amarillo PTVCTV1: CTV1 con margen de 0,5 cm. A este volumen prescribimos 50 Gy.*

*En color azul cian CTV2: lecho tumoral y lecho de la adenopatía del nivel II que tenía infiltración extracapsular.*

*En color rojo PTVC2 : CTV2 con margen de 0,5 cm. A este volumen prescribimos 60 Gy.*

## CONTORNEO DE ÓRGANOS CRÍTICOS

Considerar la delimitación de parótidas, médula y labios como órganos críticos (de lo contrario el radiofísico o dosimetrista puede colocar un campo de irradiación anterior sobre la cavidad oral que producirá mayor morbilidad). También se puede considerar las articulaciones témporomandibulares como órgano crítico.

Respecto a la xerostomía, los órganos críticos no sólo son las glándulas salivares mayores, parótidas, submaxilares y sublingual, sino también todas las glándulas salivares menores distribuidas por toda la mucosa orofaríngea, de tal forma que cuanto más mucosa orofaríngea preservemos mejor. Esto es válido para todos los tumores de cabeza y cuello.

# MOVIMIENTO DE LOS ÓRGANOS Y POSICIONAMIENTO

Afortunadamente, los movimientos de los órganos en cabeza y cuello no son importantes, debido a la poca movilidad de las estructuras y a la posibilidad de obtener una buena fijación con las máscaras termoplásticas. Sin embargo, una excepción la constituye la lengua móvil. A pesar de utilizar depresor lingual, la lengua se puede mover, siendo necesario dar más margen (10 mm) en los tumores de esta localización, tanto para el PTVG como para el PTVC.

Los pacientes con tumores de cabe-

za y cuello suelen adelgazar a medida que avanza el tratamiento. Esto, junto a la regresión de las adenopatías grandes, cuando existen, hace que la máscara no se ajuste bien y puedan aparecer errores de posicionamiento.

Es fundamental disponer de un protocolo de verificación y corrección de errores de posicionamiento (consideramos oportuno corregir con desviaciones superiores a 4 mm en cualquier dirección) durante la fase de realización del tratamiento.

## CONCLUSIONES

### Niveles ganglionares de irradiación en carcinoma de cavidad oral.

	Niveles ganglionares de irradiación		
	N0	N1	
Lengua móvil T1-2	Ia, Ib, II y III homolaterales	Ia, Ib, II, III y IV homolaterales	Ia, Ib, II, III, IV y V bilaterales
Lengua móvil T3-4	Ia, Ib, II y III bilaterales (IV en tercio ant. lengua)	Ia, Ib, II, III, IV y V bilaterales	Ia, Ib, II, III, IV y V bilaterales
Suelo de boca	Ia, Ib, II y III bilaterales	Ia, Ib, II, III y IV bilateral	Ia, Ib, II, III, IV y V bilateral
Mucosa yugal-Trígono retromolar, encía lateral	Ib, II y III homolateral	Ib, II, III y IV homolateral (bilateral si T3-4)	Ia, Ib, II, III, IV y V bilaterales
Encía anterior	Ia, Ib, II, III bilateral	Ia, Ib, II, III y IV bilateral	Ia, Ib, II, III, IV y V bilateral



## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> GREGOIRE V, COCHE E, COSNARD G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on surgical experience. *Radiother Oncol* 2000; 56:135-150.
- <sup>2</sup> SHAH JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990;160:405-409.
- <sup>3</sup> KOWALSKI LP, MAGRIN J, WAKSMAN G, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors. Survival results in 212 cases. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1993;119:958-963.
- <sup>4</sup> CHAO C, WIPPOLD F, OZYIGIT G, et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1174-1184.
- <sup>5</sup> BARDET E, PIOT B, GAYET M, SAVARY V. Volume tumoral macroscopique et volume-cible anatomoclinique en radiothérapie. Tumeur de la cavité buccale. *Cancer Radiother* 2001; 5:606-613.
- <sup>6</sup> EISBRUCH A, FOOTE R, O'SULLIVAN, et al. Intensity -Modulated Radiation Therapy for head and neck cancer: Emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12:238-249.
- <sup>7</sup> CORVO R, FOPPIANO F, BACIGALUPO A, et al. Contralateral parotid-sparing radiotherapy in patients with unilateral squamous cell carcinoma of the head and neck: technical methodology and preliminary results. *Tumori* 2004; 90:66-72.





# **CÁNCER DE NASOFARINGE**

---

PEÑA SÁNCHEZ, M.C. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

RODRÍGUEZ, V. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

---





## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cavum es un tumor relativamente infrecuente, representa alrededor del 10-15% de los tumores del área ORL. Es raro entre los europeos y los norteamericanos caucásicos, con niveles de incidencia ajustados por edad inferiores al 1 por 100.000. Sin embargo, es uno de los más frecuentes en el sureste de China, habiéndose encontrado una

incidencia intermedia entre las poblaciones de origen árabe del norte de África.<sup>1</sup> A pesar del área anatómica en que se desarrolla se diferencia bastante del resto de los tumores de cabeza y cuello, tanto en la posible etiología, como en la histología, la historia natural, la evolución natural de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE NASOFARINGE

En oncología contamos con tres grandes armas terapéuticas –cirugía, radioterapia y quimioterapia– siendo preciso, en la mayoría de los casos, el

empleo de todas ellas para el manejo del paciente oncológico. Así, el tratamiento del carcinoma de nasofaringe es, casi siempre, multidisciplinar.

### 1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

---

El cavum se localiza en la inmediata proximidad de la base del cráneo. Esta localización es de difícil acceso a una cirugía oncológica, por lo que el tratamiento quirúrgico no se considera indicado. Tiene, sin embargo un importante papel en el tratamiento de rescate de la enfermedad residual en cuello tras la irradiación o el tratamiento combinado de QT-RT. Se considera que el momen-

to indicado para realizar un vaciamiento ganglionar es entre 6 y 8 semanas tras la finalización de la RT o RT-QT, si el primario está controlado.<sup>2</sup>

Una situación especial es el caso de pacientes con tumores no epidermoides de la nasofaringe – cordomas, carcinoma adenoide quístico,...- en los cuales la cirugía es, siempre que sea posible, el tratamiento primario de elección.

## 2. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

La quimioterapia juega un importante papel en el tratamiento de los estadios avanzados desde que Al-Sarraf publicara los resultados preliminares del protocolo de la RTOG 00099.

demostrando una mejoría de la respuesta al tratamiento y de la supervivencia a 3 años cuando se emplean regímenes basados en CDDP de forma concomitante con la radioterapia.<sup>3</sup>

### 3. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Estamos hablando de un tumor altamente radiosensible, motivo por el cual la radioterapia ha sido y continúa siendo la piedra angular del tratamiento de estos pacientes, tanto en los estadios iniciales como avanzados.

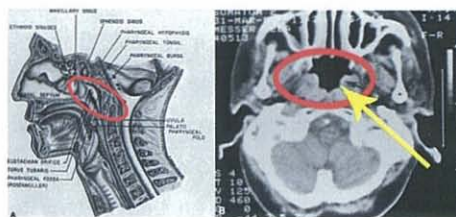
Según Gregoire "La radioterapia conformada requiere del oncólogo radioterápico el planteamiento de un cirujano ante la planificación y realización del tratamiento. El campo quirúrgico se reemplaza por las imágenes de la TAC o RMN y el bisturí por el ratón..."<sup>4</sup> En este sentido es importante conocer la anatomía de la región que nos proponemos irradiar antes de comenzar a planificar el tratamiento y, sobre todo tener un conocimiento amplio de la anatomía "radiológica".

De forma característica este tumor nace en la mucosa o en la submucosa de la nasofaringe, generalmente cerca de la fosita de Rosenmüller. Anatómicamente el cavum o nasofaringe tiene forma cuboidal, situándose en la región posterior a las fosas nasales, se comunica por delante por las

fosas nasales y con la orofaringe por la zona inferior, pero es una estructura cerrada en todas las demás direcciones. Su relación con la base del cráneo permite la diseminación del tumor, a través del foramen lacerum hacia la fosa media craneal, así como la afectación del seno carotídeo y de los pares craneales que pasan por los distintos forámenes y fisuras de la base del cráneo.

Sus límites son:

- por delante, las coanas
- por arriba, el cuerpo del esfenoides
- por detrás, el clivus y las dos primeras vértebras cervicales
- por debajo, el paladar blando



*Fig 1: Nasofaringe. Imagen tomada de "Principios y práctica de Oncología Radioterápica". 3ª Ed*



La nasofaringe cuenta con una importante red linfática, sobre todo en el techo y la pared posterior. Esta rica red linfática hace que la **diseminación ganglionar** sea prácticamente la norma en esta entidad, incluso muy al inicio de la enfermedad. Por lo tanto, para poder delinear adecuadamente los volúmenes clínicos del cuello es básico conocer su patrón de diseminación ganglionar. El carcinoma de nasofaringe disemina, en primer lugar, a las cadenas retrofaríngeas y parafaríngeas. Las otras grandes vías de drenaje son la cadena yugular (nivel IIa-IIb) y la cadena cervical posterior o espinal accesoria (nivel V).

Según un estudio realizado por Sun y col.,<sup>6</sup> de los 510 pacientes revisados, 410 (80,4%) presentaban adenopatías patológicas retrofaríngeas o cervicales en el momento del diagnóstico y 244 (47,8%) ambas. De los 327 pacientes con adenopatías patológicas, la afectación fue unilateral en el 63,3% y bilateral en el 36,7%. La afectación por niveles fue la siguiente en el conjunto general de los pacientes:

- nivel I .....2,0%
- nivel II .....63,3%
- nivel III .....29,0%
- nivel IV .....6,1%
- nivel V .....8,8%
- retrofaríngeas .....64,1%

Cuando se analizaron sólo los pacientes N+, los porcentajes fueron mayores:

- nivel I .....3,1%
- nivel II .....98,8%
- nivel III .....45,3%
- nivel IV .....9,5%
- nivel V .....13,8%
- retrofaríngeas .....74,6%

Los niveles Ia y VI nunca se encontraron afectados.

Ya que el cáncer de nasofaringe se asocia a una alta incidencia de metástasis ganglionares clínicas y subclínicas—incluso desde el momento del diagnóstico— el **volumen irradiado** debe englobar el tumor primario y todas las cadenas ganglionares regionales a ambos lados del cuello, la retrofaringe y las cadenas supraclaviculares, independientemente del estadio del tumor primario e incluso en pacientes sin enfermedad ganglionar palpable.

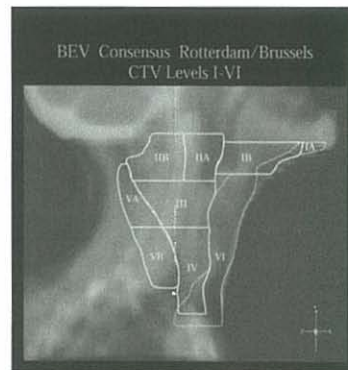


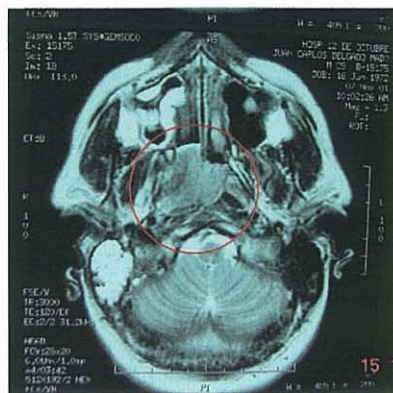
Fig. 2: Niveles ganglionares según el Consenso Rotterdam/Bruselas.<sup>5</sup>

## PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

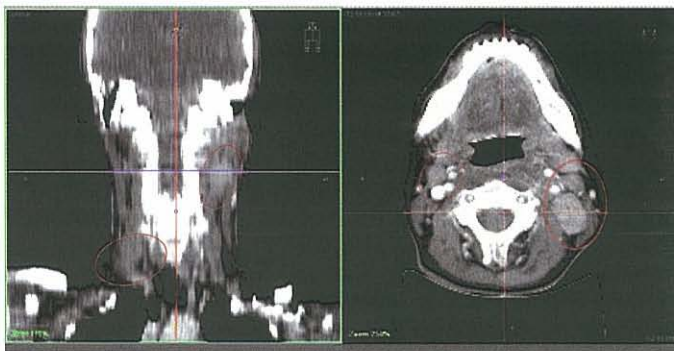
La radioterapia conformada busca una mejor distribución de la dosis sobre las áreas afectadas por la enfermedad tumoral. Para conseguir esto es básico elegir y delimitar adecuadamente los volúmenes a los que queremos administrar las dosis prescritas.

La delimitación de volúmenes se realiza sobre la TAC de simulación que debe abarcar las áreas anatómicas implicadas en la localización y posible diseminación del tumor. Es importante incluir en la TAC un área anatómica amplia para que el radiofísico pueda elegir adecuadamente las puertas de entrada y la disposición de los haces. A veces es necesario (o simplemente mejora la distribución dosimétrica) emplear haces coronales, que no podrían planificarse si no se cuenta con cortes de todo el cráneo, por este motivo es recomendable realizar la TAC desde calota hasta 2-3 cm por debajo de la articulación esternoclavicular.

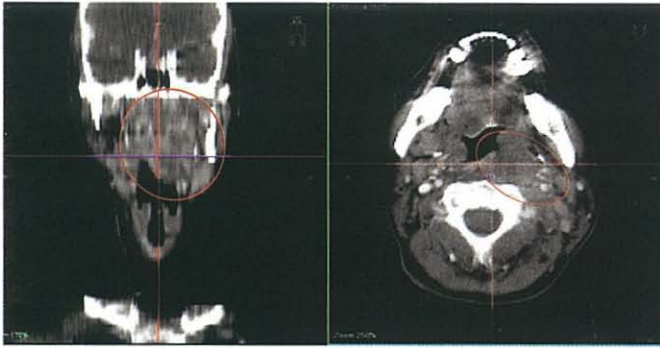
Una vez obtenido los cortes de la TAC se envían a la estación de trabajo donde se diseñan los distintos volúmenes; generalmente los programas de planificación permiten reconstruir las áreas anatómicas estudiadas en las tres orientaciones del espacio (axial, coronal y sagital), lo que facilita la localización de las masas tumorales y de los órganos de riesgo (OR), así como la relación entre unos y otros.



*Fig. 3: Tumor primario de nasofaringe.*



*Fig 4: Metástasis ganglionares en cadenas yugulares bilaterales y espinal izquierda.*



*Fig 5: Metástasis ganglionar parafaríngea.*

## DEFINICIÓN DE LOS VOLUMENES DE TRATAMIENTO

La definición de los volúmenes de tratamiento es la recogida en los informes ICRU 50 y 62. Estas definiciones generales las adaptaremos a las características propias del área anatómica que queremos tratar. En el caso de la nasofaringe, las recomendaciones son las siguientes:

### GTV

Incluye el tumor primario y las metástasis ganglionares demostrables en la TAC, RMN,... Es importante elegir bien el método diagnóstico ya que el volumen observado depende del mismo; así es frecuente encontrar diferencias entre las imágenes de la TAC y RMN, por lo que en la actualidad se tiende a realizar fusión de ambas imágenes, siempre que sea posible. Es posible que existan varios "GTV" en un mismo paciente, según la afectación ganglionar que presente. Se definen como GTV del T para el tumor de la nasofaringe y

GTV del N (N1, 2, 3, 4...) para las distintas adenopatías metastásicas.

### CTV

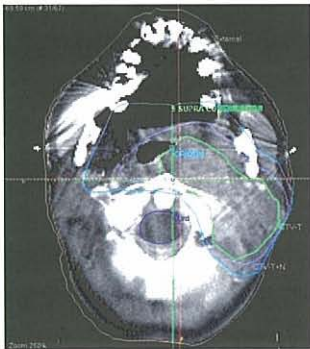
Corresponde al GTV más un margen de tejido circundante en el que se presume que puede existir enfermedad subclínica o microscópica. En el área de cabeza y cuello se acepta un margen de 5-10 mm para cubrir esta zona de riesgo.<sup>7</sup> Del mismo modo que puede haber varios GTV, habrá varios CTV.

### PTV

Corresponde al CTV más un margen de seguridad que tiene en consideración los errores de colocación y alineación diarios, las variaciones geométricas del haz y los posibles movimientos internos de los órganos o las variaciones teóricas en volumen y posición de los mismos. En este área anatómica no es necesario tener en cuenta lo último puesto que es una zona con movimientos o cambios de



volumen de los órganos casi nulos. Se aceptan un margen de 7-8 mm para los errores de colocación y las posibles variaciones del haz.<sup>8,9,10</sup> La suma de todos estos márgenes de seguridad puede determinar volúmenes de tratamiento (PTVs del T o del N) excesivamente grandes, o que incluyan órganos críticos, por lo que será necesario adaptarse a las características propias de la localización y del paciente (protección de médula, nervios ópticos, ojos, parótidas,...)



*Fig 6: Ejemplo de delineación de volúmenes: paciente con gran adenopatía parafaríngea que se une a otra adenopatía de nivel V derecho, infiltrando la primera vértebra cervical. El margen dado al GTV para diseñar su CTV ha tenido que restringirse para evitar administrar una dosis excesiva a la médula cervical.*

Posteriormente se diseña un PTV global o “profiláctico” que abarca todos los anteriores más las áreas que han de ser irradiadas profilácticamente, es decir todos los tejidos adyacentes a la nasofaringe, incluyendo la base del cráneo si es necesario y todas las cadenas ganglionares de drenaje desde el nivel Ia al nivel V, aunque no estén afectas.

El ICRU 62 añade dos nuevos volúmenes que son:

### **Volumen tratado**

Volumen incluido en una superficie de isodosis seleccionada por el oncólogo radioterápico como apropiada para conseguir la finalidad del tratamiento. Este volumen se identifica con el descrito previamente como PTV global o profiláctico.

### **Volumen irradiado**

Volumen de tejido que recibe una dosis significativa respecto a la tolerancia de tejido normal.

Sin embargo, no existe un claro consenso acerca de cuales son los límites idóneos. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los datos obtenidos son de publicaciones que se centran en la IMRT. La mayoría de los autores utiliza entre 10 y 20 mm alrededor del GTV para diseñar los PTVs, mientras que en algunos casos no se especifica, limitándose a definir un CTV clínico que incluye las zonas adyacentes de mayor riesgo.

Por ultimo, hay que delimitar los órganos limitantes de dosis u “órganos de riesgo” (OR), que en el tratamiento del cáncer de nasofaringe son los ojos, nervios ópticos, quiasma, lóbulos temporales, tronco cerebral, médula espinal, oído interno y glándulas parótidas.

## REALIZACIÓN DE LA DOSIMETRÍA

Se realiza sobre los volúmenes de tratamiento definidos en los cortes de la TAC realizados en la simulación virtual. En función de estos volúmenes se diseñan los campos de tratamiento. A partir de aquí se establecen los haces, la distribución y orientación de los mismos y la energía a emplear. Habitualmente, suelen emplearse 2 campos laterales paralelos y opuestos más un campo anterior (T invertida) para tratar la nasofaringe y los tejidos retro y parafaríngeos más un campo anterior y otro posterior, opuestos, para tratar todas las demás cadenas ganglionares.

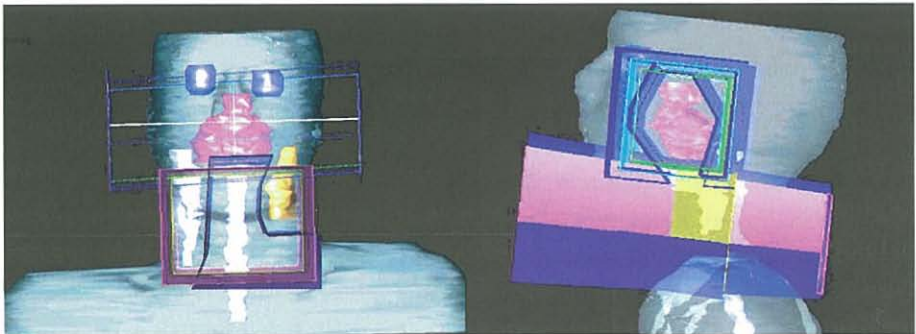
La dosimetría nos muestra la distribución de la dosis, pudiendo analizar las distintas curvas de isodosis y si engloban o no adecuadamente los volúmenes predefinidos, administrándose la dosis prescrita.

Otro modo de planificación con el que se obtienen buenas distribuciones de dosis y que permite evitar la utilización de electrones para el tratamiento

de las cadenas ganglionares cervicales posteriores es empleando 5 campos para tratar la nasofaringe y las cadenas ganglionares superiores: 2 campos laterales y opuestos hasta 40 Gy, 2 campos oblicuos posteriores evitando la médula cervical, y un campo posterior directo con protección de la línea media. Las cadenas cervicales bajas y SCV se tratan con 2 campos de fotones, paralelos y opuestos (AP y PA) con protección de la línea media.

Finalmente, se evalúan los histogramas dosis-volumen, en los que podemos observar qué porcentaje de volumen del total delimitado está recibiendo la dosis prevista y en qué porcentaje de dicha dosis.

Lo ideal es que la forma del histograma se acerque lo más posible a una caída rectilínea de la curva, aunque esto no siempre es posible y habrá que aceptar unos determinados grados de inhomogeneidad.



*Fig 7: Campos de irradiación en un cáncer de nasofaringe.*

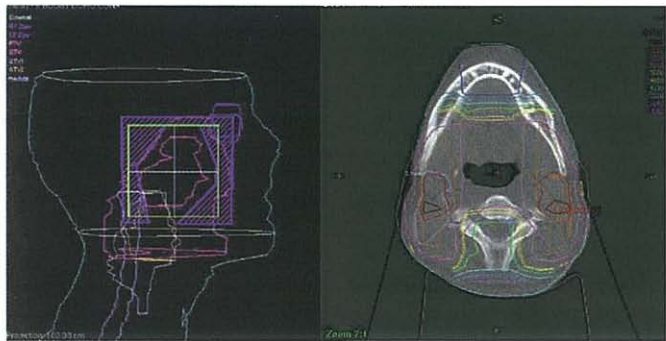


Fig 8: Distribución de isodosis en cáncer de nasofaringe.

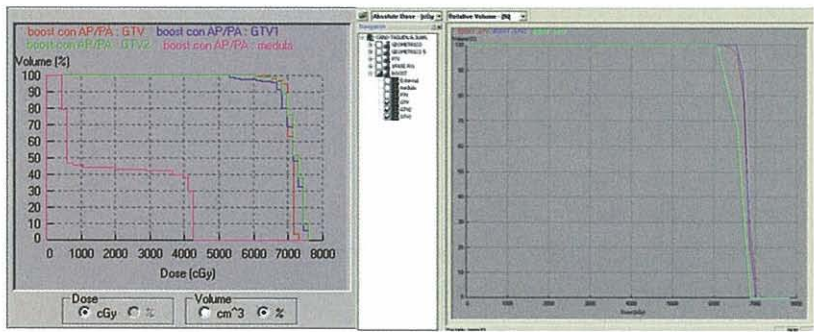


Fig 9: Ejemplos de histogramas dosis-volumen.

# PRESCRIPCIÓN DE DOSIS: TRATAMIENTO ESTÁNDAR

**Tumor primario y afectación ganglionar macroscópica:** Dosis total de 66-70 Gy con un fraccionamiento de 1.8-2 Gy por fracción, 5 días a la semana. Ocasionalmente se puede llegar a dosis más altas en volúmenes tumorales residuales y pequeños. La carga tumoral del primario ha demostrado ser un factor pronóstico en la evolución de

estos pacientes, y no sólo por sí misma, sino en relación a la dosis que recibe.

**Cadenas ganglionares no infiltradas y tejidos adyacentes al cavum:** Dosis total de 50 Gy con el mismo fraccionamiento.

La médula espinal se protege entre 40 y 45 Gy según los centros.



## CONCLUSIONES

Definición de volúmenes de irradiación y márgenes de seguridad en RT nasofaringe	
<b>GTV</b> = Tumor macroscópico tumor demostrable	Tumor primario ( <b>GTV-T</b> ) ± Adenopatías macroscópicas ( <b>GTV-N<sub>1,2,3...</sub></b> )
<b>CTV</b> = Volumen blanco clínico (enfermedad subclínica) → GTV + margen de seguridad	CTV-T = GTV-T + margen de riesgo de extensión microscópica generalmente entre 0,5 - 1 cm.
	CTV-N = GTV-N + 0,5-2 cm (según institución) N1: 1 cm N2-3: 1,5-2 cm (pendiente de consenso)
<b>PTV</b> = Volumen de planificación (errores de posicionamiento)	CTV + 5 cm (SM)
<b>PTV</b> profiláctico o Volumen tratado	Nasofaringe + Retrofaringe + Cadenas gg cervicales y supraclaviculares bilaterales
<b>PRV</b>	Médula espinal + 4,6 mm (o canal medular)

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Distribution of lymph node metastases from squamous cell carcinoma. Lindberg. Cáncer, 1972; 29: 1446-1449.
- <sup>2</sup> Seminars in Oncology, 1994; 21 (3): 376-381.
- <sup>3</sup> AL-SARRAF M, LeBLANC M, GIRI S, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-1317
- <sup>4</sup> GRÉGOIRE, V.; COCHE, E.; COSNARD, G.; et al.: Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiother Oncol, 2000; 56: 135-150.
- <sup>5</sup> LEVENDAG, P. et al.: Rotterdam and Brussels CT-based neck nodal delineation compared with the surgical levels as defined by the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys, 2004; 58 (1): 113-123.
- <sup>6</sup> SUN, Y. et al.: The Study on Regulation for the Distribution of Metastatic Cervical Lymph Nodes of Nasopharyngeal Carcinoma..Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: S363 Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 47 th Annual Meeting
- <sup>7</sup> DORA L.W. Kwong : Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64 (2): 374-381.
- <sup>8</sup> MARGIE A. HUNT M.S. et al.: Treatment Planning and Delivery Of Intensity-Modulated Radiation Therapy For Primary Nasopharynx Cancer. Int J Radiat oncol Biol Phys 2001; 49 (3): 623-632.
- <sup>9</sup> NANCY LEE, et al.: Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: The UCSF experience focusing on target volume delineation... Int J Radiat oncol Biol Phys, 2003; 57 (1): 49-60.
- <sup>10</sup> BAHMAN EMAMI, et al.: Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys., 2003; 57 (2): 481-488.
- <sup>11</sup> WAI-MAN SZE F.R.C.R. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance for local control Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 59 (1): 21-27.





# **CÁNCER DE OROFARINGE**

---

VALLEJO OCAÑA, M.C. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, I. Grupo IMO, La Milagrosa.

---





## INTRODUCCIÓN Y RECUERDO ANATÓMICO

La orofaringe es la continuación posterior de la cavidad oral y se comunica cranealmente con la rinofaringe y caudalmente con la hipofaringe. Se extiende desde el paladar blando al hioides.

Comprende las sublocalizaciones anatómicas:

1. Pared anterior (área glosopiglótica): base de la lengua y vallécula
2. Pared lateral: amígdala, fosa amigdalina y pilares y surco glosamigdalino.
3. Pared posterior
4. Pared superior: paladar blando y úvula.

El comportamiento de los tumores exofíticos o superficiales es más benigno que el de los tumores infiltrantes. En estos últimos hay que descartar infiltración de la musculatura profunda

de la lengua y fijación a estructuras adyacentes como la mandíbula.

Los tumores de paladar blando, úvula y pilares son más diferenciados y menos agresivos con crecimiento más lento y menor afectación ganglionar regional.

Las lesiones de fosa amigdalina y base de lengua son infiltrativas y ulceradas y se suelen diagnosticar en estadios avanzados, porque la mayoría de los casos son asintomáticos en fases iniciales.

El fracaso suele ser locorregional y se produce generalmente en los tres primeros años, estando condicionado por el T y el N. El 15% de los casos tienen metástasis a distancia. Es más frecuente en tumores de base de la lengua que en otras localizaciones de la orofaringe.

## DRENAJE LINFÁTICO

Es una localización con gran drenaje linfático: hacia ganglios yugulodigástricos, cervicales medios, para y retrofaríngeos, submandibulares, cadena yugular interna y cadena espinal.

La afectación linfática depende de la localización anatómica, del tamaño del tumor y del patrón de crecimiento, presentando menor incidencia de

metástasis ganglionares la forma superficial exofítica que la forma ulceroinfiltrante.

Grégoire y col.<sup>1</sup> publicaron la incidencia de adenopatías cervicales en 1.479 pacientes con carcinomas epidermoides de orofaringe, encontrando N + en el 64%, con la siguiente distribución por niveles:

# CÁNCER DE OROFARINGE

Distribución de las adenopatías metastásicas por niveles (% de los pacientes con N +)						
	I	II	III	IV	V	Otros (bucales, parotídeos)
*	42/3,5	79/8	18/3	5/1	1/0	1,4/0,3
* homolateral/contralateral						

El nivel más afectado es el II (81%), seguido a distancia del III (23%). La afectación contralateral del nivel II puede alcanzar el 24%.

Mc Laughlin y col.<sup>2</sup> estudia la incidencia de afectación de ganglios retrofaríngeos encontrando:

Localización tumor	Incidencia de ganglios retrofaríngeos (porcentaje sobre nº pacientes)		
	Serie global	Pacientes N0	Pacientes N+
Pared faríngea	18/93 (19%)	6/37 (16%)	12/56 (21%)
Paladar blando	7/53 (13%)	1/21 (5%)	6/32 (19%)
Fosa amigdalara	16/176 (9%)	2/56 (4%)	14/120 (12%)
Base de la lengua	5/121 (4%)	0/31 (0%)	5/90 (6%)

En una serie quirúrgica, Candela y col.<sup>3</sup> publicó la siguiente incidencia de afectación ganglionar cuando se

realizó vaciamiento profiláctico o radical para pacientes N0 y N+, respectivamente:

Localización	Distribución de metástasis ganglionares por niveles (% de los vaciamentos cervicales)											
	Vaciamiento profiláctico en N0 (47 pac/48 proc)						Vaciamiento terapéutico en N+ (157 pac/165 proc)					
	Nº pac	I	II	III	IV	V	Nº pac	I	II	III	IV	IV
Base lengua + vallécula	21	0	19	14	9	5	58	10	72	41	21	9
Fosa amigdalara	27	4	30	22	7	0	107	17	70	42	31	9
Total	48	2	25	19	8	2	165	15	71	42	27	9

La afectación ganglionar varía en función del tamaño y estadio T, siendo mayor según aumenta éste, y de la localización tumoral.<sup>4</sup> El 45% de las lesiones de paladar, úvula y pilares tie-

nen afectación ganglionar en el momento del diagnóstico, y generalmente afectan a ganglios de la cadena yúgulodigastrica (nivel II). El 10% de los casos tiene afectación contralateral.



Los tumores de la fosa amigdalare tienen afectación ganglionar en el 60-70% de los casos en el diagnóstico y afectan con mayor frecuencia a ganglios subdigástricos, yugulares medios (niveles II y III) y ganglios submaxilares (nivel Ib) en tumores que se extienden anteriormente.

Los tumores de base de la lengua

tienen ganglios positivos en el 80% de los casos siendo los más afectados los subdigástricos, cervicales superiores (nivel II) y cervicales medios (nivel III); afectación bilateral en el 35% de los casos.

Basados en estas cifras se consideran los niveles ganglionares a incluir en el CTV.

## DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN EN TUMORES DE OROFARINGE

Según las recomendaciones de ICRU 50 y 62 se definen:

**GTV:** Tumor macroscópico y adenopatías afectas. Puede definirse un GTV tumoral y un GTV ganglionar. Para definir el GTV se recomienda utilizar datos de exploración física y de imagen de TAC y RMN, entre las cuales con frecuencia existen diferencias, aunque algunos autores sugieren que una TAC con contraste IV adecuadamente interpretada por un especialista experto, aporta la misma información que una RMN y que quizá ésta no sería imprescindible en la estadificación rutinaria de tumores faringolaringeos.<sup>5</sup> Aunque la PET aporta menos detalles anatómicos, es la técnica más eficaz para la delimitación del tumor.<sup>6</sup> En un estudio realizado por Daisne y col.<sup>7</sup> comparando las imágenes de la TAC y RMN y los hallazgos de PET

con las piezas tumorales quirúrgicas, se apreciaba que los volúmenes de PET eran los más pequeños y los que mejor se correlacionaban con el tamaño real del tumor en la pieza, excepto en los casos de tumores superficiales, en los que la imagen de PET no sería adecuada en la definición de la extensión tumoral. Aunque, por el momento, no disponible de forma rutinaria la prueba que actualmente define con mayor precisión el GTV es la fusión PET-TAC, si bien la interpretación de las imágenes puede, en ocasiones, ser difícil por el aumento de metabolismo de FDG que puede existir en amígdalas, base de la lengua, tiroides, glándulas salivales y musculatura mastictoria.<sup>8,9,10</sup>

En la irradiación postoperatoria generalmente no se define GTV, sin embargo,

Lee<sup>11</sup> recomienda definir GTV como el tumor macroscópico preoperatorio.

**CTV:** Incluye el tumor, todas las áreas con riesgo potencial de afectación tumoral microscópica o por extensión directa o lecho quirúrgico en irradiación postoperatoria (**CTV1**) o por afectación ganglionar (**CTV2**).

**PTV:** Margen que se debe dar a los CTV por movimiento del paciente, movimiento interno del órgano o errores de posicionamiento.

La mayoría de autores<sup>11,12,13</sup> recomiendan los siguientes márgenes:

**CTV1:** GTV + 1-2 cm. Generalmente en tumores de región amigdalara se incluye mucosa yugal adyacente, pared lateral de la faringe y base de la lengua; la vallécula y zona anterior de lengua se contornean en tumores de base de lengua.

**PTV1:** CTV 1 + 0,3-0,5 cm

**CTV2:** Grupos ganglionares a tratar (ver abajo) + 1-2 cm

**PTV2:** CTV 2 + 0,3-0,5 cm

Algunos autores<sup>4</sup> consideran que esos márgenes para PTV son adecuados para IMRT, pero recomiendan 0,8-1 cm para RTC3D.

En general se recomienda que, siempre que se dude respecto al margen es preferible ser “generoso” puesto que la mayor complicación, siempre que se respeten las dosis limitantes de órganos críticos, es la recidiva local.

Chao<sup>14</sup> define:

**CTV1:** GTVt o l y/o GTVg o 2 + 0,5-2 cm

**CTV2:** Región adyacente a CTV1

**CTV3:** Irradiación electiva de cadenas ganglionares cervicales.

Lapeyre (GORTEC)<sup>15</sup> recomienda un estudio exhaustivo de la extensión por contigüidad anatómica para definir con mayor precisión los CTVs y evitar la recidiva marginal. En general, recomienda márgenes de 2 cm para la mayoría de sublocalizaciones.

### GRUPOS GANGLIONARES A INCLUIR EN CTV2 (VOLUMEN DE IRRADIACIÓN GANGLIONAR PROFILÁCTICA) EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

Grégoire<sup>1</sup> propone la irradiación del cuello N0 clínico cuando hay un riesgo de afectación subclínica superior al 5-10%, mientras que Chao<sup>16</sup> propone irradiar a partir del 5% de riesgo. El problema de la irradiación bilateral del

cuello es la xerostomía por irradiación de ambas parótidas, pero tanto este autor como Dawson<sup>12</sup> consideran importante la preservación de la parótida y por ello recomiendan técnicas de IMRT, sin embargo, no protegen el



lóbulo profundo para evitar recidivas en el espacio parafaríngeo.

Recomendación de niveles a irradiar según localizaciones:

**Base de la lengua:** Niveles Ib, II, III y IV bilaterales. Se deben incluir también los niveles Ia y V si los niveles adyacentes ( Ib y II o III) están afectos.

**Amígdala:** La incidencia de afectación ganglionar contralateral es baja (<5%) si los tumores están bien lateralizados (>1 cm de distancia de la línea media, tanto en su extensión hacia paladar blando como hacia la base de la lengua).

Niveles II y III homolaterales. Se debe incluir niveles adicionales si existe afectación ganglionar. Si existe infil-

tración tumoral en proximidad de la línea media a nivel de la base de la lengua o paladar blando debe incluirse el cuello contralateral.

**Pilar amigdalino anterior:** incluir también el nivel Ib.

**Paladar blando:** Niveles II y III

En **todos los tumores orofaríngeos** se deben incluir los ganglios retrofaríngeos bilaterales.

El contorno será diferente en función de que se trate de N0 o N+ y dentro de estos de que presente o no extensión extracapsular. (Ver capítulo “Recuerdo anatómico y drenaje linfático de los tumores de cabeza y cuello”)

## PRESCRIPCIÓN DE DOSIS

La mayoría de los autores<sup>4,11,14</sup> recomiendan:

### GTV:

- 65-75 Gy (habitualmente 70 Gy) si es tratamiento radical, en función del tamaño del tumor.
- 66 Gy si es irradiación postoperatoria.

**CTV1:** 60 Gy

**CTV2:** 50-60 Gy (mayor dosis en ganglios superiores y menor en cuello inferior y supraclavicular).<sup>11</sup>

Según Dawson<sup>12</sup> CTV1: 70 Gy radical y 60-66 Gy postoperatorio y CTV2: 46-54 Gy.

Chao<sup>13</sup> en irradiación postoperatoria

define dos tipos de CTV1 en función del riesgo de recidiva:

### Alto riesgo:

- **CTV 1:** márgenes histológicamente positivos o próximos y regiones ganglionares con afectación extracapsular 66 Gy.
- **CTV2:** regiones ganglionares electivas 54 Gy.

### Riesgo intermedio:

- **CTV 1:** lecho quirúrgico o regiones ganglionares afectas pero sin afectación extracapsular 60 Gy.
- **CTV 2:** regiones ganglionares electivas 52 Gy.



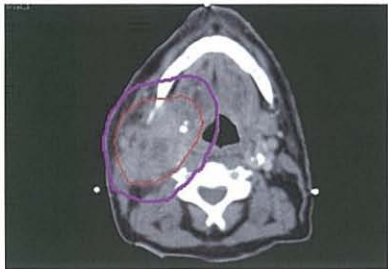


Figura 1



Figura 2

Delimitación de volúmenes blanco en un carcinoma de orofaringe.

Fig. 1: GTV tumoral (rojo) y CTV1 (morado)

Fig. 2: GTV ganglionar (rojo) y CTV2 (morado)

CONCLUSIONES

	Niveles ganglionares de irradiación	
	N0 y N1	N2b
Tumores localizados en base de la lengua	Ib, II, III, IV y retrofaríngeos bilaterales	Ib, II, III, IV, V Gg retrofaríngeos bilaterales (+Ia si afectación Ib)
Tumores de amígdala	II, III y retrofaríngeos homolaterales	II, III, IV, V y retrofaríngeos bilaterales (+Ib si afect pilar amígd ant.)
Tumores de paladar blando	II, III y retrofaríngeos bilaterales	II, III, IV, V y retrofaríngeos

Definición de volúmenes de irradiación y márgenes de seguridad en RT orofaringe radical		
GT V		Tumor primario (GTV1) + Adenopatías macroscópicas (GTV2)
CTV	Margen tumor primario	CTV1 = GTV + incluir regiones de riesgo definidas en el texto según localización, generalmente entre 0,5-2 cm
	Margen adenopatías macroscópicas	CTV2 = GTV2 + 0,5 - 2 cm (según institución) N1: 1 cm N2-3: 1,5 - 2 cm (pendiente de consenso)
	Niveles ganglionares	CTV3: ver tabla 4
ITV		CTV + 3 - 3,5 mm
PTV		ITV + 5 mm (SM)
PRV		Médula espinal + 4,6 mm (o canal medular)

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> GREGOIRE V, COCHE E, COSNARD G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumen in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on surgical experience. *Radiother Oncol* 2000; 56:135-150
- <sup>2</sup> McLAUGHLIN MP, MENDELHALL WM, MANCUSO AA et al. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck* 1995; 17:190-198
- <sup>3</sup> CANDELA FC, KOTHARI K, SHAH JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head and Neck* 1990; 12: 197-203
- <sup>4</sup> PEREZ CA, CHAO C, SIMPSON J. Oropharynx in Principles and Practice of Radiation Oncology. Fourth Edition 2004 Lippincott Williams & Wilkins
- <sup>5</sup> GEETS X, DAINSE JF, ARCANGELI S, et al. Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: comparison between CT-scan and MRI. *Radiother Oncol* 2005; 77:25-31
- <sup>6</sup> GEETS X, DAINSE JF, GREGOIRE V, et al. Role of 11-C-methionine positron emission tomography for the delineation of the tumor volume in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET and CT. *Radiother Oncol* 2004; 71:267-273
- <sup>7</sup> DAINSE JF, DUPREZ T, WEYNAND B et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison al CT, MR imaging, and FDG-PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004; 233:93-100
- <sup>8</sup> PAULINO AC, COSÍ M, HOWELL R, and col. Comparison of CT and FDG-PET defined Gross Tumor Volume in Intensity Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5):1385-1392
- <sup>9</sup> GEETS X, DAINSE JF, TOMSEJ M, and col. Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies. *Radiother Oncol* 2006;22:1-7
- <sup>10</sup> NISHIOKA T, SHIGA T, SHIRATO H et al. Image fusion between 18 FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2002; 53(4):1051-1057
- <sup>11</sup> LEE N, XIA P, FISCHBEIN N J et al. Intensity Modulated Radiation Therapy for Head and Neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2003; Vol 57 (1) 49-60
- <sup>12</sup> DAWSON L.A., ANZAI Y, MARSH L. Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000; 46(5):1117-1126
- <sup>13</sup> CHAO C, OZYGIT G, TRAN BN et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 55(2): 312-321
- <sup>14</sup> CHAO C, OZYGIT G, BLANCO AI et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004; 59(1): 43-50
- <sup>15</sup> LAPEYRE M, HENROT P, ALFONSI M et al. Proposition de sélection et delimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux dans les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (aires ganglionnaires exclues). *Cancer Radiothérapie* 2005; 9:261-270
- <sup>16</sup> CHAO C, WIPOLD F, OZYGIT G, et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1174-1184.







# **CÁNCER DE HIPOFARINGE**

---

HERRUZO CABRERA, I. Y VILLANUEVA ÁLVAREZ, A.  
Hospital Regional Universitario. Carlos Haya de Málaga

---



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de hipofaringe es un cáncer muy agresivo que generalmente se diagnostica en estadios muy avanzados, siendo su pronóstico desalentador y la tasa de supervivencia muy baja. El control locorregional a 3 años es aproximadamente del 70-80% para estadios I y II, y 25% para estadios III y IV. La alta frecuencia de metástasis linfáticas determina una baja supervivencia de aproximadamente un 40% (38-51). Las metástasis a distancia, sobre todo pulmonares, aparecen globalmente en un 24% de casos. La coincidencia con un carcinoma sincrónico o metacrónico del tracto aerodigestivo superior alcanza el 20%

Respecto al tratamiento incluimos la tabla I con las indicaciones resumidas. Los estudios actuales de radioquimioterapia concomitante<sup>1,2</sup> han demostrado resultados similares o superiores a los de QT neoadyuvante<sup>3,4</sup> que conseguían un 50% de conservación laríngea, prefiriéndose en la actualidad la primera opción. En cualquier caso, es conveniente una valoración de la respuesta a mitad de tratamiento (45-50 Gy) y si ésta es menor al 50% proceder al tratamiento quirúrgico. El ensayo recientemente publicado<sup>5</sup> de RT + QT concomitante más cetuximab abre nuevas vías de tratamiento.

**Tabla I. Resumen de las indicaciones de tratamiento en tumores de hipofaringe**

### Estadios I y II:

1. RT exclusiva en T1 o T2 pequeños.
2. Cirugía +/- RT.
3. Conservación de órgano: QT neoadyuvante o radioquimioterapia concomitante. Si existe una respuesta mayor del 50% se continuará con RT. Si no hay respuesta se realizará cirugía.

### Estadios III y IV:

#### Resecables:

1. Cirugía + RT postoperatoria +/- QT.
2. QT neoadyuvante o radioquimioterapia concomitante con cirugía de rescate.

#### No resecables:

1. Radioquimioterapia concomitante (fraccionamientos alterados).
2. Ensayos clínicos.

#### Indicaciones generales de radioterapia postoperatoria:

1. Borde quirúrgico positivo o próximo (menos de 5mm).
2. T3 y T4 con gran invasión local.
3. Lesiones poco diferenciadas o indiferenciadas.
4. Invasión perineural, vascular o linfática.
5. Afectación ósea, de piel o cartílago.
6. Afectación ganglionar en más de 4, uno mayor de 1,5 cm o ganglios en diversos niveles.
7. Extensión capsular ganglionar, ya sea infiltración o rotura de la misma.
8. Infiltración extracapsular de partes blandas.
9. Alto riesgo de afectación ganglionar sin disección de cuello.



## RECUERDO ANATÓMICO Y DRENAJE LINFÁTICO

La hipofaringe asienta detrás de la laringe, desde el hueso hioides hasta la entrada del esófago. Comprende tres localizaciones tumorales: seno piriforme, donde asientan la mayoría de los tumores, el área poscricoidea y la pared faríngea posterior. Su extensión anatómica la describimos a continuación:

- Unión faringoesofágica (área poscricoidea): se extiende desde el nivel de los cartílagos aritenoides y los pliegues conectores hasta el borde inferior del cartílago cricoides.
- Seno piriforme: se extiende desde el pliegue faringoepiglótico hasta el extremo superior del esófago, limitado lateralmente por el cartílago tiroideo y medialmente por la superficie del pliegue aritenoepiglótico y los cartílagos aritenoides y cricoides.
- Pared faríngea posterior: desde el nivel del piso de la vallécula al nivel de las articulaciones cricoaritenoides.

La extensión local submucosa del tumor de pared faríngea caudal y medialmente, está facilitada por la falta de barreras. El cáncer de hipofaringe tiene capacidad de extensión submucosa así como de dar lesiones a distancia, lo que se conoce como *skip lesions*. Estas lesiones no son objetivadas microscópicamente y llevan a diagnos-

ticar al tumor por debajo de su estadio real, planteándose resecciones quirúrgicas inadecuadas.<sup>6</sup> No existen barreras eficaces para prevenir la diseminación del carcinoma de hipofaringe en los tejidos blandos del cuello. La separación en sublocalizaciones es aparente, pues la continuidad de un tumor que asienta en cualquier parte de ella se extiende no solamente dentro de estos límites, sino que invade rápidamente elementos vecinos como la laringe, la faringe y el esófago cervical.

Asimismo el drenaje linfático es extenso (70% al diagnóstico), siendo áreas de alto riesgo la cadena yugular (niveles ganglionares I y II) y los ganglios retrofaríngeos. La afectación de estos últimos puede ocurrir incluso en ausencia de afectación clínica de los ganglios yugulares.

La frecuencia de afectación ganglionar, así como su distribución depende en gran parte de la localización del tumor primario. Los ganglios paratraqueales y tiroideos se afectan con más frecuencia en tumores del seno piriforme y región poscricoidea. Los retrofaríngeos en los tumores del seno piriforme y pared faríngea posterior.

La incidencia de metástasis ganglionares cervicales parece depender tam-

bién del tamaño del tumor primario, desde un 44% para los T1 hasta un 70% para los T4.

La incidencia de ganglios patológicamente afectados en tumores de hipofaringe varía en vaciamiento profiláctico de 12% en nivel II y 12% en nivel III frente a cuando el vaciamiento se realiza terapéuticamente en el que el porcentaje de afectación es del 10% nivel I, 75% nivel II, 72% nivel III, 45% nivel IV y 11% nivel V.<sup>7</sup> (Ver tabla II)

Los ganglios contralaterales pueden estar invadidos en los tumores de la línea media o para aquellos de drenaje bilateral como son los tumores de la pared faríngea. La invasión del nivel V es bastante rara, siendo del orden de un 15% para la hipofaringe. Los ganglios retrofaríngeos (prevertebrales, ganglio de Rouvière) pueden afectarse con más frecuencia en los tumores de pared faríngea (9%-14%).<sup>8</sup> La incidencia de *skip metastases* en nivel III es del 12%.

**Tabla II. Afectación ganglionar en tumores de hipofaringe. (Datos tomados del artículo de Gregoire).<sup>9</sup>**

Localización	Pacientes con N+ (%)	Distribución de N+ por nivel Porcentaje de pacientes N+					
		I	II	III	IV	V	Otros
Hipofaringe (n=847)	70	42/3	79/8	18/3	5/1	1/0	1.4/0.3
		13/2	81/24	23/5	9/2.5	13/3	2/1
		2/0	80/13	51/4	20/3	24/2	3/1
		2/0	71/21	48/10	18/7	15/4	2/0
		9/5	71/56	36/32	22/15	32/26	15/10

## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO

### 1. DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES EN LA TAC

En los tumores de cabeza y cuello se delimitan, en general, dos volúmenes (CTV1 y CTV2), a los que daremos un margen de seguridad para crear el PTV.

a. El **CTV1** incluye la enfermedad macroscópica visible (GTV= tumor

y GTVg= adenopatías palpables y visualizadas en la TAC) o el lecho tumoral posquirúrgico más un margen no uniforme de 10-15 mm para la extensión microscópica y las regiones que puedan tener enferme-



dad subclínica, incluidos los niveles ganglionares potenciales.

Al presentar los tumores de hipofaringe extensión submucosa longitudinal así como las *skip lesions* de forma común, se recomienda que el CTV incluya desde nasofaringe hasta 2 cm por debajo del cartílago cricoides. El muro faríngeo posterior y la hemilaringe homolateral son incluidos en tumores del seno piriforme y del muro faríngeo lateral. El lóbulo tiroideo se incluye en casos de seno piriforme que se extienden lateralmente.<sup>9</sup>

El CTV 1 incluirá los niveles II, III, IV y retrofaríngeos. Se incluirá el nivel V si existe afectación ganglionar múltiple.

En este volumen la dosis prescrita suele ser de 50-54 Gy. La dosis de radioterapia postoperatoria será entre 50-64 Gy, dependiendo del estado de los márgenes, afectación extracapsular, etc. En estados postoperatorios, se necesita en ocasiones distinguir dentro del CTV volúmenes tratados con distintos niveles de dosis, como 50 Gy para la enfermedad subclínica estándar y 60-64 Gy para zonas de mayor riesgo como el lecho tumoral o áreas con extensión extracapsular.

b. El **CTV2** incluye el GTVt, GTVg y cualquier otra extensión tumoral,

según imagen radiológica, exploración física y hallazgos operatorios. A este volumen se le prescribe la dosis total de 70-74 Gy.

Se debe buscar en las imágenes de la TAC signos de infiltración de tejidos blandos y destrucción ósea. La desaparición de la grasa periganglionar indica rotura capsular de la adenopatía. La infiltración perineural se aprecia mejor con la RMN. Algunos equipos de planificación y de simulación virtual pueden realizar fusión de imágenes (RMN con TAC o la TAC de diagnóstico con TAC de planificación), lo que facilita la labor de definir este volumen.

En pacientes intervenidos, en los que ha quedado residuo tumoral, ese residuo constituirá el CTV 2. Debido a los cambios posquirúrgicos esa imagen suele ser más difícil de localizar, y tendremos que ayudarnos por la TAC de diagnóstico y por referencias anatómicas de la TAC de planificación. En casos seleccionados la PET puede diferenciar entre fibrosis postoperatoria y residuo tumoral.

c. El volumen blanco planificado, **PTV** es un concepto geométrico y comprende el CTV más un margen por un movimiento de los órganos y del paciente y por imprecisiones técnicas y que suele ser de 5-10 mm.



Según el protocolo H-0022 de la RTOG, la prescripción de dosis se hará en la curva de isodosis que englobe al menos el 95% del PTV. No más del 20% del PTV debe recibir

>110% de la dosis prescrita. No más del 1% del PTV debe recibir <93% de la dosis prescrita. No más del 1% o de 1cc de tejido fuera del PTV debe recibir >110% de la dosis prescrita.

## 2. DEFINICIÓN DE LOS TERRITORIOS GANGLIONARES PARA LA IRRADIACIÓN ELECTIVA DEL CUELLO

---

En los tumores del seno piriforme y pared faríngea los niveles ganglionares que deben ser incluidos en el CTV serían del II al IV más los ganglios retrofaríngeos bilaterales. Incluir el nivel VI si existe afectación apical del seno piriforme, estadios avanzados o afectación de otros niveles ganglionares.

Para los tumores del área poscricoides se incluirán los mismos niveles que para los tumores del seno piriforme incluyendo el nivel VI en todos los casos.

Se pueden dar unas guías generales para la selección de volúmenes blanco cervicales (CTV) dependiendo de la localización tumoral primaria y de la afectación ganglionar clínica que se esquematiza en la tabla III (modificada de Grégoire).<sup>10</sup>

Respecto a los pacientes que presentan un único ganglio homolateral grande (N2a o N3) el volumen de irradiación cervical vendría determinado por la extensión ganglionar en estructuras

adyacentes, como músculos paraespinales, glándula parótida, grandes vasos, etc. Para los pacientes con ganglios bilaterales o contralaterales (N2c), se puede considerar cada lado del cuello por separado.

Las indicaciones para la irradiación del cuello contralateral no están tan claras y se basan más en el juicio clínico que en una evidencia científica. Los tumores de línea media o con extensión a zonas de drenaje bilateral se beneficiarán de irradiación bilateral cervical, mientras que en tumores bien lateralizados, se podría obviar la irradiación bilateral.

También se ha sugerido que el riesgo de metástasis contralaterales aumenta con el grado de invasión ganglionar ipsilateral.<sup>11</sup> La única recomendación que se puede hacer sobre la irradiación contralateral es que la selección de los niveles a incluir debe seguir las mismas reglas que para la irradiación ipsilateral.

**Tabla III. Áreas ganglionares que se deben incluir como CTV en tumores de hipofaringe.<sup>9</sup>**

Tumor primario	N0 - N1	N2b
	Niveles ganglionares a irradiar	
Hipofaringe	II, III y IV ( + VI si extensión esofágica)	I, II, III, IV, V y retrofaringeos ( + VI si extensión esofágica)

En las figuras 1 a 5 mostramos un ejemplo de delimitación de volúmenes de un cáncer de hipofaringe a distintos niveles del tumor primario y áreas ganglionares.

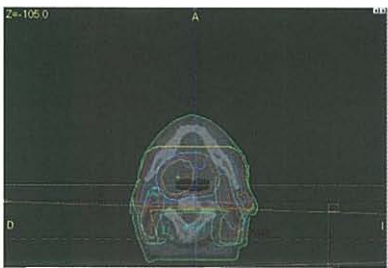


Figura 1



Figura 2

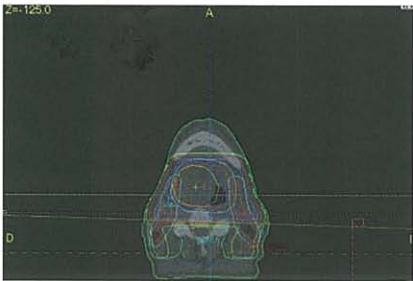


Figura 3

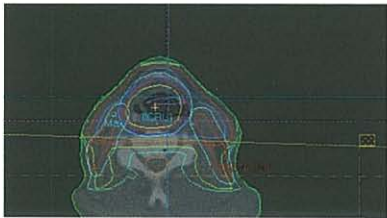


Figura 4

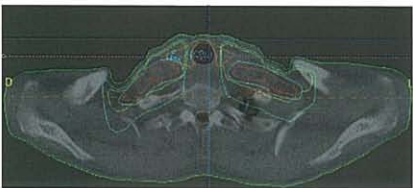


Figura 5

*Figuras 1 a 5: Delimitación de volúmenes del tumor primario y áreas ganglionares de un tumor de hipofaringe T4N0M0, a distintos niveles cervicales y reconstrucción sagital 3D.*

### 3. DOSIS

- Tumores T1: 50 Gy al volumen inicial y dosis de 70 Gy al tumor y ganglios afectados, si es el caso.
- Tumores T2: se recomienda sobreimpresión concomitante o esquema hiperfraccionado. En el esquema de sobreimpresión concomitante se administra 54 Gy en 30 fracciones de 1.8 Gy al volumen primario y 15-18 Gy en fracciones de 1.5 Gy administrado como una segunda fracción diaria durante las 2-2,5 semanas últimas de tratamiento. La dosis límite en la médula es de 45 Gy. En el hiperfraccionamiento se administra 55,2 Gy en 46 fracciones al volumen inicial, seguido por 21,6 a 24 Gy en 18-20 fracciones (1,2 Gy dos veces al día con intervalo de 6-8 horas). La dosis límite en la médula espinal es de 44,4 a 45,6 Gy. La dosis preventiva en los ganglios cervicales posteriores se eleva hasta 55 Gy mediante sobreimpresión con fracciones de 2 Gy.
- Tumores T3: se administra 3 ciclos de cisplatino concurrente con la RT, ésta se administra con fraccionamiento convencional hasta 50 Gy en el volumen inicial y 70 Gy en el volumen de sobreimpresión. La dosis en médula se limita a 45 Gy.
- La dosis en ganglios afectados dependerá del tamaño ganglionar, llegando al menos a 70 Gy en fraccionamiento convencional, 72 Gy en el sobreimpresión concomitante y 74,4 a 79,2 Gy en el esquema hiperfraccionado.

## ÓRGANOS DE RIESGO

Consultar capítulo correspondiente, de este mismo manual, respecto a la definición de órganos de riesgo, dosis de tolerancia y dosis de referencia de DBE.<sup>12</sup>

Según la extensión clínica del tumor deberemos considerar o no como órganos de riesgo el tronco

cerebral, el tallo hipotálamo-hipofisario, nervio óptico, quiasma e incluso retina y cristalino. Por otro lado, siempre hay que considerar de riesgo las estructuras anatómicas adyacentes como son la mandíbula, glándulas salivares (parótida, submaxilares), laringe, esófago y médula espinal.



## CONCLUSIONES

### Resumen de la delimitación de los volúmenes en tumores de hipofaringe.<sup>9</sup>

**GTVt:** Tumor primario macroscópico.

**GTVg:** Adenopatías metastásicas.

**CTV1:** Tumor macroscópico + 10-15 mm o lecho tumoral posquirúrgico + niveles II, III y IV homolateral. Incluir nivel VI si existe extensión esofágica del tumor y ganglios retrofaringeos y espinales si afectación ganglionar múltiple. Irradiación ganglionar contralateral a partir de N2.

**CTV2:** Tumor macroscópico y adenopatías + margen de 1 cm.

**PTV:** CTV + margen de 5-10 mm (según localizaciones).

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> BOURHIS J, PIGNON JP, DOMENGE C, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma, on behalf of the MACH-NC collaborative group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 16: 1486.
- <sup>2</sup> PIGNON JP, BORHIS J, DOMENGE C, et al. The MACHnc Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of update individual data. *Lancet* 2000; 335: 949-955.
- <sup>3</sup> Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685- 1690.
- <sup>4</sup> LEFEBVRE JL, CHEVALIER D, LUBOINSKI B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a EORTC phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899.
- <sup>5</sup> A. BONNER, M.D, PAUL M. HARARI, M.D., JORDI GIRALT, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *James N Engl J Med* 2006;354:567-78.
- <sup>6</sup> HO CM, WING FN, LAM KH, et al. Submucosal tumor extension in hypopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1997; 123: 959-66.
- <sup>7</sup> GREGOIRE V, COCHE E, COSNARD G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal and intensity-modulated radiation therapy. pp: 69-90. In *Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy. A clinical guide to cancer treatment*. Gregoire V, Scalliet P, Ang KK editors. Springer-Verlag. 2004.
- <sup>8</sup> Hypopharynx. pp: 136-147. In *Radiotherapy for head and neck cancers. Indications and techniques*. Edit. Ang K K, Garden A S. 3rd ed. 2006. Lippincott Williams and Wilkins.
- <sup>9</sup> EISBRUCH A, FOOTE RL, O'SULLIVAN B, et al. Intensity-Modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Seminars in Radiation Oncology* 2002;12(3):238-249.
- <sup>10</sup> GREGOIRE V, COCHE E, COSNARD G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56:135-150.
- <sup>11</sup> MARKS JE, DEVINENI VR, HARVEY J, et al. The risk of contralateral lymphatic metastases for cancer of the larynx and pharynx. *Am J Otolaryngol* 1992;13:34-39.
- <sup>12</sup> Tratamiento radioterápico: aspectos generales. I. Herruzo, R. Delgado, A. Wals, J. Conteras. Pp: 171-190, en "Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neuro-oncologico". Editores: M.A. ARRAEZ, I. HERRUZO, T. ACHA, M. BENAVIDES . Editorial Nova Sidonia. Año 2003.



# **CARCINOMA LARÍNGEO**

---

ÁLVAREZ GONZÁLEZ, A., LOZANO BARRIUSO, M.A. Y ALBURQUERQUE CARBUCCIA, H.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

---





## INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de laringe en España en el período comprendido entre 1997-2000 es de 4.557 nuevos casos/año, con una tasa de 17,31 por

cada 100.000 habitantes, por encima de la media europea (10,79), y una supervivencia global a los 5 años de 67% (64-69), similar al resto de los países.<sup>1</sup>

## RECUERDO ANATÓMICO Y DRENAJE LINFÁTICO

La laringe es un órgano situado en la región cervical anterior cubierta por piel y tejido celular subcutáneo. Se relaciona hacia arriba con el hioides, la musculatura de la cavidad oral y la base de la lengua. Hacia abajo se continúa con la tráquea. Lateralmente se sitúan los senos piriformes y en la parte más inferior y anterior la glándula tiroidea. Posteriormente se relaciona con la pared posterior de la hipofaringe, musculatura prevertebral y columna cervical.

La laringe se divide clínicamente en tres regiones anatómicas: la **supraglotis** que incluye la epiglotis, cuerdas vocales falsas o bandas ventriculares, ventrículos, repliegues aritenopiglóticos y aritenoides. La **glotis** incluye las cuerdas vocales verdaderas y las comisuras anterior y posterior. La **subglotis** empieza 1 cm por debajo de las cuerdas vocales verdaderas y se extiende hasta el borde inferior del cartilago cricoides o el primer anillo traqueal. (Fig. 1)

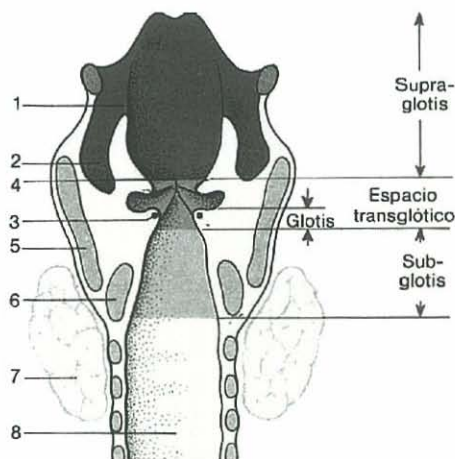


Figura 1. Regiones laringeas. 1: repliegue aritenopiglótico; 2: seno piriforme (hipofaringe); 3: ligamento vocal; 4: comisura anterior; 5: cartilago tiroideo; 6: cartilago cricoides; 7: glándula tiroidea; 8: tráquea.

Imagen obtenida del libro "Otorrinolaringología Manual Ilustrado". Walter Becker. 1986. Edición Española. Ediciones Doyma S.A. ISBN 84-7592-087-X.

1. PATRONES DE EXTENSIÓN LOCAL

---

a. Supraglotis

---

Los tumores suelen localizarse en la epiglotis. La mayoría son indiferenciados con tendencia a la extensión precoz al resto de estructuras de la supraglotis,

espacio preepiglótico, base de la lengua, pared faríngea lateral y seno piriforme. La afectación de la glotis y subglotis suele ser un fenómeno tardío.

b. Glotis

---

Suelen ser tumores bien diferenciados y localizados en los 2/3 anteriores de las cuerdas vocales. Raramente afectan a ambas cuerdas salvo que exista afectación de la comisura anterior. Pueden afectar a la subglotis de forma precoz, sin embargo la infiltración de las cuerdas

falsas, la comisura posterior o las estructuras extralaringeas (espacio paraglótico, glándula tiroidea, etc.) sólo ocurre en lesiones localmente avanzadas. La afectación de la comisura anterior puede implicar: bilateralidad, infiltración del cartílago tiroideos o extensión subglótica.

c. Subglotis

---

Son muy poco frecuentes, constituyendo el 1-3% de todos los tumores laríngeos. Suelen ser tumores indiferenciados que se presentan en estadios avanzados afectando toda la circunferencia

pudiendo atravesar las membranas cricotiroides y cricotraqueales, afectar la tráquea y el nervio recurrente. Es muy común encontrar fijación parcial o completa de una o ambas cuerdas vocales.

2. PATRONES DE DISEMINACIÓN GANGLIONAR

---

El diferente origen embrionario de la región supraglótica explica su diferente drenaje ganglionar. A nivel de la glotis existe una barrera entre la circulación linfática craneal y caudal (Fig. 2). Asimismo, anatómicamente la mitad izquierda laríngea es independiente de la mitad derecha.

En la tabla 1 podemos ver la incidencia ganglionar para tumores laríngeos tras un vaciamiento profiláctico y terapéutico.<sup>2</sup> Las diferencias observadas entre las cifras se deben al mayor número de tumores avanzados en las series quirúrgicas de tumores glóticos.

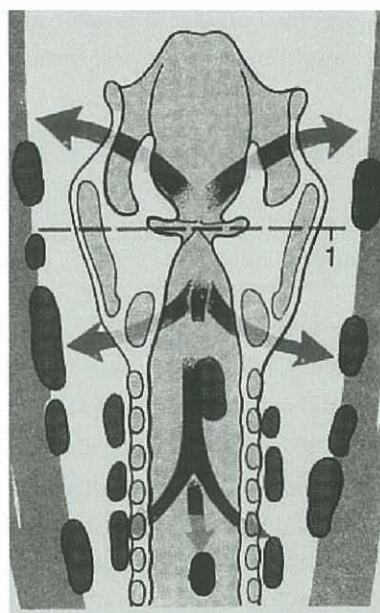
**Tabla 1. Distribución de metástasis ganglionares en tumores laríngeos.**

Distribución de metástasis ganglionares en tumores laríngeos (%)										
	Vaciamiento profiláctico en N0					Vaciamiento terapéutico en N+				
	IB	II	III	IV	V	I	II	III	IV	VI
Supraglotis	6	18	18	9	2	6	62	55	32	5
Glotis	0	21	29	7	7	9	42	71	24	2

Datos obtenidos de la publicación de Gregoire y col.<sup>2</sup>

Figura 2: Barrera anatómica a nivel de la glotis (1) que separa el drenaje de la supraglotis y subglotis.

Imagen obtenida del libro "Otorrinolaringología Manual Ilustrado". Walter Becker. 1986. Edición Española. Ediciones Doyma S.A. ISBN 84-7592-087-X.



## a. Supraglotis

La rica red linfática de la supraglotis explica su elevada incidencia de adenopatías al diagnóstico (55%), frecuentemente bilaterales (16%) incluso en tumores de pequeño tamaño. Si existen adenopatías homolaterales mayores de 2 cm el riesgo de afectación contralateral se incrementa a un 40%. Su primer escalón ganglio-

nar son los ganglios yugulares superiores (nivel II), seguido de los yugulares medios e inferiores. La extensión a la base de la lengua, seno piriforme o vallécula, incrementa el riesgo ganglionar. La incidencia de adenopatías según la extensión local es de 63% en T1, 70% en T2, 79% en T3 y 73% en T4.<sup>3</sup>



### b. Glotis

---

La glotis es muy pobre en linfáticos por lo que la afectación ganglionar es prácticamente nula excepto cuando afectan a la comisura. El riesgo de

afectación ganglionar es del 0% en T1, 1,7% en T2 incrementándose al 20% en T3 y 30% en T4.<sup>4</sup>

### c. Subglotis

---

La subglotis drena bilateralmente a ganglios yugulares medios e inferiores y no debemos olvidar la posible afectación ganglionar pretraqueal y paratra-

queal, yugulares inferiores y ocasionalmente a los ganglios del mediastino superior. La afectación ganglionar al diagnóstico es del 20-30%.

## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO

### 1. RADIOTERAPIA RADICAL LARÍNGEA (excepto en T1-T2N0 de glotis)

---

En estadios iniciales, la RT obtiene los mismos resultados que la cirugía. En estadios avanzados la QT-RT concomitante se ha convertido en el tratamiento estándar desde la publicación del estudio de Forastiere (RTOG 91-11) con prescripción de dosis sobre el tumor primario y ganglios macroscópicos de 70 Gy en 35 fracciones, irradiando las cadenas N0 con una dosis mínima de 50 Gy.<sup>5</sup> En pacientes con contraindicaciones para la quimioterapia,

el hiperfraccionamiento puro (81,6 Gy, 1.2 Gy/fracción, 2 fracciones/día) o el fraccionamiento con sobreimpresión concomitante (72 Gy a 1.8 Gy/fracción + segunda fracción en las últimas 12 sesiones con campo de sobreimpresión a 1.5 Gy/fracción), permiten un mejor control local sin incrementar la toxicidad tardía.<sup>6</sup>

Independientemente del esquema de tratamiento que utilicemos la definición de volúmenes es similar para todos ellos.

#### a. Definición del volumen tumoral macroscópico (GTV)

---

El GTV incluirá el tumor macroscópico más las adenopatías macroscópicas afectas. Se deben definir tantos GTV como volúmenes tumorales macroscópicos estén des-

critos en las pruebas de imagen. Por ejemplo: **GTV-1** = tumor laríngeo, **GTV-2** = adenopatía nivel II derecha, **GTV-3** = adenopatía nivel III derecha, etc.

Para definir el GTV utilizaremos todos los datos que dispongamos respecto a la descripción del tumor: laringoscopia, TAC, RMN y PET.

Existen grandes diferencias en los GTV definidos por TAC, RMN, o TAC-PET, la mayoría debidas a las dificultades en la interpretación de zonas con edema. Siempre que sea posible debemos complementar la información de la TAC con las imágenes de RMN, aunque hay autores que sugieren que una TAC con contraste IV aporta la misma información que la RMN si el oncólogo radioterápico está debidamente entrenado para su interpretación, por lo que sugieren que ésta última no es necesaria de forma rutinaria en la estadificación diagnóstica de tumores laringofaríngeos.<sup>7</sup>

Aunque la PET aporta menos detalles anatómicos, es la técnica más eficaz para la delimitación del tumor.<sup>8</sup> Su limitación es la dificultad que puede existir en la interpretación de las imá-

genes por el incremento del metabolismo de la fluorodeoxiglucosa (FDG) en las amígdalas, base de la lengua, músculos de masticación, glándula tiroidea y glándulas parotídeas.<sup>9,10</sup>

Cuando existen dudas con las pruebas diagnósticas convencionales sobre la afectación de la subglotis o del seno piriforme, algunos autores recomiendan realizar una laringografía mediante una TAC helicoidal con diferentes maniobras respiratorias mantenidas durante 10-12 segundos (respiración normal, fonación, maniobras de Valsalva). La respiración normal es la que aporta más información sobre la afectación de la subglotis. Durante la fonación se produce la aproximación de las cuerdas vocales y se expande el seno piriforme. Con la maniobra de Valsalva ("hinchando los carrillos") se expande el aire en la supraglotis e impide la deglución durante la realización de la TAC permitiendo visualizar sin dificultad el seno piriforme.<sup>11</sup>

## **b. Definición del volumen blanco clínico (CTV)**

A continuación pasaremos a definir los volúmenes blanco clínicos (CTV) que deben incluir el tumor y todas las áreas de sospecha de enfermedad microscópica. Al igual que con los GTV se definirán tantos CTV como sean necesarios.

Para crear los CTV definiremos un

margen alrededor del tumor primitivo laríngeo para cubrir la extensión microscópica por continuidad, un margen alrededor de las adenopatías macroscópicas para cubrir la extensión extracapsular y definiremos los niveles ganglionares con riesgo de afectación microscópica.



### Margen alrededor del tumor laríngeo (fig. 3 y 4)

Bidault y col., en 2005 definieron de manera muy exhaustiva los CTV para los tumores laríngeos teniendo en cuenta su origen y patrón de diseminación local:<sup>12</sup>

- **CTV borde libre de epiglotis:** vallécula y la base de la lengua + repliegues aritenoepigloticos y pared faríngea lateral + epiglotis y espacio preepiglótico.
- **CTV repliegues aritenoepigloticos (muro faringe-laríngeo):** epiglotis + bandas ventriculares + pared faríngea lateral (hipo y orofaringe).
- **CTV tumores de epiglotis infra-hioidea:** epiglotis + bandas ventriculares + repliegues aritenoepigloticos + mucosa que rodea las aritenoides + espacio preepiglótico + espacio paraglótico. (la glotis sólo se afecta en tumores avanzados)
- **CTV tumores del ventrículo:** bandas ventriculares y epiglotis (de aquí al espacio preepiglótico) + glotis y espa-

cio paraglótico + cartílago tiroides + membrana cricotiroidea (saliendo hacia la musculatura prelaríngea en el 25% de los casos).

- **CTV tumores de glotis: Cuerda vocal:** subglotis + membrana cricotiroidea (36%) pasando a la musculatura prelaríngea (22%) y glándula tiroides (6%) + comisura anterior (81%) + cartílagos aritenoides. El cartílago cricoides sólo se afecta en 1%. La laringe supraglótica sólo se afecta en tumores avanzados. **Comisura anterior:** cartílago tiroides + membrana cricotiroidea pasando a musculatura prelaríngea + subglotis. Excepcionalmente pueden afectar el espacio preepiglótico a través del ligamento tiroepiglótico.
- **CTV tumores de subglotis:** tráquea (por extensión submucosa) + cartílago cricoides + membrana cricotiroidea pasando a musculatura prelaríngea. Es muy raro que se extiendan en dirección craneal.

### Margen alrededor de las adenopatías macroscópicas para cubrir la extensión extracapsular

La extensión extracapsular (EEC) ocurre en un 20-40% de los ganglios menores de 1 cm y en un 75% de los ganglios mayores de 3 cm. En las piezas de anatomía patológica la EEC es menor de 5 mm en el 96% de los ganglios (rango 0,4-9 mm).

No existe consenso sobre el margen que debemos dejar alrededor de una ade-

nopatía macroscópica para cubrir la EEC variando de 0,5-2 cm entre las diferentes instituciones. En general, se recomienda dejar 1 cm en pacientes con adenopatías  $\leq 3$  cm (N1) sin signos de infiltración de la musculatura adyacente y del orden de 1,5-2 cm incluyendo la musculatura adyacente, en el resto de adenopatías (pendiente de alcanzar un consenso).<sup>13,14</sup>



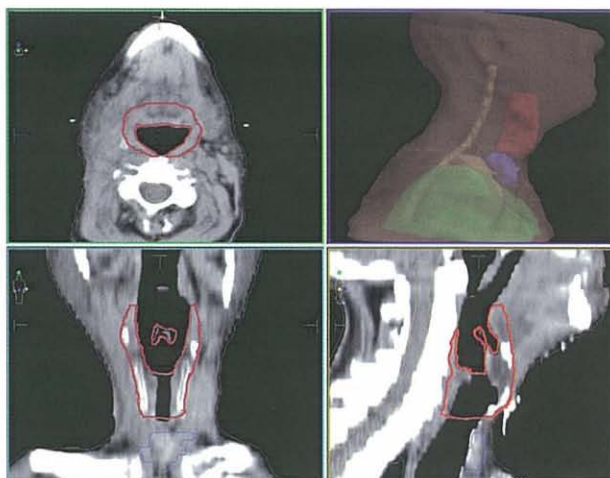


Figura 3. Corte transversal a nivel de la vallécula en el que se visualiza (en rojo) el CTV para un tumor laríngeo originado en los repliegues faringoepiglóticos. En azul representada la glándula tiroides y en amarillo la médula espinal.

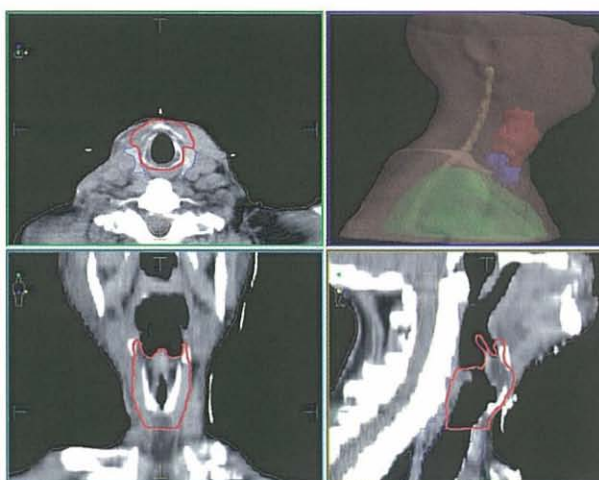


Figura 4: Corte transversal a nivel de la unión del cartilago tiroides y cricoides en el que se visualiza (en rojo) el CTV de un tumor laríngeo originado en el ventrículo. En azul representada la glándula tiroides y en amarillo la médula espinal.

### Niveles ganglionares con riesgo de afectación microscópica

Existen unas recomendaciones de irradiación ganglionar publicadas por Gregoire y col.,<sup>2</sup> en el 2000 para estadios N0-1 y N2b3. No existen claras

indicaciones para estadios N2a y N3. Una propuesta para los N2c es extrapolar cada región cervical derecha e izquierda de forma individual.

En los tumores laríngeos con afectación ganglionar N0-1 se tratarán los niveles II, III, IV. Se incluirá el nivel VI para tumores transglóticos y subglóticos. En los estadios N2-3 se incluirán los niveles II, III, IV, V y VI. En los tumores con extensión a la hipofaringe los niveles ganglionares son los mismos que para los laríngeos puros. No se incluirán los ganglios retrofaríngeos salvo que el tumor se extienda a la pared lateral faríngea. Sólo se incluirá

el nivel I si la extensión tumoral llega a alcanzar la cavidad oral (algo excepcional). (Tabla 2)

Para la delimitación de los volúmenes ganglionares se deben seguir las recomendaciones del consenso del 2003 para estadios N0-1.<sup>15</sup> Se están empezando a publicar nuevas guías terapéuticas para el resto de estadios ganglionares (>N2a),<sup>16</sup> recogidas en el capítulo de drenaje linfático.

### c. Definición del volumen blanco de planificación (PTV)

Una vez definidos los CTV debemos dar un margen para crear el **PTV** que tenga en cuenta los movimientos internos del órgano (internal target volume, ITV) y los errores que se pueden cometer durante el posicionamiento diario (setup margin, SM). Además el PTV debería tener en cuenta las incertidumbres del propio proceso de delimitación de los volúmenes.

La magnitud del margen de seguridad que se requiere para generar el PTV debe estar basada en la experiencia y la infraestructura de cada centro.

#### Margen interno (ITV)

En el caso de la laringe el movimiento interno del órgano no constituye un problema, puesto que sólo ocurre durante la deglución que es un acto de breves segundos sin repercusión en el tratamiento. A lo sumo sería suficiente recomendar al paciente que “procure

tragar saliva lo menos posible durante la sesión de radioterapia”. En un estudio llevado a cabo por Van Aselen en 10 pacientes con carcinomas laríngeos, la deglución suponía un 0,45% del tiempo total de irradiación, con un máximo de 1,5% y dada su falta de repercusión en el tratamiento, desaconsejan dejar un margen especial.<sup>17</sup>

Un caso especial son los **tumores localizados en la epiglotis** puesto que frecuentemente se han observado movimientos de la parte más craneal de la epiglotis de 0,5 a 11,5 mm, recomendándose un margen de **3-3,5 mm** alrededor del CTV en tumores de esta localización para obtener una dosis adecuada durante el 95% de la irradiación.<sup>18</sup>

Otra posible causa de movimientos laríngeos ocurriría durante los accesos de tos que pueden resolverse parando temporalmente el tratamiento hasta que

ceda el cuadro o pautando antitúgenos en el caso de que lo precise el paciente.

### Margen de posicionamiento (SM)

La utilización de métodos rígidos de inmovilización como las máscaras termoplásticas ha permitido reducir sustancialmente el error que se comete con el posicionamiento diario a **2-5 mm**. También se aconseja asociar inmovilizadores de los hombros para favorecer la reproducibilidad del tratamiento.<sup>18</sup> Si

quisiéramos reducir estos márgenes deberíamos utilizar otros métodos de inmovilización más sofisticados como sistemas ópticos.

Lo más importante es reducir al mínimo el error sistemático (más que el aleatorio) y esto se puede conseguir realizando correcciones después de las primeras sesiones de tratamiento mediante la imagen portal que permite minimizar este error hasta 1 mm.<sup>20</sup>

## d. Incertidumbres en la delimitación de los volúmenes

A las incertidumbres a la hora de delimitar los volúmenes, derivadas del propio método diagnóstico, se debe sumar la falta de recomendaciones que implican una variabilidad tanto para el

propio oncólogo radioterápico (variabilidad intraobservador), como para los diferentes especialistas (variabilidad interobservadores), o instituciones (variabilidad interinstitucional).<sup>21</sup>

## e. PRV

En los tumores laríngeos sólo tendría sentido definir el PRV para la médula espinal. Mc Kenzie define que deberíamos dejar 4,6 mm alrededor de

la médula para generar el PRV.<sup>22</sup> De forma práctica esto se consigue pintando el canal medular completo.

## 2. RADIOTERAPIA RADICAL LARÍNGEA EN T1-T2N0 DE GLOTIS

En estos tumores se definirá como **GTV** el tumor macroscópico. No es necesaria la irradiación de las áreas ganglionares y se recomienda incluir a dosis radicales un **CTV** que se extienda desde la parte superior del cartílago tiroideo hasta la parte inferior del cartílago cricoides (fig. 5). La dosis que se debe administrar a este volumen es de 60-70 a 2 Gy/fracción, 56, 25-63 Gy a 2.25 Gy/fracción y del orden de 72-74,4 con hiperfraccionamiento a 1.2 Gy/frac-

ción. No se debe usar fraccionamiento convencional a 1.8 Gy/día puesto que empeora el control local.<sup>23,24</sup>

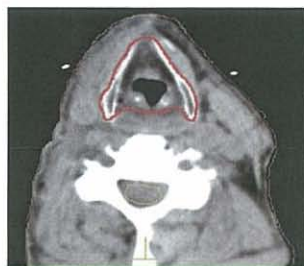


Figura 5: CTV en un tumor de glotis (rojo).



### 3. RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA LARÍNGEA

En general las **indicaciones** de radioterapia postoperatoria laríngea son tras una cirugía inadecuada (bordes infiltrados o muy cercanos), tumores localmente avanzados (pT3-4), extensión subglótica  $\geq 1$  cm, múltiples ganglios afectos, la presencia de rotura capsular o haber requerido una traqueotomía de urgencia.

La **dosis** de radioterapia postoperatoria recomendada por Peters y col. en 1993 consiste en una dosis mínima de 57,6 Gy a 1.8 Gy/fracción a todo el lecho quirúrgico con sobreimpresión hasta 63 Gy en las áreas de riesgo, especialmente si existe rotura capsular.<sup>25</sup> En los estudios aleatorios actuales de quimiorradioterapia postoperatoria de Cooper y Bernier publica-

dos en 2004, se administra a un primer volumen que incluya el lecho tumoral y las áreas ganglionares una dosis total de 54 Gy en 27 fracciones y se sobreimpresiona las regiones de alto riesgo o con márgenes de resección inadecuados, hasta alcanzar una dosis total de 60-66 Gy, asociando 100 mg/m<sup>2</sup>/día de cisplatino cada 21 días. El límite de dosis para la médula espinal es de 45 Gy.<sup>26,27</sup> No están recomendados fraccionamientos acelerados postoperatorios.<sup>28</sup> La dosis tras una laringuectomía supraglótica con intervención adecuada debe ser de 55 Gy a 1.8 Gy/fracción para prevenir el edema laríngeo.<sup>4</sup>

#### Volúmenes de irradiación postoperatoria

En la irradiación postoperatoria sólo definiremos **GTV** en el caso de enfermedad residual tras la cirugía.

Se debe definir un **CTV1** de alto riesgo y otro **CTV2** de bajo riesgo para cubrir sólo las áreas con sospecha de enfermedad microscópica (irradiación profiláctica). En cada CTV se prescribirá una dosis diferente de irradiación según las recomendaciones previas.

El **CTV1 (alto riesgo)** debe incluir el lecho del tumor laríngeo, las partes blandas infiltradas y los niveles gan-

glionares afectos (pN+) con amplios márgenes. Se incluirá el traqueostoma en el caso de extensión subglótica. En el caso de extensión extracapsular con infiltración de la fascia de los músculos, probablemente deban incluirse éstos en su totalidad, por el riesgo de diseminación a través de las fibras musculares.<sup>16</sup>

Se definirá un **CTV2 (bajo riesgo)** que incluya los niveles ganglionares con riesgo de afectación microscópica. No existen indicaciones terapéuticas

consensuadas en este campo. Lo único publicado son recomendaciones de diferentes autores:

- Maillard y col. en 2005 recomiendan incluir los siguientes volúmenes ganglionares en pacientes N0<sup>29</sup>:

**Tumores supraglóticos T2-4N0** → II, III y IV bilaterales.

**Glóticos T3-4N0** → II, III, IV y VI homolaterales.

**Subglóticos N0** → II, III y IV homolateral + VI bilateral

- Chao y col. en 2002 recomiendan en tumores laríngeos en general (excluida la glotis) tratados con IMRT<sup>14</sup>:

**T1-2N0** → CTV2 incluiría II, III y IV bilaterales.

**T3-4N1-3 (excepto N2c)** → CTV 1 incluiría II, III y IV homolateral +

CTV 2 que incluiría II, III y IV contralateral.

**N2c** → CTV 1 incluiría II, III, IV y V bilaterales (no se definiría CTV2).

- Gregoire y col. en 2006 recomiendan en tumores de cabeza y cuello<sup>30</sup>:

**Si nivel II afecto (pN+)** → incluir el espacio retroestiloideo hasta la base del craneo.

**Si nivel IV o Vb afecto (pN+)** → incluir la fosa supraclavicular en el CTV.

**Si un nivel afecto** → incluir los niveles adyacentes.

Para el resto de volúmenes, ITV y PTV, se deberán seguir las mismas recomendaciones que para la radioterapia radical.

## HISTOGRAMAS DOSIS-VOLUMEN

Cómo órganos críticos en los tumores laríngeos debemos definir la médula espinal, la glándula tiroides y la parótida. Cuando se incluyan los gan-

glios retrofaríngeos añadiremos la articulación témporomandibular y el oído. Para la dosis de tolerancia ver capítulo correspondiente.

## CONCLUSIONES

- La definición del CTV en la irradiación radical de **tumores de glotis T1-2** se extiende desde la parte superior del cartílago tiroides hasta la parte inferior del cartílago cricoides sin incluir las áreas ganglionares.

CARCINOMA LARÍNGEO

- En el resto de tumores laríngeos la definición de volúmenes viene resumida en la tabla 2 y 3.

Tabla 2. Niveles ganglionares de irradiación en tumores laríngeos.

	Niveles ganglionares de irradiación	
	N0 y N1	N2b
Tumores localizados en laringe o con extensión a hipofaringe	II, III, IV (VI para transglóticos y subglóticos)	II, III, IV, V (VI para transglóticos y subglóticos)
Tumores laríngeos con extensión a orofaringe	II, III, IV, VI y retrofaríngeos	II, III, IV, V, VI y retrofaríngeos
Tumores laríngeos con extensión a orofaringe y cavidad oral	I, II, III, IV, VI y retrofaríngeos	I, II, III, IV, V, VI y retrofaríngeos

Tabla 3. Volúmenes de irradiación en radioterapia radical laríngea (excepto T1-2 de glotis).

Definición de volúmenes de irradiación y márgenes de seguridad en RT laríngea radical		
GTV		Tumor primario (GTV1) + Adenopatías macroscópicas (GTV2)
CTV	Margen tumor primario laríngeo	CTV1 = GTV1 + incluir regiones de riesgo definidas en el texto según localización
	Margen adenopatías macroscópicas	CTV2 = GTV2 + 0,5-2 cm (según institución) N1: 1 cm N2-3: 1,5-2 cm (pendiente de consenso)
	Niveles ganglionares microscópicos	CTV3: ver tabla 2
ITV		CTV+ 3-3,5 mm (sólo en epiglotis)
PTV		ITV+ 5 mm (SM)
PRV		Médula espinal + 4,6 mm (o canal medular)

- Para la radioterapia postoperatoria definiremos un CTV de alto riesgo (lechos tumorales con amplios márgenes) y otro de bajo riesgo que incluyan las áreas ganglionares subsidiarias de irradiación profiláctica.
- La magnitud del margen de seguridad que se requiere para generar el PTV se basará en la experiencia y la infraestructura de cada institución.



## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> BERRINO F, CAPOCACCIA R, COLEMAN MP, et al. Survival of Cancer Patients in Europe: EUROCORE-3 Study. *Annals of Oncology* 2003;14(5S):9-13.
- <sup>2</sup> GREGOIRE V, COCHE E, COSNARD G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-50.
- <sup>3</sup> LINDBERG RD. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446-1449.
- <sup>4</sup> CARLOS A. PEREZ AND LUTHER W. BRADY et al. Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th ed. USA : Lippincott Williams & Williams, 2004. pp 1094-1116.
- <sup>5</sup> FORASTIERE AA, GOEFFERT H, MAOR M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 2003;349:2091-2098.
- <sup>6</sup> FU KK, PAJAK TF, TROTTI A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16.
- <sup>7</sup> GEETS X, DAISNE JF, ARCANGELI S, et al. Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: Comparison between CT-scan and MRI. *Radiother Oncol* 2005; 77:25-31.
- <sup>8</sup> GEETS X, DAISNE JF, GREGOIRE V, et al. Role of 11-C-methionine positron emission tomography for the delineation of the tumor volume in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET and CT. *Radiother Oncol* 2004;71:267-273.
- <sup>9</sup> PAULINO AC, KOSHY M, HOWELL R, et al. Comparison of CT and FDG-PET defined Gross Tumor Volume in Intensity Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5):1385-1392.
- <sup>10</sup> GEETS X, DAISNE JF, TOMSEJ M, et al. Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies. *Radiother Oncol* 2006;22:1-7.
- <sup>11</sup> WANG SG, SEO CJ, CHON KM, et al. Clinical usefulness of 3-dimensional computed tomography laryngography in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Am J Otolaryngol* 2005;26: 314-323.
- <sup>12</sup> BIDAULT FJ, BOURHIS J, LUBOINSKI B. Établissement des volumes cibles anatomocliniques (Clinical TargetVolume) pour les cancers laryngés en fonction de la localisation de départ et des modalités d'extension Building Clinical Target Volume in laryngeal cancers using knowledge about modes of invasion of each location. *Cancer Radiothérapie* 2005;9:271-279.
- <sup>13</sup> APISARNTHANARAZ S, ELLIOTT DD, EL-NAGGAR AK, et al. Determining optimal clinical target volume margins in Head-and-Neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):678-683.
- <sup>14</sup> CHAO KS, WIPPOLD FJ, OZYIGIT G, et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug 1;53(5):1174-84.
- <sup>15</sup> GRÉGOIRE V, LEVENDAG P, ANG KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69: 227-236.
- <sup>16</sup> HAMLET S, EZZELL G, AREF A. Larynx motion associated with swallowing during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:467-470.
- <sup>17</sup> VAN ASSELEN B, RAAIJMAKERS CP, LAGENDIJK JJ, et al. Intrafraction motions of the larynx during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:384-390, 2003.

- 18 GILBEAU L, OCTAVE-PRIGNOT M, LONCOL T, et al. Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. *Radiother Oncol* 58:155-162, 2001.
- 19 HONG TS, TOMÉ WA, CHAPPELL RJ, et al. The impact of daily setup variations on Head-and-Neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(3):779-788.
- 20 DE BOER HC, VAN SORNSSEN DE KOSTE JR, CREUTZBERG CL, et al. Electronic portal image assisted reduction of systematic set-up errors in head and neck irradiation. *Radiother Oncol* 2001;61:299-308.
- 21 RASCH C, STEENBAKKERS R, VAN HERK M. Target Definition in Prostate, Head, and Neck. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:136-145.
- 22 MCKENZIE A, VAN HERK M, MIJNHEER B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol* 62:299-307, 2002.
- 23 YAMAZAKI H, NISHIYAMA K, TANAKA E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1;64(1):77-82.
- 24 TATEYA I, HIRANO S, KOJIMA H, et al. Hyperfractionated radiotherapy for T2 glottic cancer for preservation of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006 Feb;263(2):144-8.
- 25 PETERS LJ, GOEPFERT H, ANG KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Apr 30;26(1):3-11.
- 26 COOPER J, PAJAK TF, FORASTIERE A, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.
- 27 BERNIER J, DOMENGE C, OZSAHIN M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.
- 28 SANGUINETI G, RICHETTI A, BIGNARDI M, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 1;61(3):762-71.
- 29 MAILLARD S, JOVENIN N, CAUCHOIS A, et al. Radiothérapie postopératoire des cancers laryngés classés N0 Postoperative radiotherapy in N0 laryngeal cancer. *Cancer Radiothérapie* 2005;9:285-292.



# **CÁNCER DE CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES**

---

MUÑOZ GARCÍA, J.L. Y GONZÁLEZ FERREIRA, J.A.  
Hospital Infanta Cristina, Badajoz.

---





## INTRODUCCIÓN Y RECUERDO ANATÓMICO<sup>1,2</sup>

Los tumores de la cavidad nasal y senos paranasales son relativamente infrecuentes. Según los registros disponibles en nuestro país,<sup>3</sup> la incidencia se sitúa entre 0,3-1,85 casos por 100.000 habitantes en hombres y entre 0,07-0,53 casos por 100.000 habitantes en mujeres, incidencia que va aumentando en las últimas décadas aún de manera discreta y más acentuada en hombres que en mujeres. Suelen aparecer a edades medias-avanzadas, salvo los estioneuroblastomas, que también pueden hacerlo a edades más tempranas.

En la mayoría de publicaciones suelen agruparse, tanto por su baja incidencia como por el hecho de que, a menudo, suele ser difícil determinar el lugar exacto de origen, al estar afectadas conjuntamente varias de estas estructuras en los tumores avanzados.

El seno maxilar suele ser el que más comunmente se afecta, mientras que los senos frontales y esfenoidales muy rara vez son el origen de un tumor, hasta el punto que no suelen venir reflejados por los principales autores, por lo que tampoco nosotros los trataremos aquí.

### VESTÍBULO NASAL

---

Zona triangular situada frente al limen nasi (transición entre la piel y la membrana mucosa), situado entre las alas nasales lateralmente y el septum membranoso medialmente. Está cubierto de piel, por lo que la mayoría de los tumores de esta localización son de células escamosas. El drenaje linfático se produce fundamentalmente hacia los

ganglios ipsilaterales faciales (buccinator y mandibular) y submandibulares, pudiendo metastatizar a los ganglios contralaterales si el tumor sobrepasa la línea media. La incidencia de metástasis ganglionares al diagnóstico es del 5%, pudiéndose incrementar hasta el 15% si dichos niveles ganglionares no son tratados de forma electiva.

### CAVIDAD NASAL Y SENOS ETMOIDALES

---

La cavidad nasal está comprendida entre el limen nasi y las coanas, extendiéndose desde el paladar duro inferiormente hasta la base del cráneo superior-

mente, formando sus paredes laterales las paredes mediales de los senos maxilares. El tabique nasal divide la cavidad en dos fosas, cada una de las cuales pre-

## CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES

senta tres pliegues o cornetes, dispuestos en dirección craneocaudal, a través de los cuales se comunica con el resto de los senos paranasales y del conducto lacrimal.

Los senos etmoidales están compuestos por varias cavidades pequeñas o celdillas etmoidales, que se localizan por debajo de la fosa craneal anterior, entre la cavidad nasal y las órbitas, dre-

nando a los cornetes superior y medio de la cavidad nasal.

La diseminación linfática de los tumores originados en ésta localización es poco común, aunque puede extenderse a los ganglios retrofaríngeos y cervicales (2-5%). Como excepción en esta localización, los estesonuroblastomas presentan una afectación ganglionar al diagnóstico del 10-13%.

## SENOS MAXILARES

---

Los mayores de los senos paranasales, localizados en el maxilar y comprendidos entre la cavidad nasal medialmente, la órbita superiormente y los alveolares inferiormente. Se dividen en dos partes: la supraestructura y la infraestructura, por un plano teórico (la línea de Ohngren), definida por la unión del canto medio y el ángulo mandibular. Al igual que los demás senos, drenan en la cavidad nasal a través del meato medio.

Presentan un escaso drenaje linfático, siendo los ganglios subdigástricos y submandibulares ipsilaterales los que con mayor frecuencia pueden estar invadidos. No obstante, la incidencia de metástasis ganglionares al diagnóstico (<10%), varía en función del tipo histológico, siendo hasta un 17% en tumores epidermoides pobremente diferenciados y un 4% en otras histologías.

## VESTÍBULO NASAL

### SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO<sup>1,2,4</sup>

---

La radioterapia como tratamiento único es el tratamiento preferido para las lesiones más pequeñas, por su mejor resultado cosmético. En estos casos la radioterapia puede ser administrada con braquiterapia, radioterapia

externa o una combinación de ambas, dependiendo de la localización.

La radioterapia combinada con cirugía puede ser necesaria en tumores grandes y tumores localmente destructivos.



## RADIOTERAPIA RADICAL

---

(Según las recomendaciones de ICRU 50 y 62)

### Volumen blanco<sup>1,2,4</sup>

- **GTV:** Incluye el tumor primario macroscópico y los ganglios afectos visibles por la clínica o exploraciones radiográficas (pueden distinguirse un GTV para el primario y otro para los ganglios).
- **CTV:** El volumen de tumor clínico inicial (CTV1) para tumores bien diferenciados,  $\leq 1,5$  cm, sin extensión a estructuras adyacentes y sin afectación ganglionar (N0), incluye el tumor primario más 2 cm de margen aproximadamente.

Para lesiones pobremente diferenciadas o bien diferenciadas  $> 1,5$  cm, sin afectación ganglionar, el CTV1 debe incluir ambos vestíbulos nasales con al menos 2-3 cm de margen alrededor del tumor primario (y un margen mayor para tumores infiltrativos) y los ganglios linfáticos de la cara, nivel Ib y

II bilateralmente (se pueden distinguir un CTV para el primario y otro para los niveles ganglionares).

En caso de tumores con afectación ganglionar al diagnóstico, el CTV1 incluirá el tumor primario o ambos vestíbulos nasales con al menos 2-3 cm de margen alrededor del tumor primario (y un margen mayor para tumores infiltrativos) y los ganglios linfáticos de la cara, nivel Ib, II, III y IV bilateralmente.

El volumen clínico de sobreimpresión (CTV2), comprende el tumor primario y los ganglios afectos con 1-2 cm de margen.

El volumen de tumor planificado (PTV) se define añadiendo al CTV un margen de 3-5 mm (se pueden distinguir un PTV para el primario y otro para los niveles ganglionares).

### Dosis<sup>1,2,4</sup>

- Lesiones pequeñas ( $\leq 1,5$  cm): PTV1 50 Gy en 25 fracciones seguida de 10-16 Gy de sobreimpresión (PTV2) en 5 a 8 fracciones o 60-65 Gy sobre 5-7 días con braquiterapia (LDR).
- Lesiones mayores ( $> 1,5$  cm): PTV1 50 Gy en 25 fracciones seguida de 16 a 20 Gy de sobreimpresión (PTV2) en 8 a 10 fracciones.
- Irradiación electiva ganglionar: PTV1 50 Gy en 25 fracciones.
- Ganglios afectos: PTV2 66 a 70 Gy dependiendo del tamaño.

## FOSA NASAL Y SENOS ETMOIDALES

### SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO<sup>1,2,4,5</sup>

---

- Tumores T1-T2 N0-N1: radioterapia o cirugía dependiendo de la localización y tamaño de la lesión; las lesiones  $\leq 1,5$  cm localizadas en el tabique nasal inferior generalmente se tratan con braquiterapia intersticial. Otras lesiones seleccionadas para radioterapia reciben radioterapia externa.
- T3-T4 N2-N3: cirugía más radioterapia +/- quimioterapia
- Al igual que para los tumores del seno maxilar, es preferible, realizar la planificación utilizando imágenes de fusión TAC-RMN, lo cual permite seleccionar GTV de menor volumen y menos variación interobservador con respecto a la TAC.<sup>2</sup>

### RADIOTERAPIA RADICAL

---

(Según las recomendaciones de ICRU 50 y 62)

#### Volumen blanco<sup>1,2,4,5</sup>

- **GTV:** incluye el tumor primario visible y los ganglios afectos, en las raras ocasiones en que están presentes al diagnóstico (pueden distinguirse un GTV para el primario y otro para los ganglios)
  - **CTV:** CTV1 debería incluir la cavidad nasal, senos etmoidales bilaterales, órbita medial, nasofaringe, 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 senos etmoidales y región olfatoria, el CTV1 debería incluir la lámina cribiforme y el borde del seno frontal. En los casos raros de afectación ganglionar al diagnóstico, en el CTV1 hay que incluir los ganglios retrofaringeos y cervicales (pueden distinguirse un CTV para el primario y otro para los ganglios).
- El volumen clínico de sobreimpresión, CTV2, comprende el tumor primario y los ganglios afectos con 1-2 cm de margen.
- **PTV:** se define añadiendo al CTV un margen de 3-5 mm (pueden distinguirse un PTV para el primario y otro para los ganglios).

**Dosis<sup>1,2,4</sup>**

- **PTV1:** 50 Gy en 25 fracciones
- **PTV2:** 16-20 Gy en 8 a 10 fracciones.

## RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

**Volumen Blanco<sup>1,2,4</sup>** (Fig. 1-2)

En el marco de radioterapia postoperatoria no hay GTV y el CTV1 incluye todo el lecho quirúrgico y las estructuras anteriormente mencionadas.

El CTV2, comprende las áreas conocidas de enfermedad y los ganglios afectados con 1-2 cm de margen.

El PTV se define añadiendo un margen de 3-5 mm al CTV.

**Dosis<sup>1,2,4</sup>**

- **PTV1:** 50 Gy en 25 fracciones
- **PTV2:** 10 Gy en 5 fracciones cuando los márgenes son negativos y 16 Gy en 8 fracciones cuando los márgenes son positivos.



Figura 1

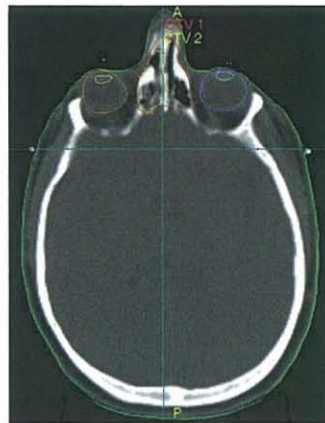


Figura 2

Fig. 1: Localización del CTV en un paciente con un carcinoma epidermoide de fosa nasal dcha. T2N0M0, recibiendo radioterapia conformada postoperatoria. CTV1 (línea roja), CTV 2 (línea amarilla).

Fig. 2: Localización del CTV en un paciente con un carcinoma epidermoide de senos etmoidales derechos T2N0M0, recibiendo radioterapia conformada postoperatoria. CTV1 (línea roja), CTV 2 (línea amarilla).



## SENO MAXILAR

### SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO<sup>1,2,4</sup>

---

- Tumores T1: cirugía sola es el tratamiento de elección. La radioterapia postoperatoria sólo estaría indicada si los márgenes están cercanos o son positivos.
- Tumores T2: cirugía más radioterapia postoperatoria es el tratamiento estándar.
- Tumores T3 y T4: quimioterapia neoadyuvante en un intento de reducir de la necesidad de exenteración orbitaria. Para pacientes con respuesta completa o casi completa a la quimioterapia, el tratamiento es la radioterapia concurrente con quimioterapia y para pacientes con respuesta parcial el tratamiento es la cirugía y radioterapia postoperatoria, con quimioterapia concurrente en caso de la presencia de márgenes positivos o afectación ganglionar con extensión extracapsular.

### RADIOTERAPIA RADICAL

---

(Según las recomendaciones de ICRU 50 y 62)

#### Volumen Blanco<sup>1,2,4</sup>

- **GTV:** incluye el tumor primario visible y los ganglios afectos (pueden distinguirse un GTV para el primario y otro para los ganglios).
- **CTV:** para carcinoma epidermoide o indiferenciado sin afectación ganglionar (T2 a T4 N0), el CTV1 debería incluir los tejidos adyacentes al tumor primario en riesgo de extensión subclínica (el seno maxilar entero, paladar, cresta alveolar, cavidad nasal, órbita medial, nasofaringe y fosa pterigopalatina y temporal; cuando el tumor se extiende superiormente hay que incluir además el seno esfenoidal y agujero redondo, para cubrir adecuadamente el nervio maxilar y si se constata diseminación perineural clínica o radiográfica incluir también el seno cavernoso) 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 (pueden distinguirse un CTV para el primario y otro para los ganglios).

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

#### Dosis<sup>1,2,4</sup>

- **PTV1:** 50 Gy en 25 fracciones.

- **PTV:** se define añadiendo un margen de 3-5 mm al CTV (pueden distinguirse un PTV para el primario y otro para los ganglios).

- **PTV2:** 16 a 20 Gy en 8 a 10 fracciones.

## RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

#### Volumen blanco<sup>1,2,4</sup> (Fig. 3)

En el marco de la radioterapia postoperatoria, no hay GTV y el CTV1 incluye todo el lecho quirúrgico 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<sup>1,2,4</sup>

- **PTV1:** 50 Gy en 25 fracciones

Gy en 8 fracciones cuando los márgenes son positivos.

- **PTV2:** 10 Gy en 5 fracciones cuando los márgenes son negativos y 16

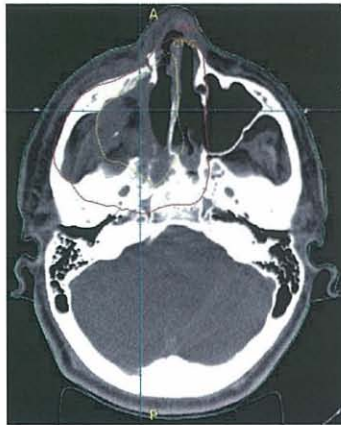


Fig. 3: Localización del CVT en un paciente con un carcinoma epidermoide del seno maxilar dcho. T4N2M0, recibiendo radioterapia conformada postoperatoria. CTV1 (línea roja), CTV 2 (línea amarilla).

**CONCLUSIONES****Vestíbulo nasal. Radioterapia radical: Volumen blanco**

Tipo de Lesión	GTV	CTV1	CTV2	PTV
Tumores G1 $\leq$ 1,5 cm sin extensión a estructuras adyacentes, N0.	Tumor 1°	Tumor 1° + 2 cm de margen	Tumor 1° + 1-2 cm de margen	CTV + 5 mm
Tumores G3 o G1 > 1,5 cm, N0.	Tumor 1°	Ambos vestíbulos nasales y el tumor 1° + 2-3 cm de margen y los ganglios linfáticos de la cara, nivel Ib y II bilateralmente.	Tumor 1° + 1-2 cm de margen	CTV + 5 mm
Tumores N+	Tumor 1° y ganglios linfáticos afectados	Tumor 1° o ambos vestíbulos nasales + 2-3 cm de margen y los ganglios linfáticos de la cara, nivel Ib, II, III y IV bilateralmente.	Tumor 1° y ganglios afectados + 1-2 cm de margen.	CTV + 5 mm

**Vestíbulo nasal. Radioterapia radical: Dosis**

Tipo de lesión	PTV1	PTV2
Tumores $\leq$ 1,5 cm	50 Gy / 25fx	10-16 Gy / 5-8 fx (habitualmente prescrito a la isodosis del 90%)
Tumores > 1,5 cm N0.	50 Gy / 25fx	16-20 Gy / 8-10 fx
Tumores N+	50 Gy / 25fx	16-20 Gy / 8-10 fx

**Fosa nasal y senos etmoidales. Radioterapia radical: Volumen blanco**

Tipo de Lesión	GTV	CTV1	CTV2	PTV
T1-T4, N0	Tumor 1°	Tumor 1° + 2-3 cm de margen	Tumor 1° + 1-2 cm de margen	CTV + 5 mm
Tumores N+	Tumor 1° y ganglios linfáticos afectados	Tumor 1° + 2 cm de margen y los ganglios linfáticos retrofaringeos y cervicales nivel Ib, II, III y IV	Tumor 1° y ganglios afectados + 1-2 cm de margen	CTV + 5 mm

**Fosa nasal y senos etmoidales. Radioterapia radical: Dosis**

PTV1	PTV2
50 Gy / 25fx	16-20 Gy / 8-10 fx



### Fosa nasal y senos etmoidales. Radioterapia postoperatoria: Volumen blanco

Tipo de Lesión	CTV1	CTV2	PTV
T1-T4, N0	El lecho quirúrgico entero +1-2 cm en función de los hallazgos quirúrgicos y la proximidad a estructuras críticas.	Las áreas con mayor riesgo de recidiva (regiones con márgenes positivos o cercanos o invasión perineural) con 1-2 cm de margen.	CTV + 5 mm
Tumores N+	El lecho quirúrgico entero +1-2 cm en función de los hallazgos quirúrgicos y la proximidad a estructuras críticas y los ganglios retrofaríngeos y Ib, II, III y IV	Las áreas con mayor riesgo de recidiva, primario o ganglionar (regiones con márgenes positivos o cercanos o invasión perineural), con 1-2 cm de margen.	CTV + 5 mm

### Fosa nasal y senos etmoidales. Radioterapia postoperatoria: Dosis

PTV1	PTV2
50 Gy / 25fx	10 Gy / 5 fx (márgenes negativos) - 16 Gy / 8 fx (márgenes positivos)

### Seno maxilar. Radioterapia postoperatoria: Volumen blanco

Tipo de Lesión	CTV1	CTV2	PTV
Carcinoma epidermoide o indiferenciado N0	El lecho quirúrgico entero y niveles ganglionares Ib y II ipsilaterales.	Las áreas conocidas de enfermedad con 1-2 cm de margen.	CTV + 5 mm
Tumores N+	El lecho quirúrgico entero y niveles ganglionares Ib, II, III y IV ipsilaterales o el cuello bilateral.	Las áreas conocidas de enfermedad con 1-2 cm de margen.	CTV + 5 mm

### Seno maxilar. Radioterapia postoperatoria: Dosis

Volumen blanco	PTV1	PTV2
Lecho del tumor primario	50 Gy / 25fx	10 Gy / 5 fx (márgenes negativos) 16 Gy / 8 fx (márgenes positivos)
Irradiación ganglionar electiva	50 Gy / 25fx	
En tumores con afectación ganglionar en especial en presencia de extensión extracapsular	50 Gy / 25fx	10-16 Gy / 5-8 fx

**Seno maxilar. Radioterapia radical. Volumen blanco**

Tipo de Lesión	GTV	CTV1	CTV2	PTV
Carcinoma epidermoide o indiferenciado N0	Tumor 1º	Tumor 1º + 2-3 cm de margen y niveles ganglionares Ib y II ipsilaterales	Tumor 1º + 1-2 cm de margen	CTV + 5 mm
Tumores N+	Tumor 1º y ganglios linfáticos afectos	Tumor 1º + 2-3 cm de margen y niveles ganglionares Ib, II, III y IV ipsilaterales o el cuello bilateral.	Tumor 1º y ganglios afectos + 1-2 cm de márgen.	CTV + 5 mm

**Seno maxilar. Radioterapia radical. Dosis**

Volumen blanco	PTV1	PTV2
Tumor primario y ganglios afectos	50 Gy / 25fx	16 Gy / 8 fx - 20 Gy / 10 fx
Irradiación ganglionar electiva	50 Gy / 25fx	

**BIBLIOGRAFÍA**

<sup>1</sup> PEREZ C.A, BRADY L.W, HALPERIN E.C, SCHMIDT-ULLRICH R.K. Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, 2004.

<sup>2</sup> LEIBEL P. Textbook on Radiation Oncology. Saunders 2th edition, 2004

<sup>3</sup> La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Edita y distribuye Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005

<sup>4</sup> ANG K.K, GARDEN A.S: Radiotherapy for Head and Neck Cancer. Indications and Thecniques. Lippincott Williams & Wilkins, 3th edition, 2005.

<sup>5</sup> CHAO K.S, OZYGIT G. Intensity Modulated Radiation Therapy for Head & Neck Cancer. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

**Bibliografía recomendada**

- RASCH C, STEENBAKKERS R, AND VAN HERK M. Target Definition in Prostate, Head, and Neck. Semin Radiat Oncol 2005; 15:136-145.
- WASHINGTON C.M, LEAVER D. Principles and Practice of Radiation Therapy. Mosby, 2th edition, 2004.
- GREGOIRE V, SCALLIET P, ANG K.K. Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy. A Clinical Guide to Cancer Treatment. Springer, 2004
- GARDEN A.S, MORRISON W.H, ROSENTHAL D.I, CHAO K.S. AND ANG K.K. Target Coverage for Head and Neck Cancers Treated With IMRT: Review of Clinical Experiences. Semin Radiat Oncol 2004; 14 (April): 103-109
- GREGOIRE V, LEVENDAG P, ANG K.K et al. CT-based delineation of lymph node levels and rela-

- ted CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 69: 227–236
- EISBRUCH A, FOOTE RL, O'SULLIVAN B, BEITLER JJ, VIKRAM B. Intensitymodulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12(3):238–49.
  - GREGOIRE V, COCHE E, COSNARD G, HAMOIR M, REYCHLER H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000; 56(2):135–50.
  - MARTINEZ-MONGE R, FERNANDES PS, GUPTA N, GAHBAUER R. Crosssectional nodal atlas: a tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiology* 1999; 211: 815–28.
  - WIJERS OB, LEVENDAG PC, TAN T, et al. A simplified CT-based definition of the lymph node levels in the node negative neck. *Radiother Oncol* 1999; 52(1):35–42.







# **METÁSTASIS CERVICALES DE PRIMARIO DESCONOCIDO**

---

CONTRERAS MARTÍNEZ, J. Hospital Carlos Haya, Málaga.

WALS ZURITA, A. Hospital Carlos Haya, Málaga.

---





## INTRODUCCIÓN

Las metástasis cervicales de origen desconocido suponen un 5% de los tumores de cabeza y cuello, con un comportamiento locorregional similar a los mismos pero con un mayor índice de metástasis a distancia por lo avanzado de la afectación ganglionar. Las presentaciones de lesiones cervicales en tercio superior y medio son generalmente achacables a tumores de la esfera ORL, mientras que las de tercio inferior (áreas supraclaviculares) se relacionan más con tumores de origen por debajo de las clavículas.

Por tanto, esta forma peculiar de presentación clínica de tumores de

cabeza y cuello requiere un enfoque distinto en cuanto a diagnóstico y tratamiento, que generalmente se plantea con intención curativa, y en el que la cirugía y la radioterapia tienen un papel esencial, quedando por definir el papel de la quimioterapia en las situaciones avanzadas. Probablemente por su escasa incidencia, no existen estudios aleatorios que nos aclaren las distintas controversias que se plantean en su enfoque clínico, pero lo que sí queda claro es su mal pronóstico independientemente de la estrategia terapéutica que se utilice.

## PLANTEAMIENTO DIAGNÓSTICO

El procedimiento diagnóstico no está completamente definido, pero se puede establecer que un paciente con una masa adenopática cervical debe ser manejado de la siguiente forma:

- PAAF de la adenopatía; que podrá ser repetida o pasar a biopsia +/- disección de cuello, si la histología es incierta.

Si el resultado es carcinoma escamoso, adenocarcinoma o tumor epitelial anaplásico (determinado por tinción de inmunohistoquímica) se deberá

realizar el estudio de extensión que incluirá:

- Examen completo de la esfera ORL con nasofaringoscopia y valoración de biopsia a ciegas sobre la región del cavum
- Examen de la piel de la cabeza y el cuello
- RX de tórax
- TAC con contraste o RMN con gadolinio desde la base del cráneo hasta el desfiladero cervicotorácico

- PET si las pruebas anteriores no identifican el primario, aunque su valor no está claramente establecido es una opción atractiva por su utilidad en el diseño de los tratamientos radioterápicos, monitorización de respuestas y valoración de recidivas.

Una vez realizadas todas estas pruebas sin conseguir la localización del primario, tenemos un paciente diagnosti-

cado de metástasis cervicales de primario desconocido, en el que el manejo terapéutico continúa siendo controvertido en la actualidad, con indicaciones basadas en distintos niveles de evidencia pero sin alto nivel (categoría 2). Revisamos la bibliografía al objeto de actualizar las evidencias disponibles y poder llegar a unas recomendaciones de tratamiento.

### DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO

La administración de radioterapia y la cirugía son equivalentes en cuanto a control local y supervivencia en estadios precoces (N1-N2a), y una sola modalidad terapéutica de las anteriormente propuestas puede ser curativa.<sup>1,2</sup> Se deberá recomendar radioterapia complementaria a la cirugía en caso de presentar algún factor pronóstico adverso, como es la enfermedad extracapsular, multiplicidad de ganglios y tamaño mayor a 3 cm. En estadios más avanzados (N2b-N3) son necesarias ambas armas (+/- quimioterapia), eligiendo la secuencia en función de la resecabilidad, que siempre deberá ser un vaciamiento bilateral reglado.

La radioterapia deberá cubrir en su **CTV** inicial hasta la base del cráneo en el hemicuello afecto, así como niveles II y III contralaterales. Parece claro que el tratamiento radioterápico sobre la mucosa disminuye el riesgo de recidiva

a dicho nivel, pasando de ser un 16% a cifras que oscilan sobre 5-9%.<sup>3</sup> Sin embargo, no está claro el impacto que dicha medida pueda tener sobre la supervivencia, siendo contradictorio el resultado en los diferentes estudios.<sup>4,5</sup> Lo que si queda claramente demostrado es la superior incidencia de complicaciones, fundamentalmente mucosas y de glándulas salivares, cuando se cubren todas las áreas potenciales de riesgo de inicio del tumor.<sup>6</sup>

En relación a los volúmenes de tratamiento el CTV inicial (incluyendo áreas de mucosas de cavidad oral, orofaringe y laringe) deberá recibir 50 Gy, generalmente a 200 cGy/sesión, realizando una sobreimpresión sobre un **CTV2** (área de enfermedad cervical *bulky* o residual tras cirugía), hasta una dosis de 66-70 Gy con igual fraccionamiento.<sup>7</sup> En caso de afectación ganglionar nivel II o V se deberá

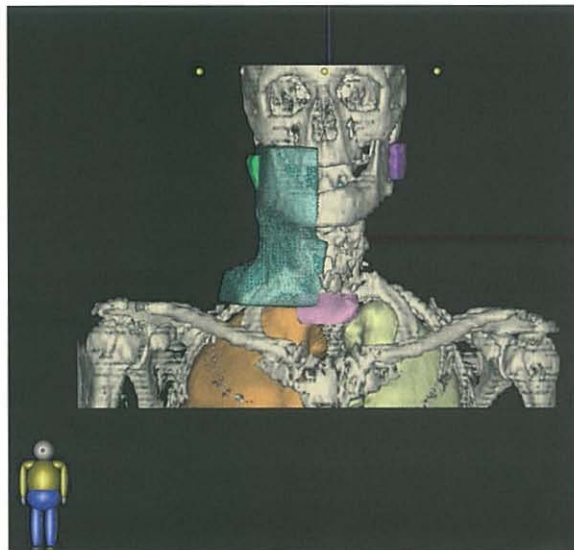
incluir la naso y orofaringe, si hay afectación del nivel III se deberá cubrir la naso, hipofaringe así como la laringe, sin embargo algunos autores recomiendan incluir exclusivamente la nasofaringe y la orofaringe, dado el bajo riesgo de recidiva en la laringe e hipofaringe.<sup>8</sup>

En caso de no ser posible la cirugía de inicio, se planteará un tratamiento de inducción con radioterapia y quimioterapia y valoración de posterior cirugía. Respecto al esquema de quimioterapia a emplear, secuencia, fármacos, etc, no existen estudios aleatorios que nos puedan aclarar la cuestión, aunque en caso de emplearse general-

mente se recomienda el uso de esquemas basados en cisplatino y de forma concomitante a la irradiación, en los que se deberá plantear el reducir a 180 cGy la dosis por sesión.<sup>9,10</sup>

Quedamos pendientes de los resultados del primer estudio aleatorio sobre tratamiento de las metástasis cervicales de origen no filiado puesto en marcha por la EORTC, RTOG y el grupo cooperativo del Norte de Europa (Estudio 24001-22005) en el que se compara tras cirugía, la irradiación selectiva (áreas ganglionares ipsilaterales) frente a radioterapia amplia sobre la naso, oro, hipofaringe y laringe y ambas áreas ganglionares cervicales bilaterales.

*Figuras 1-3: Imágenes ilustrativas de la definición de volúmenes blanco en las metástasis cervicales de primario desconocido.*



*Figura 1*



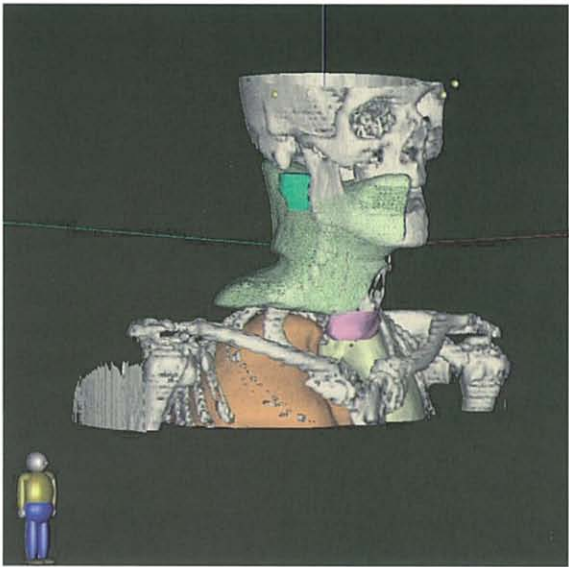


Figura 2

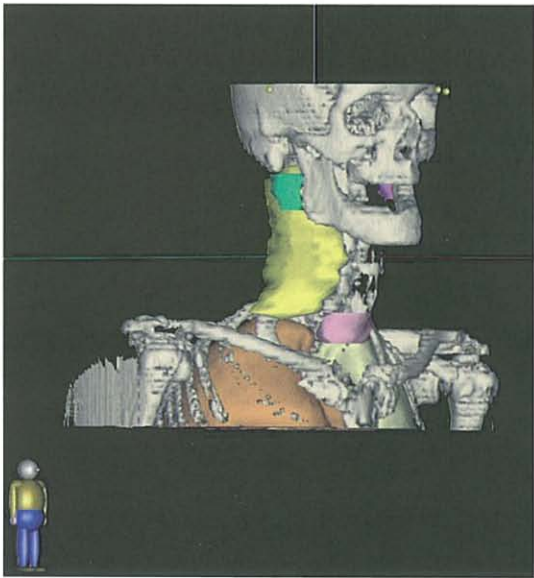


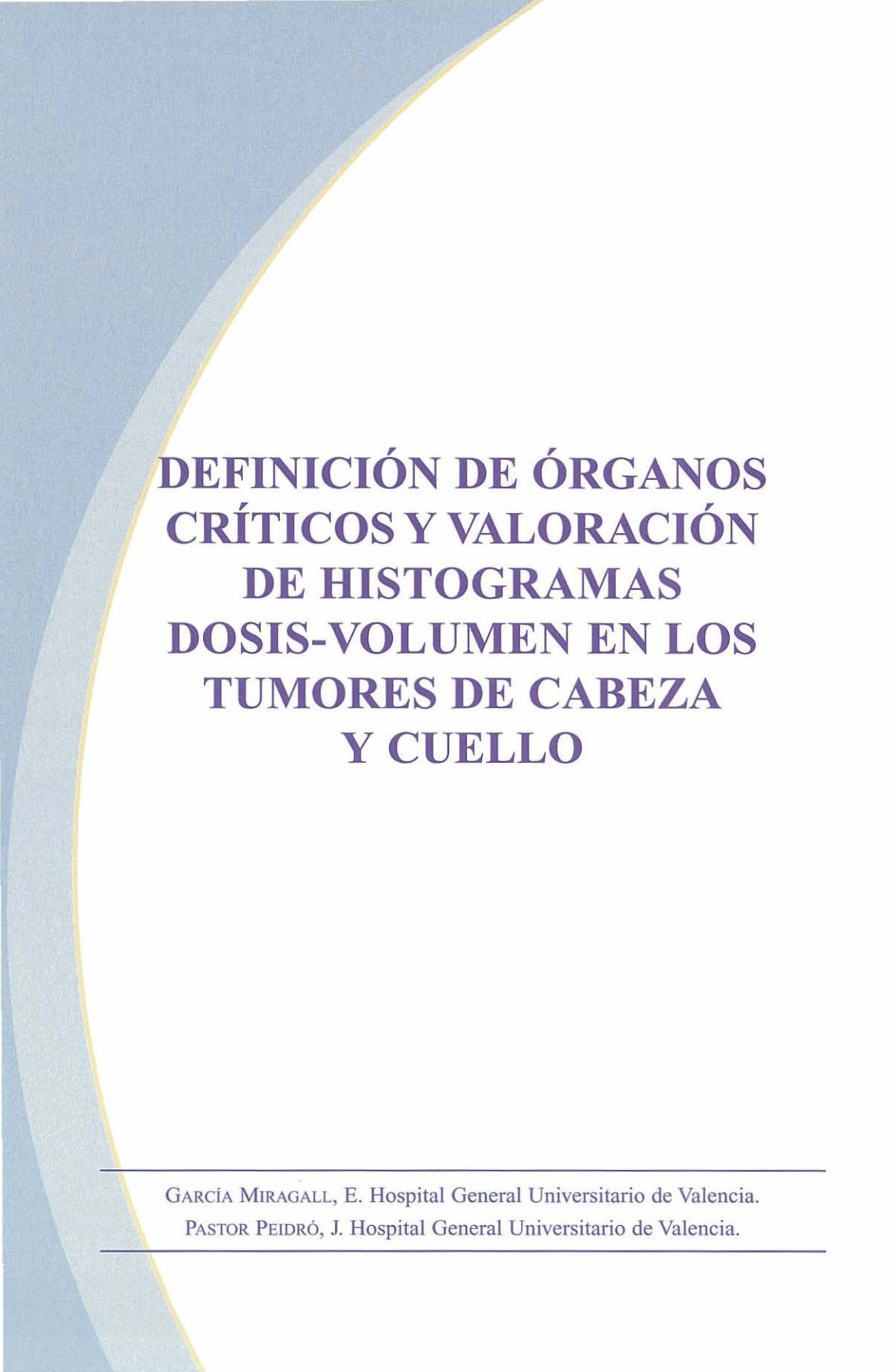
Figura 3

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> MENDENHALL Y COLS. Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy: the role of neck dissection for clinically positive neck nodes. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Ph* 1986;12:733-740.
- <sup>2</sup> GRAU C, JOHANSEN LV, JAKOBSEN J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000;55:121-9.
- <sup>3</sup> STROJAN P, ANICIN A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Radiother Oncol* 1998;49
- <sup>4</sup> WEIR L, KEANE T, CUMMINGS B, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995;35:206-11.
- <sup>5</sup> MARCIAL-VEGA VA, CARDENES H, PEREZ CA, et al. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1990;19:919-28.
- <sup>6</sup> BARBARA A, JERECZEK F, et al. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Reviews* 2004;30:153-164.
- <sup>7</sup> CAI GRAU, LARS VENDELBO et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumors. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000;55:121-129.
- <sup>8</sup> FRIESLAND S, LIND MG, LUNDGREN J et al. Outcome of ipsilateral treatment for patients with metastases to neck nodes of unknown origin. *Acta Oncol* 2001;40:24-8.
- <sup>9</sup> SMITH. Abstract 937, 2002 ASCO Annual Meeting. Combined modality therapy with chemoradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary.
- <sup>10</sup> SHEHADEH. Abstract 5530, 2004 ASCO Annual Meeting. Unknown head and neck primary: Treatment with neck dissection followed by concurrent chemoradiotherapy.







# **DEFINICIÓN DE ÓRGANOS CRÍTICOS Y VALORACIÓN DE HISTOGRAMAS DOSIS-VOLUMEN EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO**

---

GARCÍA MIRAGALL, E. Hospital General Universitario de Valencia.

PASTOR PEIDRÓ, J. Hospital General Universitario de Valencia.

---



## INTRODUCCIÓN

El objetivo de un tratamiento con RT es conformar al máximo el volumen irradiado al PTV y proteger al máximo o limitar la dosis en los órganos de riesgo (OR). De este modo se puede administrar la dosis deseada al PTV e incluso en algunos casos si se considera necesario, incrementarla.

El ICRU 62<sup>1</sup> define órgano de riesgo como: tejido sano, cuya sensibilidad a la radiación y su localización en la vecindad del CTV, puede influir de forma significativa en la planificación y/o prescripción de la dosis.

La probabilidad de complicaciones por la irradiación de estos órganos críticos así como su grado, viene marcada por varios factores:<sup>2,3,4</sup>

- Dosis total administrada.
- Volumen de órgano de riesgo irradiado.
- El fraccionamiento de la dosis.
- Otros factores propios del paciente (mala higiene oral, afectación dental, etc.) o relacionados con los tratamientos asociados (QT concomitante, cirugía previa, etc.).

Los órganos de riesgo pueden clasificarse dependiendo de la respuesta dosis-volumen en:

- Órganos en serie: El factor limitante en este caso es la dosis máxima independientemente del volumen irradiado. El órgano representativo es la médula espinal.

- Órganos en paralelo: En este caso el factor limitante es la dosis en relación con el volumen tratado (no importan los puntos calientes). El órgano representativo son las parótidas. Es importante la dosis media y el histograma dosis-volumen (HDV).

- Órganos en serie-paralelo: El factor limitante es tanto la dosis-volumen como la dosis máxima. Son el cerebro, la cavidad oral, la retina, la mandíbula, la laringe y el oído.

Clásicamente, se utiliza para definir las posibilidades de afectación de los OR los conceptos introducidos por Rubin y Cassarett de TD5/5 y TD50/5.<sup>2</sup> Actualmente, además de estos términos se debe considerar la dosis máxima (Dmax), la dosis media y los HDV.<sup>4</sup>

Cuando se planifica un tratamiento con RT hay que considerar que los OR pueden tener un movimiento fisiológico, cambiar de tamaño y tener incertidumbres de posicionamiento. Estas situaciones deben tenerse en cuenta y en algunos casos (p. ej. la médula) puede ser necesario dar unos márgenes al OR para compensar la incertidumbre y las variaciones del mismo.<sup>5</sup> Según ICRU 62, este volumen se define como PRV ("planning organ at risk volume").<sup>1,6</sup>



## ÓRGANOS DE RIESGO Y DOSIS LIMITANTE

Los órganos de riesgo y las dosis a tener en cuenta en una planificación de

un tratamiento con RT en tumores de cabeza y cuello del adulto son (Tabla 1):

### CEREBRO

---

Se considera efecto secundario limitante la radionecrosis y gliosis. Estas pueden desarrollarse desde 3-6 meses hasta varios años después de concluir la RT. La TD5/5 en adultos para necrosis es de 54-57 Gy con un fraccionamiento de 1.8-2 Gy/día y se considera

que la Dmax no debe sobrepasar los 60 Gy. La TD50/5 en áreas focales está entre 70-80 Gy.<sup>2,4</sup>

Contornearemos todo el cerebro, los más frecuentes por localización son el lóbulo frontal y los lóbulos temporales.

### TRONCO CEREBRAL

---

Al igual que en el cerebro, se considera la radionecrosis un efecto secundario limitante. Clásicamente éste se ha considerado un órgano más radiosensible que el cerebro con una reducción de la tolerancia a la radiación de aproximadamente un 10%. La tolerancia puede verse modificada por la influencia de

sustancias tóxicas como la QT y patología vascular previa. El TD5/5 y la Dmax no deben sobrepasar los 54 Gy, aunque algunos autores consideran que para volúmenes parciales esta dosis podría incrementarse.<sup>2,4</sup> Contornearemos todo el tronco, si es posible en la RMN. Se aconseja añadir un margen de 5 mm.

### MÉDULA ESPINAL

---

En este caso el efecto secundario limitante es la mielitis transversa. Tradicionalmente se ha relacionado la TD5/5 con el volumen de médula irradiado, de tal manera que la TD5/5 para 5 y 10 cm es de 50 Gy y para 20 cm, 47 Gy.<sup>2</sup> Actualmente se tiende más a considerar el TD5/5 de 45 Gy con un fraccionamiento convencional de 1.8-2 Gy/día y

que la Dmax es de 45 Gy y en algunos casos podría alcanzar los 50 Gy. Si se utiliza hiperfraccionamiento las dosis de tolerancia se reduce en un 10-15%.<sup>3,4</sup>

Contornearemos toda la médula incluida en nuestro volumen blanco, por lo que habitualmente incluiremos todo el canal espinal. Se aconseja un margen de 5 mm.

## PLEXO BRAQUIAL

El efecto limitante es la neuropatía y se considera que la TD5/5 es de 60 Gy.<sup>2,4</sup>

Contornearemos desde C5 a D1.

## HIPÓFISIS

En este caso no se consideran diferentes volúmenes y se define una

Dmax que debe ser inferior a 60 Gy.<sup>2,4</sup>  
Contornearemos toda la hipófisis.

## QUIASMA Y NERVIÓ ÓPTICO

La TD 5/5 y la Dmax para el quiasma óptico con un fraccionamiento estándar es de 50-54 Gy para cualquier punto del mismo. Las dosis de tolerancia para el nervio óptico y

vía óptica son similares a las del quiasma.<sup>2,4</sup>

Contornearemos ambos nervios ópticos y el quiasma, aconsejable en RMN. Recomendable un margen de 3-5 mm.

## RETINA

El efecto secundario limitante es la retinopatía radioinducida que supone tanto un daño microvascular como una trombosis de la arteria

retiniana. La TD5/5 y la Dmax es de 45 Gy.<sup>2,4</sup>

Contornearemos la mitad posterior del globo ocular.

**Tabla1. Dosis de tolerancia de los órganos de riesgo en cabeza y cuello.**

	TD 5/5	Dmax	Otros
Cerebro	54-57 Gy	60 Gy	
Tronco de encéfalo	54 Gy	54 Gy	
Médula espinal	45 Gy	45 Gy (ocasional 50 Gy)	
Plexo braquial	60 Gy		
Hipófisis		60 Gy	
Quiasma y nervio óptico	50-54 Gy	50-54 Gy	
Retina	45 Gy	45 Gy	
Cristalino		10-12 Gy	
Parótidas			D media <26 Gy, D50 < 30 Gy y/o 20 cc ambas parótidas < 20 Gy
Laringe	45-50 Gy (70 Gy)*	50 Gy	
Mandíbula	60-65 Gy	70 Gy	
Articulación Temporomandibular	60-65 Gy	70 Gy	
Oído interno	<60 Gy		
Tiroides	45 Gy		

\*70Gy cuando se considera como efecto limitante la condronecrosis.

### CRISTALINO

---

La dosis limitante para reducir al mínimo la posibilidad de cataratas debe ser inferior a 10-12 Gy con

un fraccionamiento convencional.<sup>2,4</sup> Contornearemos todo el cristalino.

### PARÓTIDAS

---

La xerostomía es una complicación frecuente de la RT en los tumores de cabeza y cuello, que causa un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes. La saliva disminuye después de una semana de haber iniciado la RT y esta disminución se incrementa progresivamente según avanza la RT. El grado de disfunción está relacionado con la dosis de radiación y el volumen de tejido glandular incluido en el campo de tratamiento. Otra consideración a tener en cuenta es que las glándulas parótidas pueden ser más susceptibles a la irradiación que las glándulas submandibulares,

submaxilares y que el resto de las glándulas salivares menores.

Las dosis limitantes utilizadas deben cumplir uno o varios de los siguientes criterios: <sup>2,3,4,7</sup>

- La dosis media a cualquiera de las parótidas debe ser inferior a 26 Gy.
- El 50% de cualquiera de las parótidas debe recibir menos de 30 Gy.
- 20 cc de la combinación de las dos parótidas debe recibir menos de 20 Gy.

Contornearemos ambos lóbulos parotídeos (tanto el profundo como el superficial).

### LARINGE

---

Si consideramos como efecto limitante la condronecrosis laríngea la TD5/5 es de 70 Gy. Pero si se considera como efecto limitante el edema de glotis, las dosis de tolerancia se reducen de forma significativa. En este caso la TD5/5 es de 45-50 Gy, no

debiendo superar la Dmax los 50 Gy, excepto en los casos en los que sea el volumen blanco.<sup>2,4</sup>

Contornearemos toda la laringe incluida dentro de la cara interna del cartílago tiroides.

### MANDÍBULA

---

En este caso el efecto limitante es la osteonecrosis radioinducida. La proba-

bilidad de que aparezca depende de los siguientes factores:



- Localización del tumor.
- Estado dental previo.
- Técnica de tratamiento utilizada.
- Dosis total.

Para el establecimiento de la TD5/5 se asume que el paciente tiene un estado dental previo óptimo y que lo mantiene durante la RT, que se utiliza la RT sin tratamientos asociados

y que el tumor no invade la mandíbula. La TD5/5 para una pequeña porción de la mandíbula es de 65 Gy, siendo la Dmax inferior a 70 Gy. En el caso de grandes volúmenes mandibulares la TD5/5 no debe superar los 60Gy.<sup>2,3,4</sup>

Contornearemos tanto la rama horizontal como la vertical.

## ARTICULACIÓN TÉMPOROMANDIBULAR

---

El efecto limitante es el trismus siendo la TD5/5 y la Dmax similares a las descritas para la mandíbula, pero en este caso, no sólo influye la dosis para su aparición sino también la reali-

zación de ejercicios mandibulares profilácticos.<sup>2,4</sup>

Contornearemos toda la articulación. Se puede contornear de forma conjunta con la mandíbula.

## OÍDO INTERNO

---

Para ocasionar un daño neurosensorial o vestibular, se consideraba clásicamente una TD5/5 de 60 Gy.<sup>2</sup> Sin embargo, diversos estudios como el de Pan y col.<sup>8</sup> han demostrado que dosis inferiores (45 Gy) pueden ser capaces de producir una disminución de la audición. Este descenso ocurre sobre todo a expensas de las frecuencias altas ( $\geq 2000\text{Hz}$ ).

Además de la dosis administrada hay que tener en cuenta otros factores que pueden influir en la pérdida de audición como son: la frecuencia valorada, la edad del paciente y el nivel de audición previo.<sup>4,9</sup>

Contornearemos el conducto auditivo interno y el oído interno. Es mejor en la TAC con ventana de hueso.

## TIROIDES

---

El efecto limitante es el hipotiroidismo radioinducido. Las dosis necesarias para su aparición pueden variar y en principio no están relacionadas con el volumen irradiado, salvo que exista una

cirugía de tiroidectomía parcial previa. La TD5/5 utilizada es de 45 Gy.<sup>2,4</sup>

Contornearemos ambos lóbulos de forma global.

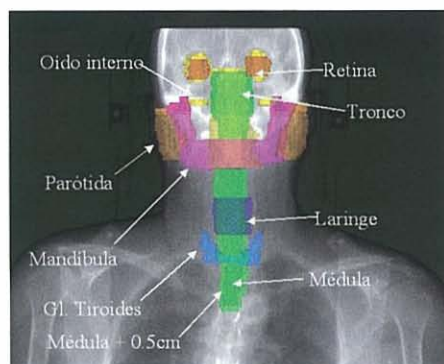


Figura 1

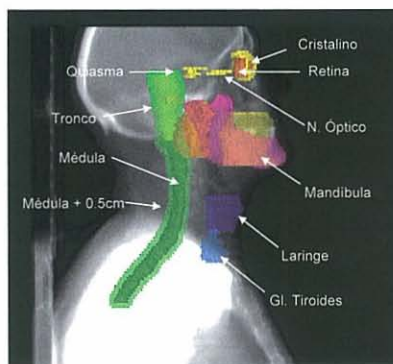


Figura 2

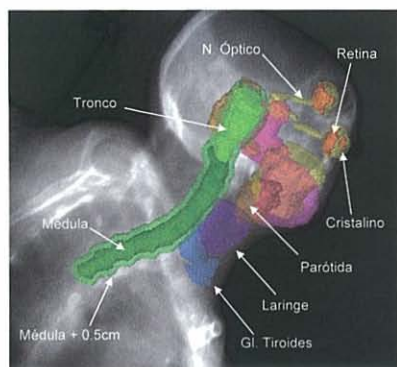


Figura 3

*Figuras 1, 2 y 3: Proyecciones AP, lateral y oblicua respectivamente en las que se observan los diferentes órganos de riesgo.*

## CONCLUSIONES

Concluimos que aunque existan unas dosis de tolerancia, cuando se realiza un tratamiento con RT se debe intentar administrar la menor dosis posible a los órganos de riesgo con lo cual las complicaciones serán menores. Con la llegada de nuevas técnicas como la IMRT es básico manejar conceptos de tolerancia en los órganos de riesgo como la dosis media, los histogramas dosis-volumen y la dosis máxima dependiendo del órgano analizado y cuyos límites pueden ser modificados cuando dispongamos de resultados a más largo plazo.<sup>10</sup> Asimismo habrá que tener en cuenta en un futuro los conceptos de NTCP (normal tissue complication probability) para los tumores de cabeza y cuello.<sup>3</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62, 1999.
- <sup>2</sup> EMAMI B, LYMAN J, BROWN A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
- <sup>3</sup> GRÉGOIRE V. Tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) in head and neck cancer. *Rays* 2005;30:105-108.
- <sup>4</sup> CHAO KSC, OZYIGIT G. Intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- <sup>5</sup> MCKENZIE A, VAN HERK M AND MIJNHEER B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 62 (2002) 299-307.
- <sup>6</sup> Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report 50, 1993.
- <sup>7</sup> EISBRUCH A, KIM HM, TERRELL JE et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jul; 50 (3): 695-704.
- <sup>8</sup> PAN CC, EISBRUCH A, LEE JS et al. Propective study of inner ear radiation dose and hearing loss head and neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1393-1402.
- <sup>9</sup> JERECZEK-FOSSA BA, ZAROWSKI A, MILANI F et al. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003;29:417-430.
- <sup>10</sup> MAINGON P, MAMMAR V, PEIGNAUX K, TRUC G AND BARILLOT I. Constraints to organs at risk for treatment of head and neck cancers by intensity modulated radiation therapy. *Cancer Radiotherapy* 8 (2004) 234-247.







# **TUMORES CEREBRALES**

---

GARCÍA RÍOS, I. Hospital Xanit Internacional, Benalmádena, Málaga.

FORTES DE LA TORRE, I. Hospital Xanit Internacional, Benalmádena, Málaga.

RICO PÉREZ, J.M. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

BEGARA DE LA FUENTE, J. CROASA, Málaga.

AZCOAGA BLASCO, J.M. Hospital Carlos Haya, Málaga.

---





## INTRODUCCIÓN

De los datos aportados por la Dra. Martínez García y col., se calcula que en España uno de cada 175 hombres y una de cada 204 mujeres, desarrollarán un tumor del sistema nervioso central (SNC) antes de los 75 años de edad. Alrededor de 2.100 personas mueren cada año por estos tumores, lo que corresponde a un 2,4% del total de las muertes por cáncer, que aumenta hasta el 19% en los niños.<sup>1</sup>

Los tumores del SNC no pueden considerarse como una única entidad; según los grupos de edad, tendremos que en los niños el 70% son infratentoriales y en los adultos el 70% son supratentoriales. Por otro lado, existe una gran variedad de tipos histológicos, que además serán diferentes

según la localización del tumor en el sistema nervioso (SN), el pronóstico y la frecuencia en los distintos grupos de edad.

Los tumores del SNC presentan síntomas derivados del crecimiento directo, con destrucción de los tejidos circundantes, de la compresión local o del aumento de la presión intracraneal; así pues dependiendo de su localización, un tumor histológicamente benigno puede dar importante síntomas y por el contrario, un tumor maligno puede ser asintomático hasta alcanzar un gran volumen. El SNC no tiene drenaje linfático y la diseminación hematógena es rara, por lo que infiltran localmente y rara vez metastatizan a otros sitios del organismo.

## RECUERDO ANATÓMICO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En la práctica, el SNC se divide en dos partes fundamentales: el **cerebro** y la **médula espinal**.

El sistema nervioso intracraneal está constituido por un 40% de sustancia gris y un 60% de sustancia blanca. La sustancia gris, incluye neuronas y astrocitos y la sustancia blanca fibras

nerviosas con axones, así como oligodendroglia y también astrocitos.

Desde un punto de vista práctico, y separadas por un tejido fibroso y denso, denominado tentorio, consideraremos dos partes:

### A. Supratentorial:

1. Telencéfalo: Hemisferios cerebra-

## TUMORES CEREBRALES

les con lóbulos frontales, parietales, occipitales y temporales.

2. Diencefalo: núcleos del tálamo, hipotálamo, subtálamo, hipófisis y glándula pineal.

3. Parte más superior del mesencéfalo,

lo, que conecta el diencefalo y el telencéfalo con la parte infratentorial.

### B. Infratentorial:

1. Tronco cerebral: porción inferior del mesencéfalo, protuberancia y bulbo.

2. Cerebelo.

## HEMISFERIOS CEREBRALES

---

El **surco longitudinal cerebral** divide el cerebro en los hemisferios, quedando entre ellos las estructuras centrales (diencefalo).

El **surco central ó cisura de Rolando**, separa los lóbulos frontales de los lóbulos parietales.

El **surco lateral ó cisura de Silvio** separa inferiormente los lóbulos frontales de los lóbulos temporales, quedando los occipitales posteriormente.

### 1. Lóbulos frontales

Integran los movimientos del cuerpo, movimientos conjugados de los ojos con la cabeza, movimientos complejos, área expresiva y ejecutiva del lenguaje, inicio del movimiento por estímulos visuales y control de funciones vegetativas.

## DIENCÉFALO

---

Inferior al cuerpo calloso se encuentra el **tálamo**, estación de todos los estímulos ascendentes procedentes de los nervios craneales y vías espinocorticales.

Inferior y anterior, encontramos el

### 2. Lóbulos temporales

Integran las emociones, conductas, sensaciones e instintos. El área de Wernicke es el área receptora primaria del lenguaje y rige la comprensión del lenguaje.

### 3. Lóbulos parietales

Separados de los lóbulos frontales por la cisura de Rolando, no tienen límites claros con los lóbulos occipitales y temporales. Integran el área somatoestésica ó sensitivo sensorial primaria y los estímulos sensitivos.

### 4. Lóbulos occipitales

Esenciales en el reconocimiento visual. La **corteza receptora visual primaria**, área 17 de Brodmann, es esencial en el reconocimiento visual.

**hipotálamo** y la **glándula hipofisaria**, centros de funciones endocrinas y autonómicas y en la zona posterior la **glándula pineal**, asociada con la producción de melanina, así como la parte

superior del mesencéfalo. Más inferior, está el subtálamo, formado por vías ner-

viosas que conectan el diencefalo con el tronco cerebral.

## TRONCO CEREBRAL

### 1. Mesencéfalo

La parte anterior corresponde a los pedúnculos cerebrales, que se apoyan en el clivus, y son vías nerviosas que transmiten impulsos ascendentes y descendentes. En la fosa interpeduncular sale el III par ó nervio oculomotor común. Más superior tenemos la salida de los nervios ópticos (II par) junto con el quiasma y los bulbos olfatorios (I par).

### 2. Protuberancia

Situada entre el mesencéfalo y el bulbo y entre los dos hemisferios cerebelosos, sirve de conexión entre

estos dos. En su interior se sitúan los núcleos motores y el núcleo táctil sensitivo del V par, emergiendo éste de su cara lateral.

### 3. Bulbo

El bulbo, está situado entre el clivus anteriormente y el 4º ventrículo por detrás. En la separación de la protuberancia y del bulbo se produce la salida del VI par ó motor ocular externo, VII ó facial y VIII ó estatoacústico.

El diencefalo y tronco cerebral (mesencéfalo, protuberancia y bulbo) transfieren impulsos nerviosos entre cerebro y médula espinal y viceversa.

## CEREBELO

El cerebelo mantiene y regula funciones somáticas primitivas, tales como el

subconsciente y patrones reflejos de locomoción y posturales.<sup>2</sup>

## SIMULACIÓN-INMOVILIZACIÓN EN TUMORES DEL SNC

El primer paso en el tratamiento de los tumores de SNC, es decidir la posición del paciente para la simulación con TAC y tratamiento.

### 1. Posición: Supino o prono

a. Supino. Se usa para el tratamien-

to de la mayoría de los tumores cerebrales.

b. Prono: para tumores de localización posterior, lóbulo occipital, cerebelo, tronco de encéfalo e irradiación de eje craneoespinal.

2. El paciente en decúbito supino se



coloca con la cabeza en posición neutra alineándola con los láseres.

a. El láser sagital (longitudinal) debe pasar por la región interciliar, sínfisis mentoniana, ángulo de Louis (ángulo que forma la cabeza del esternón con el cuerpo esternal), xifoides y unión de rodillas y tobillos.

b. El láser transversal (horizontal), debe pasar por una línea que una el canto externo del ojo con el conducto auditivo externo.

3. Posteriormente se fija la cabeza con **máscaras termoplásticas**, de las

cuales hay múltiples marcas en el mercado.

4. Tras colocar la máscara se colocan marcadores radioopacos a nivel de la región interciliar, sínfisis mentoniana y regiones temporales laterales.

5. Una vez inmovilizado el paciente se realiza la TAC, con contraste IV y se ha de incluir la totalidad del parénquima cerebral (valorar fusión de imágenes TAC-RMN).

6. Los **cortes de la TAC** se harán de 3 mm de espesor, cada 3 mm desde 1 cm encima del vértex hasta C2.



Figura 1



Figura 2

Fig.1: Inmovilizador prono; Fig. 2: Máscara termoplástica.

## DEFINICIÓN DE VOLÚMENES BLANCO

El objetivo del tratamiento radioterápico es administrar una dosis de irradiación homogénea en el volumen tumoral previamente definido (definición según ICRU) mediante las pruebas de imagen disponibles, intentando conseguir el mayor gradiente posible de dosis con los tejidos sanos.<sup>2,3</sup>

El principal criterio para definir el GTV y CTV es la extensión de la infiltración.<sup>4</sup> Se recomienda usar la RMN para la definición del GTV y CTV, sin embargo la TAC continúa siendo esencial para el diseño de los planes de irradiación y el cálculo de distribución de dosis, por lo que la fusión de imágenes de TAC y RMN es una buena opción

para delimitar el GTV y CTV. También se dispone de nuevas modalidades de imágenes como SPECT con Talio, PET y

RMN funcional que nos ayudan en la determinación de volúmenes y planificación de un tratamiento con radioterapia.<sup>5</sup>

## 1. GLIOBLASTOMA MULTIFORME Y ASTROCITOMA ANAPLÁSICO

El tratamiento estándar de los gliomas malignos consiste en una cirugía con la máxima resección posible y radioterapia complementaria. Se debe valorar la quimioterapia.<sup>6,7,8</sup>

Estudios donde se correlaciona la TAC y la RMN con los resultados de biopsia estereotáxica en pacientes no tratados o autopsias, concluyen que hay células tumorales aisladas en el edema peritumoral y alrededor del GTV en un margen de 2 cm<sup>9,10</sup> a 3 cm.<sup>11,12</sup> Otros estudios basados en series de autopsias concluyen que células tumorales aisladas pueden estar presentes en toda la zona de edema peritumoral.<sup>13</sup> También se han observado células tumorales aisladas más allá de la zona edematosa en el 20% de los casos.

Los patrones de recaída han sido analizados después del tratamiento con radioterapia. La recaída central dentro del GTV más 0,5 cm se ha observado en el 89-78% de los casos. La recaída fuera del GTV más 2,5 cm se ha observado en el 3-9% de los casos. Por lo que se ha mostrado un patrón de fracaso predominante dentro del GTV y a 2-3 cm del margen.<sup>14,15,16</sup>

Existen actualmente dos tendencias

en cuanto a la definición de volúmenes. La presencia de células tumorales aisladas en el parénquima cerebral “sano”, en el edema o incluso en las estructuras adyacentes, requiere la definición de dos opciones en la determinación del CTV en los astrocitomas malignos:<sup>4</sup>

### Opción geométrica

- GTV se define como la masa tumoral evidente en la TAC con contraste o en la RMN.
- CTV: GTV más 2-3 cm de margen.

### Opción anatómica

Consiste en incluir como CTV la zona de edema cerebral o de infiltración tumoral cerebral tal como se aprecie en T2 en la RMN.

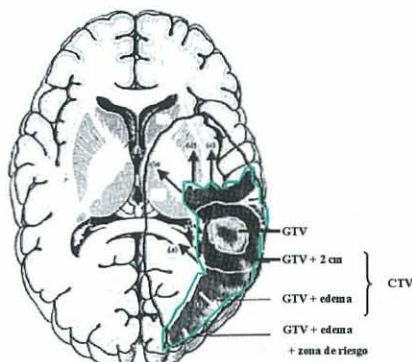


Fig. 3: Opciones de la determinación de volúmenes.

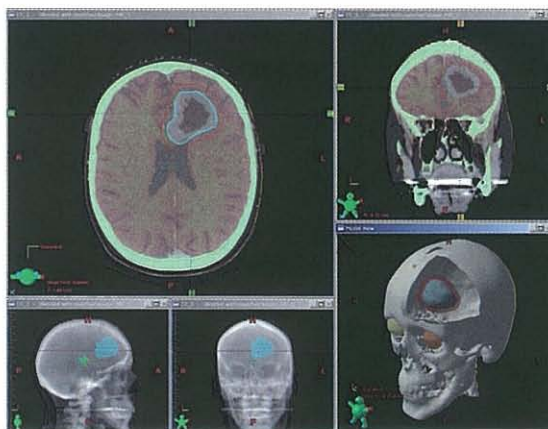


Fig. 4: Definición de volúmenes en fusión de TAC y RMN.

La definición de volúmenes puede hacerse sobre la TAC o fusión de TAC-RMN.

### GTV

- En la TAC, el GTV se observa como un área hipodensa central de necrosis más un anillo captador de contraste. El edema perilesional es inconstante en el astrocitoma anaplásico. Se aprecia una mala definición de infiltración de la sustancia blanca o del espacio subaracnoideo.
- En la RMN, el GTV se observa como una señal hiperintensa en T1 con contraste, puede estar ausente en el 10-30% de los casos, para lo cual se usa la secuencia FLAIR, también es más inconsistente en los astrocitomas anaplásicos. El edema se define como señal hiperintensa en T2.

### CTV

- GTV + 2-3 cm ó
- GTV + edema perilesional ó
- Lecho quirúrgico + 2-3 cm.

### PTV

Debe de ser establecido en cada institución (3 a 10 mm).

Las dosis a administrar son de 60 Gy, con fraccionamiento convencional de 1.8-2 Gy/sesión.

En estudios recientes de escalada de dosis se han definido 2 o 3 PTVs, basados en las áreas de realce de contraste con dosis de 70, 80 y 90 Gy. La escalada de dosis ha sido administrada con radiocirugía,<sup>18</sup> implante intersticial<sup>19,20,21</sup> o radioterapia conformada 3D con IMRT.<sup>14,16</sup> Actualmente no se han publicado estudios aleatorios que indiquen que un incremento de dosis por encima de 60 Gy aumente la supervivencia de forma significativa.<sup>22,23</sup> Aunque recientemente se ha publicado un estudio de escalada de dosis, de 60 Gy a 80 Gy, con



radioterapia conformada en 3D y fraccionamiento estándar, demostrando

aumento en la supervivencia; esto debe ser confirmado con estudios fase III.<sup>24</sup>

## 2. ASTROCITOMA PILOCÍTICO

---

Si se realiza una resección completa de la lesión no se necesita tratamiento complementario con radioterapia.

Si existe una resección incompleta (enfermedad residual) o imposibi-

lidad para la cirugía se valora radioterapia.

**CTV:** GTV + 1-2 cm, y **PTV:** CTV con 3 a 10 mm de margen, hasta una dosis de 50-54 Gy a 1.8-2 Gy/sesión.

## 3. GLIOMA DE BAJO GRADO

---

Se considera la utilización de tratamiento radioterápico en el caso de que se produzca un crecimiento tumoral sin posibilidades de intervención quirúrgica y con aparición de síntomas neurológicos. En el estudio de la EORTC 22845, con 311 pacientes, distribuidos aleatoriamente a recibir radioterapia postoperatoria frente a observación se observa una diferencia significativa en

la supervivencia libre de enfermedad, pero no en la supervivencia global a favor del tratamiento precoz con radioterapia.<sup>17,25</sup>

El **CTV** comprenderá el **GTV** + 2 cm, con un **PTV:** CTV + 3 a 10 mm.

Dosis: 50-54 Gy en fracciones de 1.8 Gy, conclusión a la que llegan dos estudios aleatorios de la EORTC 22844 y NCCTG.<sup>26,27,28</sup>

## 4. OLIGODENDROGLIOMAS

---

Los oligodendrogliomas puros o mixtos de bajo grado son indolentes, con supervivencia prolongada. El tratamiento con radioterapia se recomienda si existe progresión del tumor en las pruebas de imagen o aparición de síntomas. Dosis: 50 Gy, a 2 Gy por sesión.<sup>29</sup>

En casos de oligodendrogliomas anaplásicos, se deberá realizar la ciru-

gía lo más amplia posible y posteriormente radioterapia.

Definición de volúmenes: **CTV:** **GTV** + 3 cm, **PTV:** CTV + (3-10 mm).

Dosis: 60 Gy, a 1.8-2 Gy/sesión.

En estudios fase III, se están evaluando nuevas estrategias terapéuticas con nuevos agentes quimioterápicos y dianas moleculares para el tratamiento del oligodendroglioma.<sup>30</sup>

## 5. GLIOMAS DEL TRONCO CEREBRAL

Son tumores infrecuentes pero importantes por su trascendencia, por aparecer sobre todo en la infancia, y por su complejo manejo. La radioterapia puede contribuir a la mejoría de la sintomatología neurológica que producen estos tumores, y a enlentecer su evolución natural; en raras ocasiones se consigue la curación y mejora de la supervivencia.

Generalmente se recomienda un tratamiento con radioterapia esterotáxica fraccionada (para intentar minimizar las complicaciones a largo plazo en niños), con un **CTV** similar al **GTV** más 1 cm de margen, y su correspondiente **PTV** posterior, alcanzando una dosis máxima de 54 Gy a 1.8 Gy/sesión.

## 6. METÁSTASIS CEREBRALES

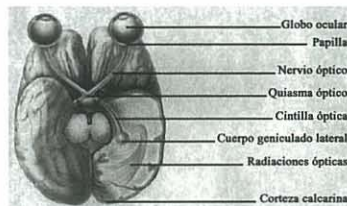
Son las lesiones cerebrales más frecuentes en la Oncología, cuyo pronóstico depende del número de las mismas, histología de la lesión y control de la lesión primitiva.

En estas lesiones si que se plantea como **GTV** campos amplios (holo-

cráneo) siendo el **CTV**, el GTV + 1-2 cm de margen alrededor. Las dosis que se emplean oscilan desde sesiones únicas de 8 Gy, a múltiples sesiones de 3 x 600 cGy, 5 x 400 cGy, 10 x 300 cGy (la más frecuentemente empleada).

# CONTORNO DE LOS ÓRGANOS CRÍTICOS Y VALORACIÓN DE LOS HISTOGRAMAS DOSIS-VOLUMEN

## APARATO OCULAR



*Fig. 5: Recuerdo anatómico del aparato ocular.*

## 1. Cristalino

Lente biconvexa, avascular, transparente e incolora. Está ubicado por detrás del iris y por delante del humor vítreo, y queda sujeto al cuerpo ciliar mediante fibras llamadas zónulas de Zinn o ligamento suspensorio. Su diámetro es de 10 mm y su espesor central, de 4 mm.



Figura 6



Figura 7

Fig. 6: Cristalino; Fig. 7: Globo ocular, n. óptico y quiasma.

## 2. Retina

La retina se divide en una parte óptica y una parte ciega, sólo la parte óptica tiene células sensibles a la luz. Cubre el fondo de ojo y llega hasta la ora serrata.

El ojo posee dos sistemas vasculares distintos: las arterias ciliares y la arteria central de la retina. Todos los vasos parten de la arteria oftálmica.

Los histogramas dosis-volumen de la retina se valoran tras delimitar el contorno de todo el globo ocular.

La catarata radioinducida es un efecto adverso bien conocido cuya incidencia oscila entre el 62-100% a dosis de 40 Gy.<sup>31,32</sup> Las TD 5/5 y 50/5 corresponden a 10 y 18 Gy respectivamente.<sup>33</sup>

La retinopatía rádica es una microangiopatía oclusiva, con un periodo de latencia variable (11-63 meses), tras la exposición de la retina a las radiaciones ionizantes. El evento patológico inicial es la pérdida de células endoteliales y la oclusión de capilares retinianos.<sup>34</sup> La asociación entre retinopatía rádica y la dosis ha sido bien establecida pero resulta difícil definir una dosis umbral.

Dosis de hasta 51 Gy conllevan un riesgo escaso de retinopatía en pacien-



tes con linfomas orbitarios. Bolek y col.,<sup>35</sup> Bhatia y col.<sup>36</sup> y Besselly col.<sup>37</sup> no publican ningún caso en 38, 47 y 59 pacientes respectivamente. Parsons y col.<sup>38</sup> definieron una curva dosis-respuesta, con incremento de la incidencia entre 45-55 Gy, así pues el 50% de los pacientes que reciben más de 55 Gy desarrollaron retinopatía. La dosis retiniana fue definida como la dosis recibida al menos en el 50% de la retina (D50).

Takeda y col.,<sup>39</sup> encuentran que el volumen de retina irradiado es un factor predictor, definiendo la dosis retiniana como la dosis máxima. Los pacientes en los que el 60% de la retina recibió más de 50 Gy (D60) tuvieron más riesgo de desarrollar retinopatía. Monroe y col.<sup>40</sup> define la dosis retiniana como la recibida al menos en el 25% de la misma (D25). El 4% de las retinopatías se producen con dosis de 50 Gy, con fraccionamiento clásico. El 80% de los casos publicados ocurrieron con dosis superiores a los 60 Gy. La

mayoría de los pacientes fueron tratados sin planificación 3D, lo que limita las conclusiones. Chan y col.<sup>41</sup> describe un 9% de pérdidas de visión a los cuatro años con dosis de 60 Gy en 30 fracciones administradas a la totalidad del globo ocular. Cook y col.<sup>42</sup> no hallan ninguna complicación tras un seguimiento medio de 25 meses en 18 pacientes tras recibir dosis entre 52, 76 y 60,1 Gy.

Emami y col.<sup>33</sup> sitúa la TD5/5 en 45 Gy pero los casos descritos por debajo de 54 Gy son excepcionales. Restringir la dosis a 45-50 Gy puede comprometer el tratamiento del PTV con un control local subóptimo en algunas situaciones. La bibliografía disponible sugiere una TD 5/5 por encima de los 50 Gy. Una preocupación excesiva acerca de un riesgo bajo de complicación grave no debería comprometer el cubrimiento del PTV en aquellos pacientes cuyo control local mejora significativamente con dosis superiores a 50 Gy.

### 3. Vía óptica

El **nervio óptico** cuyas fibras proceden de las células ganglionares de la retina, penetran por el canal del nervio óptico a la cavidad craneal. En la base del diencefalo forma con el nervio óptico del lado opuesto el **quiasma óptico**. A partir del quiasma el fascículo de fibras se llama **tracto óptico**.

La **neuropatía óptica rádica** tiene un origen isquémico secundario a la obstrucción arterial que conduce a la atrofia óptica.<sup>43</sup> Si la lesión ocurre en la porción retrocribosa del nervio óptico y/o quiasma óptico se denomina neuropatía óptica posterior. El tiempo hasta su aparición oscila entre 11 y 78 meses. No hay

pruebas específicas para su diagnóstico. Siempre se han de excluir otras causas (sobre todo la compresión tumoral).<sup>44</sup>

Bhandare y col.<sup>45</sup> considera la dosis que recibe al menos el 30% del nervio (D30). La dosis quiasmática considerada fue la dosis media. No describe ningún caso con dosis inferiores a 50 Gy. Tsien y col.<sup>46</sup> no refiere ningún caso en 22 pacientes que recibieron dosis por debajo de los 55 Gy tras el tratamiento de tumores de senos etmoidales. La tasa entre los pacientes que recibieron más de 55 Gy fue del 27% (5/15). Cook y col.<sup>42</sup> publica una incidencia baja de neuropatía (definida como disminución de la agudeza visual o defecto campimétrico) entre 99 pacientes que reciben más de 50 Gy (dosis máxima 71 Gy). La mediana de dosis entre los pacientes que no desarrollaron toxicidad fue de 54 Gy. Yi y col.<sup>47</sup> no describe ninguna neuritis óptica sintomática en 30 pacientes que

recibieron entre 36 y 60 Gy (el 50% recibió más de 50 Gy) con fraccionamiento convencional en vía óptica.

Esassolak y col.<sup>48</sup> encuentran diferencias significativas en amplitud y latencia entre pacientes irradiados y un grupo control. Estos cambios aparecen con dosis inferiores y superiores a los 50 Gy. Emami y col.<sup>33</sup> postula una TD 5/5 de 50 Gy. No obstante, hay datos en la bibliografía que hacen considerar que el valor podría ser superior.

**Como conclusión** podría establecerse que la TD 5/5 es ligeramente superior a los 50 Gy. Las neuropatías ópticas sintomáticas son infrecuentes por debajo de los 54 Gy y dosis de hasta 60 Gy con fraccionamiento convencional se toleran bien por la mayoría de los quiasmas y nervios ópticos lo cual habría de tenerse en cuenta en aquellos pacientes cuyos tumores requieren dosis superiores a los 50 Gy.

## EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

La disfunción del eje hipotálamo-hipofisario es frecuente tras la irradiación de dicho eje. El tiempo de latencia puede alcanzar los 14 años. La mayoría de ellas son tratables por lo que es importante su identificación precoz mediante la valoración periódica del paciente tras el tratamiento radioterápico. La deficiencia de gonadotropina ocurre entre el 20-50% de los pacientes, mientras que se ha descrito un défi-

cit de TSH y ACTH en el 18-63% y 63-65% respectivamente.<sup>49</sup>

La incidencia del déficit de hormona del crecimiento (GH) tras irradiación del SNC es poco conocida. Hay evidencia de que dosis de 12 Gy empeoran la liberación de GH y que dosis superiores a 50 Gy ocasionan frecuentemente déficit hormonales. Estos datos sugieren que la secreción de GH



## TUMORES CEREBRALES

es muy sensible a los efectos de las radiaciones ionizantes y es difícil de evitar en la práctica clínica.<sup>50</sup>

Constine y col.<sup>51</sup> destacaron cifras del 8% con dosis de 39,6 Gy-70,2 Gy. Samaan y col.,<sup>52</sup> publicaron que una dosis media de 50 Gy y 57 Gy en hipofisis e hipotálamo provocó un 67% de endocrinopatías.

La serie de Pai y col.<sup>53</sup> analiza la tasa de anomalías hormonales con los HDV.

- Dmin hipofisarias < 50 Gy no provocaron deficiencias tiroideas, adrenales o gonadales si bien se asociaron a una tasa de hiperprolactinemia del 33%.
- Dmin hipofisaria > 50 Gy se asociaron a un aumento significativo de la tasa de hiperprolactinemia (75% frente a 33%  $p=0.045$ ).
- Dmax hipofisaria > 70 Gy incrementaron la tasa de hipogonadismo (75% frente a 12%  $p=0.001$ ) e hipoadre-

nalismo (34% frente a 8%  $p=0.001$ ). Los autores proponen mantener la dosis hipofisaria por debajo de dichos valores.

- Dmax hipotalámica > 50 Gy elevó la incidencia de endocrinopatía siendo la diferencia especialmente significativa en el caso del hipotiroidismo (35% frente a 0%).

Littlely y col.<sup>54</sup> también relacionan la incidencia de alteraciones hormonales con la dosis y el volumen irradiados.



Fig. 8: Vista 3D de los órganos de riesgo.

## TRONCO CEREBRAL

El tronco cerebral tiene tres partes principales: el bulbo raquídeo o médula oblongada, el puente de Varolio o protuberancia anular y el cerebro medio o mesencéfalo. Un canal recorre en el plano longitudinal estas estructuras transportando líquido cefalorraquídeo.

Tradicionalmente se ha considerado como una estructura más radiosensible que el cerebro. El daño permanente relacionado con la necrosis del tronco del encéfalo puede ser una complicación muy grave del tratamiento radioterápico. Los síntomas pueden aparecer a



partir de los seis meses y conducir incluso a la muerte.

Debus y col.<sup>55</sup> publican una tasa de toxicidad tardía en 19/348 (5,5%) pacientes que recibieron una combinación de fotones y protones por condromas y condrosarcomas de la base del cráneo con resultado de muerte en tres de ellos. Las variables dosimétricas significativas en el análisis univariante fueron Dmax (64 cGy), V50 (5,9 cc.), V55 (2,7 cc.) y V60 (0,9 cc.). Sólo esta última (V60) junto al número de manipulaciones quirúrgicas previas, diabetes e hipertensión arterial mantuvieron su significación en el análisis multivariante. Por el contrario, Chitti y col.<sup>56</sup> no describen ninguna relación de la toxicidad tardía con los parámetros derivados del histograma dosis-volumen cuando

se administraron dosis de 54-59,4 Gy en 54 pacientes tratados por un endioma.

Dosis de 60, 53 y 50 Gy con fraccionamiento convencional se asocian a un riesgo de daño neuronal inferior al 5% a los cinco años cuando se irradian 1/3, 2/3 o la totalidad del tronco respectivamente, según Emami y col.<sup>33</sup>

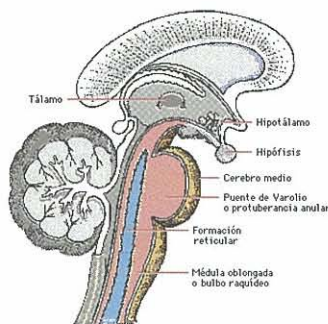


Fig. 9: Tronco cerebral

## PARÉNQUIMA CEREBRAL

La radionecrosis cerebral es una complicación potencialmente devastadora para el paciente. Si bien se han descrito valores umbrales para su desarrollo que oscilan entre los 54 Gy y 57,6 Gy, con fraccionamiento convencional, la radionecrosis puede aparecer con dosis inferiores.<sup>57,58</sup> El riesgo se incrementa en función de la dosis/fracción ( $>2$  Gy), dosis total ( $>60$  Gy), volumen irradiado y administración de quimioterapia. La incidencia podría estar infraestimada en

función de la alta tasa de mortalidad y la ausencia de necropsias.

Ruben y col.<sup>59</sup> publican (4,9%) casos documentados (mayoritariamente tras una evaluación patológica) de 352 gliomas tratados entre 1993 y 2002 con una dosis biológica equivalente mayor a 85 Gy (que correspondería a 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy). Todos los pacientes recibieron radioterapia conformada tridimensional y el 13% recibieron braquiterapia o radiocirugía como sobreimpresión o rescate tras fra-

caso. Los pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento o al menos durante 3 años. La incidencia aumentó significativamente conforme lo hacía la supervivencia del paciente de tal modo que alcanzó un 13,3% entre los pacientes seguidos más de 36 meses. De igual modo la incidencia se correlacionó con la dosis administrada siendo del 4%, 9%, 17% y 22% con dosis < 60 Gy, 62-76 Gy, 78-94 Gy y 96-112 Gy.

La generalización en el uso de RMN en el seguimiento de estos pacientes puede ser una herramienta

útil en la estimación de la incidencia del daño radioinducido. La gravedad de los cambios en la sustancia blanca se correlaciona con la extensión de las alteraciones (discretas o confluentes).<sup>60</sup> Ocurren, en mayor o menor medida, en casi todos los pacientes irradiados a dosis superiores a los 45 Gy.

Según Emami, la TD 5/5 es de 45 Gy (todo el parénquima cerebral), 50 Gy (dos tercios del mismo) y 60 Gy (cuando se irradia un tercio) con fraccionamiento convencional.<sup>33</sup>

**Tabla 1.- Dosis de tolerancia de Emami**

Tejido SNC	TD 5/5 (Gy)	TD 50/5 (Gy)	Consecuencia
<b>Cerebro</b>			Infarto; necrosis
1/3	60	75	
2/3	50	65	
completo	40	60	
<b>Tronco cerebral</b>			Infarto; necrosis
1/3	60	-	
2/3	53	-	
completo	50-54	65	
<b>Médula espinal</b>			Mielitis; necrosis
5 cm	50	70	
10 cm	50	70	
20 cm	47	-	
Cauda equina	60	75	Daño nervioso
<b>Ojo</b>			
Retina	50	65	ceguera
Cristalino	10	18	cataratas
Nervio óptico o quiasma	50-54	65	ceguera

## CONCLUSIONES

### Simulación - Inmovilización en tumores del SNC

1. Posición: Supino o prono, dependiendo de la localización
2. Fijación de la cabeza con máscaras termoplásticas
3. Colocar marcadores radioopacos a nivel de región interciliar, sínfisis mentoniana, regiones temporales laterales
4. Una vez inmovilizado el paciente se realiza la TAC, con contraste IV, incluyendo la totalidad del parénquima cerebral (valorar fusión de imágenes TAC-RMN)
5. Los cortes de TAC se harán de 3 mm de espesor, cada 3 mm desde 1 cm encima del vértex hasta C2.

### Definición de volúmenes blanco

1. Glioblastoma multiforme  
CTV: GTV + 2-3 cm ó GTV + edema perilesional ó lecho quirúrgico + 2-3 cm  
PTV: Debe de ser establecido en cada institución (3 a 10 mm)
2. Astrocitoma pilocítico  
CTV: GTV + 1-2 cm  
PTV: CTV + 3 a 10 mm
3. Glioma de bajo grado  
CTV: GTV + 2 cm  
PTV: CTV + 3 a 10 mm
4. Oligodendrogliomas  
CTV: GTV + 3 cm  
PTV: CTV + 3-10 mm
5. Gliomas del tronco cerebral  
Se recomienda radioterapia esterotáxica fraccionada  
CTV: GTV + 1 cm de margen.



## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> MARTINEZ GARCÍA C Y COL. Exactitud en el diagnóstico de cáncer en los certificados de defunción de la provincia de Granada. *Rev Oncología* 2000; 2:117-125.
- <sup>2</sup> ARRAEZ MA, HERRUZO I, ACHA T, Tumores de Sistema Nervioso Central en el adulto y en la infancia; enfoque multidisciplinario neuro-oncológico. 2003. Edit. Nova Sidonia.
- <sup>3</sup> ICRU REPOST 62. Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación. 1999
- <sup>4</sup> GIRAULD P, KANTOR G, LOISEAU H et al. Target definition and the thorax and Central Nervous System. *Semin Radiat Oncol*. 2005; 15:146-156.
- <sup>5</sup> HUTTER A, SCHWETYE KE, BIERHALS AJ, MCKINSTRY RC. Brain neoplasms: epidemiology, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimag Clin N Am* 2003; 13: 237-250.
- <sup>6</sup> HOWARD A. FINE, MD; KEITH B.G.; DEAR, Ph.D; JAY S. LOEFFLER, M.D; PETER McL.; BLACK, M.D.; GEORGE P. CANELLOS, M.D. Meta-Analysis of Radiation Therapy with or without Adjuvant Chemotherapy for Malignant Gliomas in Adults. *Cancer*, 1993; 71(8): 2585-2597.
- <sup>7</sup> STUPP et al Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant temozolamide for glioblastoma.. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
- <sup>8</sup> COHEN et al. Food and Drug administration Drug Approval Summary: Temozolamide Plus Radiation Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (9)
- <sup>9</sup> HOCHBERG FH, PRUITT A: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1.980; 30:907-911.
- <sup>10</sup> GREENE GM, HITCHON PW, SCHELPER RL: Diagnostic yield in CT-guided stereotactic biopsy of gliomas. *J Neurosurg* 1.989; 71:494-497.
- <sup>11</sup> BURGER PC, HEINZ ER, SHIBATA T: Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1.988; 68:698-704.
- <sup>12</sup> HALPERIN EC, BENTEL G, HEINZ ER: Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: an analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1.989; 17:1347-1350.
- <sup>13</sup> LILJA A, BERGSTROM K, SPANNARE B: Reliability of computed tomography in assessing histopathological features of malignant supratentorial gliomas. *J Comput Assist Tomogr* 1.981; 5:625-636.
- <sup>14</sup> LEE SW, FRAASS BA, MARSH LH: Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:79-88.
- <sup>15</sup> WALLNER KE; GALICHICH JK, KROL G et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*1999;16: 1405-1409.
- <sup>16</sup> CHAN, JL, LEE SW FRAASS BA et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1635-42.
- <sup>17</sup> KANTOR G, LOISEAU H, VITAL A et al. Volumen tumoral macroscopique (GTV) et volume-cible anatomoclinique (CTV) des tumeurs gliales de l'adulte. *Cancer Radiother* 2001 ; 5 : 571-580.
- <sup>18</sup> MEHTA MP, MASCIOPINTO J, ROZENTAL J: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1.994; 30:541-549.
- <sup>19</sup> LOEFFLER JS, ALEXANDER E III, HOCHBERG FH: Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1.990; 19:1455-1462.
- <sup>20</sup> SNEED PK, GUTIN PH, LARSON DA: Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1.994; 29:719-727.

- 21 WEN PY, ALEXANDER E III, BLACK PM: Long term results of stereotactic brachytherapy used in the initial treatment of patients with glioblastomas. *Cancer* 1994; 73:3029-3036.
- 22 EDWIN P.M.JANSEN, LUC G.H.DEWIT et al.Target volumen in radiotherapy for high-grade glioma of th e brain. *Radiotherapy and Oncology* 2000; 56(2): 151-156.
- 23 LEIBEL SA, SCTT CB, LOEFFLER JS: Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy. *Sem Oncol* 1994; 21: 198-219.
- 24 MINORU TANAKA, YASUSHI INO, KEIICHI NAKAGAWA, MASAO TAGO, TOMOKI TODO. High dose radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparation. *The Lancet Oncol* 2006; 6:653-960.
- 25 VAN DER BENT MJ, AFRA D, D WITTE O, et al: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocitoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomized trial. *Lancet* 2005; 366: 985-990.
- 26 K KARIN AB, MAAT B, HATLEVOLL R et all: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade-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; 36:549-556
- 27 SHAW E, ARUSELL R, SCHEITHAUER B, et al: Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial loww grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2267-2276
- 28 LANG FF AND GILBERT MR. Diffusely Infiltrative Low-GraDE Gliomas in Adults. . *J Clin Oncol* 2006; 24:1236-1245.
- 29 OLSON JD, RIEDEL E, DEAGELIS LM. Long-term outcome of low grado oligodendroglioma. *Neurology* 2000; 54:1442-1448.
- 30 JAECKLE KA, BALLMAN KV, RAO RC, et al. Current Strategies in Treatment of Oligodendroglioma: Evolución of Molecular Signatures of Response. . *J Clin Oncol* 2006; 24:1246-1252.
- 31 LETSCHERT JG, GONZÁLEZ D, OSKAM J, et al. Results of radiotherapy in patients with stage I orbital non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1991; 22: 36-44.
- 32 SAGERMAN RH. Radiation-induced cataracts: Simple but difficult to quantify. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 713-714.
- 33 EMAMI B et al. Tolerance of Normal tissues to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122
- 34 ARCHER DB, AMOAKU WM, GARDINER TA. Radiation retinopathy- Clinical, histopathological and experimental correlations. *Eye* 1991; 5, 239-251.
- 35 BOLEK TW, MOYSES HM, MARCUS RB et al. Radiotherapy in the management of Orbital Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 31-36.
- 36 BHATHIA S, PAULINO AC, BUATTI JM, et al. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 818-823.
- 37 BESSELL EM, HENK JM, WITHELOCKE RA et al. Ocular morbidity after radiotherapy of orbital and conjunctival lymphoma. *Eye* 1987; 1: 90-96.
- 38 PARSONS JT, BOVA FJ, FITZGERALD CR, et al. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: Analysis of time dose-factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 765-773.
- 39 TAKEDA A, SHIGEMATSU N, SUZUKI S, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: Relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 599-605.
- 40 MONROE AT, BHANDARE N, MORRIS CG, et al. Preventing radiation retinopathy with hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 856-864.
- 41 CHAN RC, SHUKOSVSKY LJ. Effects of irradiation on the eye. *Radiology* 1976, 120: 673-675.



- 42 COOK B, WITHROW LA, SPENCER SA et al. Radiation Tolerance of the Optic Apparatus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: S408-S409.
- 43 HAYREH SS. Anterior ischemic optic neuropathy I: Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 955-963.
- 44 HAYREH SS. Posterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmologica* 1981; 182: 29-41.
- 45 BHANDARE N, MONROE AT, MORRIS CG, et al. Does altered fractionation influence the risk of radiation –induced optic neuropathy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1070-1077
- 46 TSIEN C, EISBRUCH A, CORNBLAT W et al. Optic Pathway toxicity following 3 dimensional conformal radiotherapy (3D XRT) for paranasal sinus and nasal cavity tumors.
- 47 YI W, SMITH D, CONSTINE R. Optic nerve and Chiasmatic Tolerance to Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: S408.
- 48 ESASSOLAK M, KARAGÖZ U, YALMAN D et al. Evaluation of the effects of radiotherapy to the chiasm and optic nerve by visual psychophysical and electrophysiologic tests in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1141-1146.
- 49 JOHANNESSEN TB, LIEN HH, HOLE KH et al. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumor survivors after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003; 69 169-176.
- 50 OGILVAY-STUART AL, STIRLING HF, KELNAR CJ, et al. Treatment of radiation-induced growth hormone deficiency with growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 571-578
- 51 CONSTINE LS, WOOLF PD, CANN D. Hypothalamic-Pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 87-94.
- 52 SAMAAAN NA, SCHULTZ PN, YANG K-PP et al. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck. *J Lab Clin Med* 1987; 109 (3): 364-372.
- 53 PAI HH, THORNTON A, KATNELSON L et al. Hypothalamic/Pituitary Function Following High-Dose conformal Radiotherapy to the base of Skull. Demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1079-1092.
- 54 LITTLE MD, SHALET SM, BEARDWELL CG et al. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 363-373.
- 55 DEBUS J, HUG EB, LIEBSCH NJ et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 967-975.
- 56 CHITTI RM, KHAN RB, XIONG X et al. Risk factors associated with Incomplete brainstem recovery following post-operative conformal radiation therapy for infratentorial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: S-308.
- 57 SHELINE GE, WARA WM, SMITH V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1215-1228.
- 58 SHAW E, ARUSELL R, SCHEITHAUER B, 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: 2267-2276.
- 59 RUBEN JD, DALLY M, BAILEY M et al. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (in press)
- 60 CHAN YL, LEUNG SF, KING AD, et al. Late radiation injury to the temporal lobes: morphologic evaluation at MR imaging. *Radiology* 1999; 213: 800-807.





# **SARCOMAS DE PARTES BLANDAS**

---

BARTOLOMÉ VILLAR, A. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

VÁZQUEZ MASEDO, G. Complejo Hospitalario Universitario, Albacete.

NIETO PALACIOS, A. Hospital Universitario, Salamanca.

---



## INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son tumores originados en los tejidos conectivos esqueléticos y extraesqueléticos. Representan el 0,7-1% de todos los tumores malignos. Aunque pueden aparecer en cualquier localización del organismo, el 50% de ellos aparecen en las extremidades, el 40% en el tronco y retroperitoneo y el 10% en el área de cabeza y cuello.

Es infrecuente que surjan en el tracto o estroma gastrointestinal, a éstos se les conoce como tumores gastrointestinales del estroma o GISTs, pudiendo presentarse entre el esófago y el recto, pero localizándose con mayor frecuencia en el estómago y el intestino delgado.

La mayoría no tienen una etiología definida, aunque se han identificado múltiples factores asociados o predisponentes: neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen), el síndrome de Li-Fraumeni (mutación del gen p53), el retinoblastoma, la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Gardner. Los ácidos fenoxiacéticos presentes en algunos herbicidas, clorofenoles, thorotrast, clorovinilo y arsénico se han relacionado con los sarcomas. La inmunodeficiencia, la inmunosupresión terapéutica, la exposición a radiaciones y el linfedema crónico o postmastectomía son también factores de riesgo.<sup>1</sup>

Aunque cada uno tiene característi-

cas histológicas distintas los diferentes tipos de sarcomas tienen muchos aspectos clínicos comunes, la mayoría presenta un comportamiento clínico similar determinado más por la localización anatómica, tamaño y grado, que por el patrón histológico específico. Son invasivos localmente y el patrón de metástasis suele ser hematógeno. Las metástasis ganglionares son infrecuentes (<5%), sin embargo, ciertos tipos histológicos como son los sarcomas epitelioides, angiosarcomas, linfangiosarcomas, células claras, sarcoma sinovial y rhabdomyosarcoma embrionario tienen una mayor tendencia a presentar metástasis ganglionares.<sup>2,3</sup>

Hace unas décadas era frecuente realizar resecciones compartimentales que implicaban la extirpación completa del compartimento anatómico donde estaba ubicado el tumor. Desde los años setenta esta cirugía ha sido sustituida por resecciones amplias en bloque seguidas de radioterapia postoperatoria, obteniéndose tasas de fracaso local del orden del 5-15%, ligeramente superiores a las descritas con cirugía ablativa (0-5%), pero sin impacto en la supervivencia global de la enfermedad.

Actualmente el planteamiento más común del tratamiento de los SPB es la resección quirúrgica amplia, preservando al máximo la función, asociándose a



radioterapia.<sup>4,5</sup> El tumor se debe extirpar rodeado de un margen de 1-2 cm de tejidos sanos incluyendo la zona de biopsia, dada la tendencia conocida de este grupo de tumores a la diseminación microscópica en los tres planos del espacio, fuera de los límites macroscópicos aparentes de la tumoración, tendiendo a infiltrar profundamente a través de planos fasciales las estructuras vasculares, nerviosas y linfáticas.

El abordaje del tratamiento radioterápico en los sarcomas es un proceso complejo por los múltiples factores que influyen en la toma de decisiones: son tumores que pueden aparecer en cualquier localización anatómica, se puede realizar radioterapia pre o postoperatoria y por último el manejo quirúrgico previo puede ser muy diverso lo que condiciona el tratamiento adyuvante.

## TAC DE SIMULACIÓN

### 1. POSICIONAMIENTO. INMOVILIZACIÓN

---

Cuando se realiza la simulación en un paciente con sarcoma de partes blandas hay que conocer la localización tumoral exacta para lo cual nos basaremos en las técnicas de imagen disponibles. Si se va a realizar un tratamiento preoperatorio tendremos en cuenta la previsible técnica quirúrgica, y en los postoperatorios los hallazgos quirúrgicos e histopatológicos.

Se aconseja utilizar un sistema de inmovilización para reducir incertidumbres, pudiendo optar por espumas tipo *alfa-cradle*, sistemas de vacío o máscaras termoplásticas. Si se utilizan espumas *alfa-cradle* hay que tener en cuenta el efecto bolus que producen a partir de determinados espesores.

En el posicionamiento habrá que determinar cuál es la opción más ade-

cuada, teniendo en cuenta la localización tumoral con el fin de facilitar la entrada de los haces de irradiación. La posición debe ser por un lado fácilmente reproducible y por otro la más cómoda posible para lograr la mejor colaboración del enfermo y evitar movimientos no deseados durante el tratamiento. Si una extremidad se coloca muy elevada o muy abducida puede no ser factible realizar la TAC de simulación en esta posición, dependiendo del diámetro de túnel que dispongamos.

En los sarcomas de extremidades inferiores deben separarse ambos miembros en abducción. En localizaciones tumorales situadas en el compartimento anterior del muslo este puede ser rotado y colocado en abducción para separarlo de los restantes

compartimentos. Cuando el tumor se origina en el hueso poplíteo o en los compartimentos posteriores de la pierna hay que mantener elevada la extremidad sobre el inmovilizador, otra opción sería el decúbito lateral flexionando el miembro no afecto. En ciertos casos podría ser aconsejable la rotación externa de la pierna para tratar mejor la parte posterior. En los tumores del brazo se debe realizar la abducción del hombro con la flexión del codo, en los de antebrazo y mano

puede ser útil esta posición pero también se puede valorar colocar la extremidad superior completamente extendida por encima del paciente. Los tumores localizados en el tronco podrán situarse en decúbito supino o prono según la mejor conveniencia para el tratamiento. En localizaciones perineales utilizaremos la posición de litotomía y en sarcomas retroperitoneales se puede usar la posición prona para disminuir la dosis recibida en el intestino delgado.<sup>6,7</sup>

## 2. REALIZACIÓN DE LA TAC

---

Mediante el sistema de láser de la TAC hay que determinar un origen de coordenadas habitualmente en el centro del volumen de interés en tumores de extremidades, y en línea media en tumores de cabeza-cuello-tronco. Posteriormente se colocan dos referencias de alineación en sentido longitudinal y otras dos en sentido axial para controlar la posible rotación del enfermo. Estos puntos de referencia se tienen

que trasladar al sistema de inmovilización. Se colocarán marcas plomadas en los puntos de referencia del paciente así como en todas las cicatrices y drenajes.

Procederemos a realizar una TAC en la misma posición en la que se vaya a realizar el tratamiento. Se programan cortes cada 0,5 cm incluyendo el volumen tumoral o lecho y cicatriz quirúrgica con márgenes muy amplios.

# DELIMITACIÓN DE LOS VOLÚMENES BLANCO

## 1. GENERALIDADES

---

Para el diseño del tratamiento radioterápico hay que tener en cuenta una serie de factores: exploración física inicial, estudios de imagen realizados, tipo de

resección quirúrgica según criterios oncológicos y hallazgos observados durante la misma, colocación o no de clips metálicos, tipo de reconstrucción



del defecto quirúrgico, estudio histopatológico completo incluyendo posible fragmentación de la pieza durante la cirugía, estado de márgenes quirúrgicos y presencia de enfermedad residual si existiera.

El estudio de imagen óptimo depende de la localización anatómica. Habitualmente la RMN es la imagen de elección en los tumores de extremidades porque permite una mejor delimitación tumoral en las partes blandas, es más precisa para valorar la afectación ósea o neurovascular y tiene la posibilidad de visualizar el tumor en múltiples planos, esta técnica también permitiría realizar fusión de imagen con la TAC de planificación. Sin embargo cuando un tumor está muy próximo a un hueso, la TAC permite visualizar mejor la posible erosión cortical.<sup>8</sup> Frecuentemente la RMN muestra un edema peritumoral extenso por planos fasciales, éste puede contener células tumorales que faciliten la diseminación tumoral.<sup>9,10</sup>

El tratamiento quirúrgico realizado va a condicionar los volúmenes en función de la posibilidad de contaminación de tejidos durante el mismo. Cuando un tumor está localizado en un compartimento fascial claro, como sucede en el muslo, éste actúa como elemento de contención a la diseminación tumoral, siempre que no haya sido manipulado quirúrgicamente. Las membranas interóseas, fascias, y los huesos son estruc-

turas que crean también una barrera a la propagación tumoral, por lo tanto debemos conocer si éstas han sido manipuladas durante la cirugía.<sup>11</sup> Los sarcomas que se originan en el triángulo femoral, hueso poplíteo, pies, manos, hombros y la mayoría de regiones del tronco son extracompartimentales por definición.

La colocación de clips metálicos puede facilitar la localización del lecho o del residuo tumoral.

La cicatriz quirúrgica, zonas de biopsia y drenajes serán consideradas siempre zonas de riesgo, salvo que la cirugía se haya realizado en un sólo bloque y a distancia del tumor inicial.<sup>12</sup> Si se coloca un colgajo para la reconstrucción, la zona donante no debe incluirse, salvo que existan márgenes de resección positivos y se asuma que el colgajo pueda estar contaminado.<sup>11</sup>

El estado de los márgenes quirúrgicos no va a condicionar la elección de volúmenes pero sí va a modificar la dosis total prescrita.

A lo largo de décadas los tratamientos con radioterapia externa en sarcomas de partes blandas han empleado grandes volúmenes con márgenes superiores a 10 cm, y en muchos casos se incluía todo el compartimento afecto. Actualmente ha variado esta filosofía utilizando límites mucho más reducidos, en base al mejor conocimiento del patrón de recidiva, a la observación de



que la utilización de grandes volúmenes no modifica el control local, y a la aplicación de los resultados favorables obtenidos con técnicas de braquiterapia donde se emplean márgenes muy limitados de aproximadamente 2 cm, sin intentar incluir cicatriz quirúrgica o drenajes.<sup>13,14</sup> Habitualmente los volúmenes utilizados en radioterapia preoperatoria son más limitados que los empleados en la postoperatoria, al tener que incluir en estos todas las zonas manipuladas quirúrgicamente.<sup>15</sup>

No existe en la bibliografía un consenso sobre la definición de volúmenes y a pesar de ser un tema de debate no se han diseñado estudios prospectivos que lo esclarezcan. Esto probablemente está condicionado por los resultados muy favorables obtenidos a nivel de control local que en estos tumores se mantienen en el 85-90% a largo plazo.<sup>1</sup>

Lo primero que tenemos que definir es el volumen tumoral: **GTV**. En radioterapia preoperatoria el GTV corresponde al tumor visible radiológico. En la postoperatoria al haberse extirpado el tumor no hay GTV real y hay que representar un GTV virtual, basándonos en las pruebas de imagen prequirúrgicas. Esto es a veces difícil por la importante alteración anatómica que condiciona la cirugía.

Para crear el **CTV** hay que tener en cuenta las posibles zonas de propagación subclínica de estos tumores. Existe

una mayor facilidad a la propagación longitudinal a través de fascias, que a la propagación axial afectando compartimentos contiguos. Por este motivo los márgenes longitudinales siempre serán mucho mayores que los axiales, tanto en tumores de extremidades como en el resto de localizaciones. En el CTV hay que incluir además del volumen tumoral, cicatrices, drenajes y todos los tejidos adyacentes manipulados durante la cirugía que tengan riesgo de contener enfermedad microscópica. O'Sullivan y col.<sup>11</sup> aconsejan que si tratamos una localización compartimental se debe incluir como margen axial la fascia adyacente del compartimento que contiene el tumor, sólo alrededor del GTV con márgenes, sin intentar incluir toda la longitud del compartimento. Es controvertida la posible inclusión en el CTV del edema peritumoral observado en la RMN, porque incluirlo puede incrementar notablemente el tamaño del campo de tratamiento.<sup>9</sup>

A este volumen hay que asociarle un margen que cubra las incertidumbres del posicionamiento para crear el **PTV**. Este margen suele ser de 0,5 cm alrededor del CTV,<sup>16</sup> pero hay que tener en cuenta que puede ser mayor si no se dispone de una adecuada inmovilización o si tratamos localizaciones anatómicas en las que esté implicado el movimiento respiratorio como son el abdomen y el tórax.

En los miembros hay que excluir de la zona de alta dosis una parte de su circunferencia, con objeto de prevenir el linfedema crónico. Si esto no fuera factible esta zona no debe recibir una dosis superior a 40 Gy.<sup>11</sup> Si se incluye un hueso de carga hay que proteger una parte de su circunferencia de la zona de alta dosis, si éste no se encuentra afecto, con objeto de reducir el riesgo de fracturas. Asimismo no debe incluirse una articulación entera durante todo el tratamiento por el riesgo de pérdida de función, debiendo intentar preservar el 50% de ésta,<sup>17</sup> así como tampoco zonas de presión como codo y talón salvo que sea inevitable porque exista contaminación quirúrgica.

Debe colocarse un bolus en todas las cicatrices y drenajes, salvo que el haz de irradiación incida en dirección tangencial.

Valoraremos la protección gonadal en tumores pélvicos, de muslo superior y región inguinal.

Existen localizaciones complejas

donde el empleo de márgenes amplios no es factible, sea por la inmediata proximidad a estructuras críticas como sucede en la base de cráneo, tumores espinales, paraespinales, o por la propia anatomía que lo limita como son los tumores de manos y pies. En tumores de cabeza y cuello, también se tiende a emplear volúmenes más limitados.<sup>8</sup> Los sarcomas retroperitoneales son otra patología compleja por los órganos dosis limitantes adyacentes (intestino, riñón, hígado) y por el gran volumen que suelen presentar en el diagnóstico.

En el tratamiento radioterápico de tumores quimiosensibles como son el rabdomiosarcoma, PNET y el sarcoma de Ewing extraóseo, se haya realizado o no cirugía previa, hay que considerar como GTV el volumen tumoral prequimioterapia.<sup>11</sup>

Dado el bajo riesgo de diseminación ganglionar no hay que incluir rutinariamente cadenas ganglionares, podría ser una opción a considerar en ciertas histologías.<sup>6,18</sup>

## 2. MÁRGENES

---

Habitualmente el tratamiento radioterápico se realiza en dos o tres fases. En una primera fase se diseña un amplio volumen incluyendo el GTV, zonas de propagación subclínica y todas las cicatrices (valorando si se

incluye o no edema peritumoral) hasta 45-50 Gy, ésto se sigue de una o dos reducciones sobre el GTV con volúmenes más limitados según la localización tumoral, hasta alcanzar la dosis total prescrita.<sup>8,16</sup>



Hay amplio debate sobre qué márgenes son los más adecuados para generar estos volúmenes, no existiendo consenso sobre ellos tanto en radioterapia pre o postoperatoria. En la revisión realizada de la bibliografía encontramos datos divergentes que pasamos a exponer.

Existe más uniformidad en los criterios empleados en radioterapia preoperatoria, aconsejándose márgenes sobre el GTV de 2-5 cm longitudinales y 2 cm axiales para la primera fase.<sup>1,11,12</sup> Cuando existen márgenes quirúrgicos positivos no hay acuerdo sobre el empleo de una segunda fase tras la cirugía, ni sobre el volumen a incluir en esta. No se ha definido si debe incluirse el volumen administrado en la primera fase o debe ser un volumen mayor que englobe el campo quirúrgico postoperatorio.<sup>11</sup>

En relación a tratamientos postoperatorios hay muchas divergencias. Centros norteamericanos como el National Cancer Institut mantienen la utilización de grandes volúmenes llegando incluso a tratar todo el grupo muscular desde el origen a la inserción en una primera fase, seguido por una segunda fase a volúmenes mas reducidos.<sup>19,20</sup> En el M.D. Anderson emplean un margen longitudinal sobre el lecho tumoral de 5 cm para tumores grado 1 y 7 cm para grados 2-3, con márgenes axiales de 2-3 cm, seguido por una sobreimpresión al lecho tumoral con 3-4 cm de margen.<sup>21</sup>

En el Massachussets General Hospital, Suit y col. utilizan margen longitudinal <5 cm para tumores pequeños grado 1, de 5-10 cm para tumores grandes grado 1 y pequeños grado 2-3, y 10-15 cm para tumores grandes de alto grado.<sup>22</sup> El MSKCC aconseja incluir lecho tumoral con 5-10 cm de margen longitudinal, seguido por una o dos reducciones, con margen axial mínimo de 2 cm.<sup>16</sup> Otros grupos norteamericanos como UCSF y Stanford aconsejan 7-10 cm longitudinal para tumores grandes de alto grado y 5 cm para pequeños de bajo grado.<sup>6</sup>

En el protocolo del INC de Canada, O'Sullivan y col.<sup>11</sup> describen de forma muy detallada los CTVs aconsejados, emplean un margen longitudinal de 4-5 cm alrededor del lecho tumoral incluyendo toda la cicatriz, edema peritumoral y alteraciones postquirúrgicas con margen axial mínimo de 2 cm para la primera fase independientemente del grado, seguido de una sobreimpresión que incluye lecho tumoral con 2 cm. O'Sullivan y otros autores europeos como Lartigau aconsejan que aunque los grupos americanos propugnen el empleo de márgenes amplios para tumores de alto grado, los resultados actuales muestran que 5 cm a nivel longitudinal para la primera fase puede ser un compromiso aceptable.<sup>8,12</sup> Parece que el empleo de márgenes más pequeños de 5 cm sí se asocia a un alto índice de fracaso local.<sup>13</sup>



En sarcomas retroperitoneales los márgenes tienden a ser más limitados aconsejándose 2-5 cm longitudinales sobre el GTV y 2 cm axiales.<sup>11</sup> En sarcomas de cabeza y cuello los márgenes de la primera fase son de 4-5 cm, los de la sobreimpresión son muy variables depen-

diendo de zonas críticas adyacentes pero deberían ser de 2 cm y no se trata electivamente el cuello en casos N0.<sup>24,25</sup> En localizaciones especialmente dificultosas como la base del cráneo hay que intentar que el CTV cubra la zona del lecho con un margen mínimo de 1 cm.<sup>11</sup>

## PRESCRIPCIÓN DE DOSIS

Los datos actuales muestran que los sarcomas son tumores radiosensibles, aunque estudios retrospectivos no hayan podido encontrar una clara relación dosis-respuesta.<sup>6,14</sup>

En tratamientos preoperatorios la dosis más habitual es de 50 Gy (45-55 Gy) en una primera fase, añadiendo en casos seleccionados una sobreimpresión de 10-16 Gy si existen márgenes quirúrgicos positivos. Se utiliza fraccionamiento convencional de 1.8-2 Gy/sesión.<sup>11,12</sup>

En tratamientos postoperatorios se utiliza en la fase inicial una dosis capaz de esterilizar la enfermedad microscópica de 45-50 Gy seguido de una sobreimpresión de 10-20 Gy. El fraccionamiento utilizado es el convencional.<sup>12,14</sup> La dosis total dependerá del grado, tamaño tumoral, estado del margen quirúrgico y localización.

En algunos centros varían la dosis en función del grado y utilizan dosis totales

de 60 Gy para tumores de bajo grado y 65 Gy para alto grado,<sup>6</sup> para otros centros el grado no modifica la dosis total.

El tamaño tumoral puede condicionar que no sea factible un gran volumen de tratamiento a una dosis determinada, por anticipar que se puedan originar importantes secuelas.

En relación a los márgenes se aconsejan 60-66 Gy para márgenes negativos, 65-70 Gy para márgenes microscópicamente infiltrados y 70-76 Gy para enfermedad residual voluminosa.<sup>6,26</sup> La dosis total se reduce en un 10% si los pacientes reciben también quimioterapia con adriamicina.

La dosis en otras localizaciones que no sean extremidades dependerá del volumen y tolerancia de órganos críticos adyacentes.

La dosis en tumores quimiosensibles variará entre 45-60 Gy en función de la respuesta a la quimioterapia y situación del margen quirúrgico.

## ÓRGANOS CRÍTICOS

Muchos sarcomas se originan en las extremidades y aquí existen pocos órganos vulnerables para originar secuelas graves.<sup>8</sup> A nivel de extremidades, el fémur constituye el principal órgano de riesgo. Se asume que el riesgo de fractura en huesos de carga que han recibido radioterapia es infrecuente (2%) con dosis de 50 Gy, sin

embargo con dosis iguales o superiores a 60 Gy este riesgo se sitúa en el 10%.<sup>1,15,17</sup> La probabilidad de fractura es más evidente si se ha realizado una resección perióstica.<sup>16</sup> En el resto de localizaciones, la posibilidad de órganos críticos es muy variada y las dosis de tolerancia han sido comentadas en otros capítulos.

## PLANIFICACIÓN

Hay que realizar una planificación en RTC3D. Dado que una mayoría de los sarcomas habitualmente se localizan en las extremidades se deben utilizar fotones de baja energía 4-10 MV, en otras localizaciones con mayor espesor como tórax o abdomen se utilizaran energías mayores adecuándose a la profundidad del volumen. Deben utilizarse cuñas o compensadores del haz para homogeneizar al máximo las dosis. Los campos

de tratamiento deben diseñarse mediante el BEV para obtener la mayor conformación posible y proteger al máximo los tejidos sanos situados fuera del PTV (Figuras 1-3). La progresiva implantación de la IMRT permitirá conformar más adecuadamente las dosis a volúmenes complejos, irregulares, cóncavos, y disminuir las dosis a tejidos cutáneos cuando se considere de interés por ejemplo en tratamientos preoperatorios.<sup>11,16</sup>

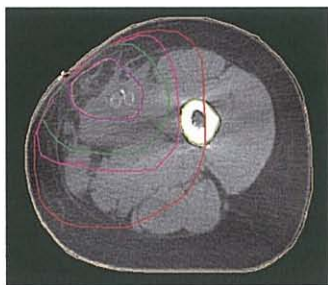


Figura 1A

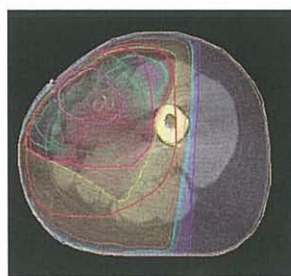


Figura 1B

Fig 1. A) Sarcoma de muslo: corte axial con volúmenes blancos (GTV: morado, PTVs: verde, rosa, rojo). B). Isodosis de tratamiento.

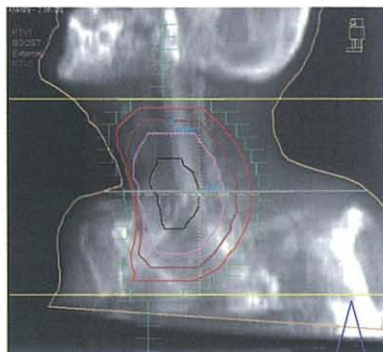


Figura 2A



Figura 2B

Fig 2. A) Sarcoma tiroideo: DRR con volúmenes blancos (GTV: negro, PTVs: rosa, granate, rojo) y campo oblicuo de tratamiento. B) Isodosis de tratamiento.

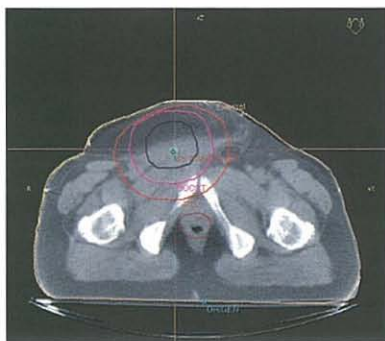


Figura 3A

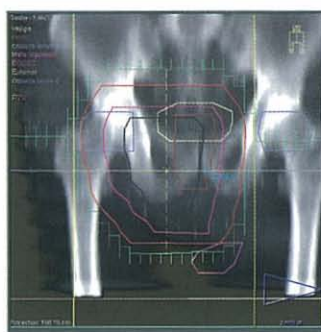


Figura 3B

Fig 3. A) Sarcoma inguinal: corte axial con volúmenes blancos (GTV: negro, PTVs: rosa, rojo). B) DRR con volúmenes blancos, órganos críticos (vejiga: amarillo, recto: granate, testículos: rosa, cabezas femorales: azul) y campo anterior de tratamiento.

## CONCLUSIONES

1. En simulación optimizar el posicionamiento. Es recomendable utilizar inmovilizadores. Realizar TAC con cortes cada 0,5 cm en la misma posición del tratamiento.
2. En radioterapia preoperatoria para crear el CTV de la primera fase incluir GTV con márgenes de 3-5 cm longitudinales y 2 cm axiales. Valoración individualizada de la sobreimpresión si existen márgenes quirúrgicos positivos, incluyendo GTV con 2 cm en todas las direcciones. Delimitar el PTV dando un margen de 0,5-1 cm al CTV según sistema de inmovilización y posibilidad de movimiento respiratorio. Utilizar dosis de 50 Gy en la primera fase y 10-16 Gy en la sobreimpresión.



3. En la radioterapia postoperatoria y a nivel de las extremidades para crear el CTV de la primera fase incluir GTV virtual, tejidos manipulados y cicatrices, con márgenes longitudinales de 4-7 cm sobre el GTV y margen axial mínimo de 2 cm. Realizar posteriormente una o dos reducciones sobre el GTV, la última con 2 cm de margen. Delimitar los PTV dando márgenes a los CTV de 0,5-1 cm. En otras localizaciones los márgenes serán más variables según órganos críticos adyacentes. Utilizar dosis de 60-64 Gy para márgenes quirúrgicos negativos, 65-70 Gy para tumor residual microscópico y 70-76 Gy para enfermedad residual voluminosa.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> BRENNAN MF, SINGER S, MAKI RG, et al. Soft Tissue Sarcoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 7th edition, 2005:1581.
- <sup>2</sup> FONG Y, COIT DG. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993; 218:72.
- <sup>3</sup> MAZERON JJ, SUIT HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987 Oct 15; 60(8):1800-8.
- <sup>4</sup> WATSON DI, COVENTRY BJ, LANGLOIS SL, et al. Soft-tissue sarcoma of the extremity: experience with limb-sparing surgery. *Medical Journal of Australia* 1994; 160(7): 412-416.
- <sup>5</sup> GEER RJ, WOODRUFF J, CASPER ES, et al. Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults. *Archives of Surgery* 1992; 127(11): 1285-1289.
- <sup>6</sup> LE QT, PHILLIPS TL, LEIBEL SA. Sarcomas of Soft Tissue. In : *Textbook of Radiation Oncology*. Leibel SA, Phillips TL, eds. Second edition. Philadelphia, Saunders, 2004: 1335.
- <sup>7</sup> MCGINN, CJ. Soft tissue sarcomas (excluding retroperitoneum). In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Pérez C.A, Brady L, Halperin E, et al. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2004: 2185-2205.
- <sup>8</sup> O'SULLIVAN B, WYLIE J, CATTON C, et al. The local management of soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol*. 1999 Oct; 9(4): 328-48.
- <sup>9</sup> MANASTER BJ. Musculoskeletal oncologic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Nov; 21(6):1643-51.
- <sup>10</sup> WHITE LM, WUNDER JS, BELL RS, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1; 61(5):1439-45.
- <sup>11</sup> O'SULLIVAN B, WUNDER J, PISTERS PW. Target description for radiotherapy of soft tissue sarcoma. In: Gregoire V, Scalliet P, Ang KK, eds. *Clinical target volumes in conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy*. Heidelberg: Springer, 2003: 205.
- <sup>12</sup> LARTIGAU E, KANTOR G, TAIEB S, et al. Definitions of target volumes in soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer Radiother*. 2001 Oct; 5(5):695-703.
- <sup>13</sup> MUNDT AJ, AWAN A, SIBLEY GS, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul 15; 32(4):977-985.
- <sup>14</sup> O'SULLIVAN B, ALEKTIAR KM. Management of adult soft tissue sarcoma. Refresher Course. ASTRO 2004.

- <sup>15</sup> O'SULLIVAN B, WARD I, HAYCOCKS T, et al. Techniques to modulate radiotherapy toxicity and outcome in soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2003 Dec; 4(6):453-64.
- <sup>16</sup> HONG L, ALEKTIAR KM, HUNT M, et al. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul 1; 59(3):752-9.
- <sup>17</sup> ALEKTIAR KM, MCKEE AB, JACOBS JM, et al. Outcome of primary soft tissue sarcoma of the knee and elbow. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Sep 1; 54(1):163-9.
- <sup>18</sup> WARD I, HAYCOCKS T, SHARPE M, et al. Volume-based radiotherapy targeting in soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Res*. 2004; 120:17-42.
- <sup>19</sup> YANG JC, ROSENBERG SA, GLATSTEIN EJ, et al. Sarcomas of soft tissues. In: De Vita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1993: 1436.
- <sup>20</sup> TEPPER J, ROSENBERG SA, GLATSTEIN E. Radiation therapy technique in soft tissue sarcomas of the extremity--policies of treatment at the National Cancer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982 Feb; 8(2): 263-73.
- <sup>21</sup> POLLACK A, ZAGARS GK, GOSWITZ MS, et al. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Oct 1; 42(3):563-72.
- <sup>22</sup> SUIT HD, SPIRO I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol*. 1994 Sep-Oct; 10(5):347-56.
- <sup>23</sup> ALEKTIAR KM, LEUNG D, ZELEFSKY MJ, et al. Adjuvant radiation for stage II-B soft tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15; 20(6):1643-50.
- <sup>24</sup> MCKENNA WG, BARNES MM, KINSELLA TJ, et al. Combined modality treatment of adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Aug; 13(8):1127-33.
- <sup>25</sup> TRAN LM, MARK R, MEIER R, et al. Sarcomas of the head and neck. Prognostic factors and treatment strategies. *Cancer*. 1992 Jul 1; 70(1):169-77.
- <sup>26</sup> NCCN. Practice Guidelines in Oncology, v.1. 2006.
- <sup>27</sup> Holt GE, Griffin AM, Pintilie M, et al. Fractures following radiotherapy and limb-salvage surgery for lower extremity soft-tissue sarcomas. A comparison of high-dose and low-dose radiotherapy. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Feb; 87(2):315-9.



# LINFOMAS

---

PÉREZ CASAS, A. Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

DOMÍNGUEZ, M.A. Hospital General de Navarra.

---





## INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años, el papel de la radioterapia en el tratamiento de los linfomas ha cambiado de forma sustancial. Con el advenimiento de quimioterapias progresivamente más eficaces y seguras, especialmente en la enfermedad de Hodgkin (EH) temprana, ha pasado de ser utilizada como agente único con alto potencial curativo -años 1950 a 1980- a emplearse como un componente de las combinaciones con quimioterapia.<sup>1,2,3,4</sup>

Por otra parte, en este contexto de tratamientos combinados, su utilización en campos extensos se ha sustituido por la administración de radiación a volúmenes pequeños, a través de campos reducidos que posibilitan el uso de

la planificación conformada en 3D. Los ensayos fase III que se han llevado a cabo han demostrado ampliamente que esta reducción del tamaño de los campos no ha supuesto merma en los resultados,<sup>5,6,7</sup> mientras que existen indicios de que ésto repercute favorablemente en la toxicidad coronaria y en la aparición de segundos tumores.<sup>8</sup>

A continuación, se revisan los volúmenes a irradiar en la EH y en los linfomas no Hodgkin (LNH), así como los campos y técnicas de planificación adecuadas para tratarlos con el mejor índice terapéutico, según las indicaciones recomendadas para los estadios precoces y avanzados, en las variadas presentaciones posibles.

## ENFERMEDAD DE HODGKIN

Las indicaciones para la radioterapia en la EH varían fundamentalmente en función de la extensión de la enfermedad. En la actualidad, mientras se mantiene el sistema de estadificación de Ann Arbor con las modificaciones introducidas 18 años más tarde en Cotswolds,<sup>9,10</sup> no se recomienda la laparotomía exploradora,<sup>11</sup> que durante décadas ha sido una pieza básica para completar el estudio de extensión en la EH, salvo en situaciones excepcionales.

Mientras que en EE.UU. la mayoría de los centros tratan a los pacientes de acuerdo a la tradicional subclasificación en estadios precoces (I-IIA o B) y avanzados (III-IVA o B; I-IIB con enfermedad voluminosa),<sup>12</sup> en Europa la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) han clasificado a los pacientes estadios I y II como desfavorables o de riesgo intermedio (tabla 1) si presentan cualquiera de los factores

pronósticos negativos de la enfermedad temprana (tabla 2).

El Internacional Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease identificó y validó los siete factores pronósticos negativos para la enfermedad avanzada que se recogen en la tabla 2, con la intención de que pudieran ser útiles para la selección de pacientes para tratamientos o intensificados o reducidos.<sup>13</sup>

La clasificación de los pacientes con EH en tres grupos pronósticos como muestra la tabla 1, es un instrumento robusto para administrar tratamientos a la medida del riesgo, utilizada en la práctica diaria, en ensayos clínicos de última generación y en guías terapéuticas; por el contrario, la estadificación de los pacientes con enfermedad avanzada en riesgo moderado (con 3-7 factores presentes) o bajo (0-2 factores

**Tabla 1. Principios para la estadificación.**

Sin laparotomía exploradora.

Estadios de Cotswolds - Ann Arbor

Tres grupos pronósticos mayores:

- Favorable (estadios I y II sin factores de riesgo)
- Intermedio (estadios I y II con uno o más factores de riesgo)
- Avanzado (estadio III-IV)

**Tabla 2. Factores de riesgo.**

Estadios I y II	
EORTC	GHSG
- Mediastino voluminoso	- Mediastino voluminoso
- Edad $\geq 50$ años	- Enfermedad extraganglionar
- VSG ( $\geq 30$ mm/h si síntomas B y $\geq 50$ mm/h sin síntomas B)	- VSG elevada ( $\geq 30$ mm/h si síntomas B y $\geq 50$ mm/h sin síntomas B)
- $\geq 4$ áreas ganglionares afectadas	- $\geq 3$ áreas ganglionares afectadas
Enfermedad avanzada	
- Albúmina $< 4$ g/dL.	
- Hemoglobina $< 10,5$ g/dL.	
- Sexo masculino	
- Edad $\geq 45$ años	
- Estadio IV	
- Leucocitos por $\text{mm}^3 \geq 15.000$	
- Recuento de linfocitos $< 600/\text{mm}^3$ o $< 8\%$ del total de glóbulos blancos	



presentes), sólo puede utilizarse en la toma de decisiones terapéuticas con cautela.<sup>2,11</sup>

Por otra parte, para completar la visión general de los factores pronósticos que determinan los grupos de riesgo para la selección del tratamiento en la EH, hay que hacer referencia al buen pronóstico

del subtipo histológico nodular de predominio linfocítico. Habitualmente se presenta sin síntomas B, extensión extraganglionar o afectación mediastínica o voluminosa y aparece en la clasificación WHO/REAL separado de los cuatro subtipos que se agrupan bajo la denominación EH clásica.<sup>14</sup>

## EXTENSIÓN DE LA IRRADIACIÓN

En su brazo investigacional, el ensayo S1 de Stanford fue uno de los primeros en restringir la irradiación a volúmenes limitados a las regiones afectadas, asociándola con quimioterapia MOPP y comparándola con radioterapia extendida exclusiva en el brazo control. Con los resultados se aportaron, desde la escuela que más impulso había dado a la radioterapia extendida<sup>15</sup>—venida a ser el “estándar de oro” del tratamiento de la EH locorregional localizada hasta mediados de los noventa y aportando la curación a la mayoría de estos casos durante 50 años— las primeras evidencias de que los campos de irradiación limitados a las áreas ganglionares afectadas (RTCA) podían sustituir a los extendidos (RTCE) cuando la quimioterapia se incluía en el programa de tratamiento.<sup>5</sup>

Con la llegada de combinaciones quimioterápicas menos tóxicas e incluso más eficaces (ABVD vs. MOPP),<sup>16,17,18</sup> la RTCA se ha converti-

do después de la quimioterapia en la manera estándar de administrar la radioterapia en la EH.<sup>1-4</sup> Por otra parte, la posibilidad en los programas de tratamiento combinado, de utilizar campos de irradiación circunscritos a las áreas ganglionares afectadas y dosis más bajas de RT, se ha impuesto también para sortear la aparición de la conocida toxicidad tardía de las dosis y volúmenes requeridos para el control de la EH con radioterapia como agente único. Especialmente, la inducción de segundos tumores<sup>19,20,21</sup> y el daño cardíaco.<sup>22</sup>

Paralelamente, los tratamientos combinados en la EH localizada, permiten también disminuir el número de ciclos de quimioterapia<sup>23</sup> y por tanto la toxicidad dosis-dependiente de algunos citostáticos, particularmente, en el caso de la combinación actualmente estándar, la toxicidad cardíaca y pulmonar después de 6-8 ciclos de ABVD.<sup>16,24</sup>

Se completa así el giro radical en la estrategia para la EH localizada vigente

durante cinco décadas: la RT como agente único, maximizada en dosis y volúmenes, ha sido sustituida por el empleo de combinaciones de irradiación y quimioterapia, en las que ambos agentes se emplean por debajo de su potencial, para minimizar el riesgo de recidiva y la toxicidad.

En este contexto, podemos abordar pormenorizadamente el estudio de los volúmenes de irradiación que se emplean para el tratamiento de los linfomas. Yahalom ha recogido recientemente la siguiente relación de los campos que se utilizan:<sup>3</sup>

- Campos afectos (CA), que engloban la extensión del grupo ganglionar al que pertenecen los ganglios afectados. Para las localizaciones extraganglionares, cuando no existe afectación ganglionar, incluyen sólo el órgano afectado.
- Campos regionales (CR), que incluyen el grupo de los ganglios afectados y, al menos, un grupo ganglionar adyacente no afectado. Para las localizaciones extraganglionares desde el órgano afectado hasta incluir un grupo ganglionar regional libre.
- Campos para los ganglios afectados (CGA), que se delimitan para tratar un CTV que corresponde exclusivamente a los ganglios linfáticos inicialmente afectados, dando 1-1,5 cm de margen para la conformación del PTV.
- Campos extendidos (CE), que abarcan la región ganglionar afectada y todas las regiones ganglionares no afectadas, anatómica y funcionalmente adyacentes. El campo que incluye todos los grupos ganglionares por encima del diafragma es el conocido clásicamente como mantle y el que incluye todos los niveles infradiafragmáticos, con o sin el bazo, llamado Y invertida. Se habla de irradiación nodal total (INT) cuando la radioterapia se administra a todos los niveles ganglionares, a ambos lados del diafragma, y de irradiación nodal subtotal (INST) cuando se excluyen del volumen anterior los ganglios pélvicos.

Sin embargo, las interpretaciones que se hacen de los términos empleados para designar los campos de irradiación limitada, recogidas en los párrafos anteriores, no son unánimes. Una expresión tan común como la de campos afectos no significa lo mismo, por ejemplo, para el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y para la British Columbia Cancer Agency (BCCA) (tabla 3). Además, al problema de conceptos no coincidentes, entre grupos de expertos que elaboran guías clínicas denominando igual a lo que definen de manera distinta, se añade el de la confusión



**Tabla 3. Definiciones de campos de irradiación.**

<b>Campos</b>	<b>NCCN</b>	<b>BCCA</b>
Campos afectos (CA)	Exclusivamente regiones ganglionares afectadas	Ganglios inicialmente afectados + margen de 5 cm proximal y distal (sin superar los márgenes clásicos de los campos extendidos)
Campos regionales (CR)	Regiones ganglionares afectadas + inmediatamente adyacentes	Región ganglionar estándar que contiene el/los ganglios afectados
Enfermedad residual (ER)		Enfermedad residual PET+

*NCCN = National Comprehensive Cancer Network. BCCA = British Columbia Cancer Agency.*

derivada de la imprecisión de los términos que se utilizan habitualmente en las definiciones de los campos de irradiación para los linfomas. Las expresiones áreas ganglionares, grupos ganglionares o regiones ganglionares, sufren valoraciones diversas.

Con estas premisas hay que valorar las extensiones de los CA que se recogen en la tabla 4, procedentes de la guía para la delimitación de los CA en la irradiación de la EH elaborada para el Cancer and Leukemia Group B (CALGB) por Yahalom y Mauch,<sup>1</sup> fruto del consenso alcanzado en el Fifth Internacional Symposium on Hodgkin's Lymphoma (Colonia, septiembre de 2001).<sup>25</sup> Y se puede entender que frecuentemente las áreas recomendadas para las diversas localizaciones no se ajusten plenamente a una interpretación estricta del concepto de CA que se ha recogido anteriormente, procedente del propio Yahalom. Así, las extensiones que se recomiendan para el mediastino –incluyendo electivamente los ganglios

supraclaviculares (GSC) mediales–, para la afectación axilar –incluyendo los ganglios supraclaviculares e infraclaviculares– (Fig. 1) o para la afectación inguino-femoral o ilíaca externa (Fig. 2), entran más propiamente en las de los CR.

La delimitación de los CA en la EORTC<sup>26</sup> se ajusta con más determinación a las áreas o regiones ganglionares afectadas, evitando la inclusión de regiones ganglionares adyacentes, salvo en lo necesario para asegurar la dosis prescrita en toda la región afectada (Fig. 3). El margen superior de los campos mediastínicos, por ejemplo, se sitúa sobre las primeras costillas, derecha e izquierda, y no en el interespacio C5-C6 abarcando a las regiones supraclaviculares electivamente. Sin embargo el bazo, igual que en el ensayo HD8 del GHSG,<sup>27</sup> se incluyó electivamente en el volumen de irradiación en los casos de afectación de los ganglios paraaórticos.



Algunas recomendaciones para los CA, aunque desvirtúan el concepto de tratar la región ganglionar afectada completa y en toda la extensión previa a la quimioterapia, son universalmente aceptadas.

Siempre se deben adecuar los márgenes laterales de los campos mediastínicos y paraaórticos a los límites de la afectación posquimioterapia y, en caso de afectación sólo del mediastino superior, subir el

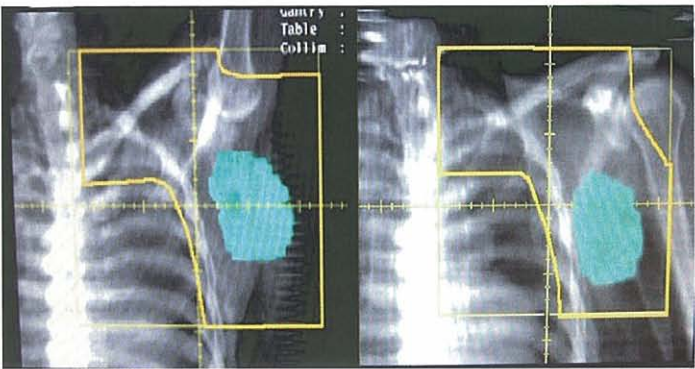


Fig. 1: CA para la afectación axilar según las recomendaciones adoptadas por el CALGB (tabla 4)<sup>1</sup>. Comunicación personal de Yahalom en la reunión de ASTRO 2005.

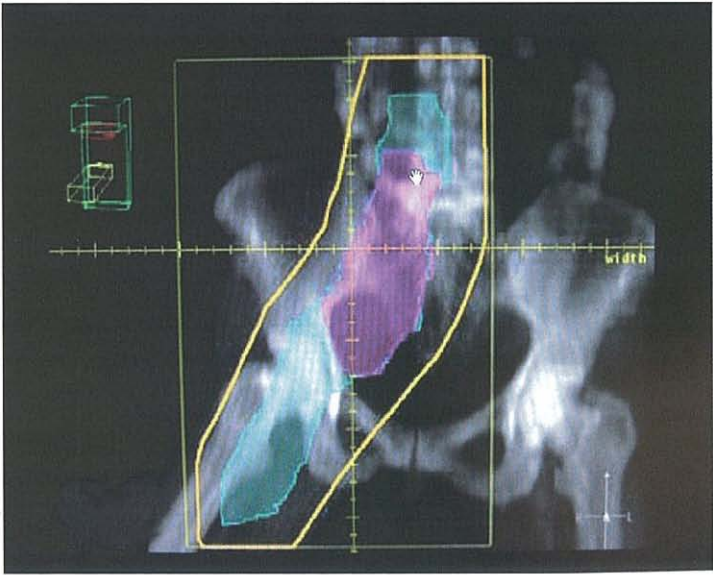


Fig. 2: CA para la afectación inguino-femoral/iliaca externa según las recomendaciones adoptadas por el CALGB (tabla 4)<sup>1</sup>. Comunicación personal de Yahalom en la reunión de ASTRO 2005.

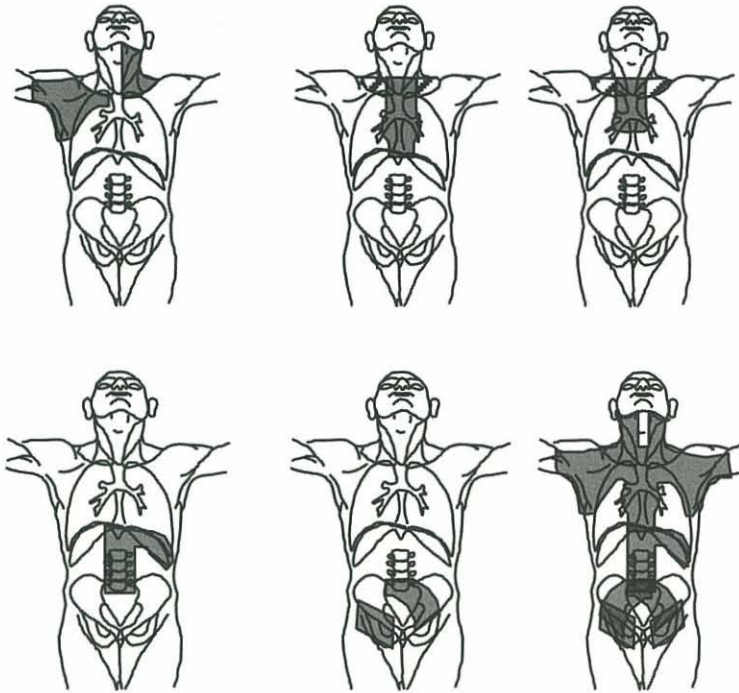


Fig. 3: CA en el ensayo EORTC 20884.<sup>26</sup>

límite inferior del campo mediastínico hasta situarlo 4 ó 5 cm por debajo de la carina.<sup>1,26</sup>

También es práctica obligada, para evitar las incertidumbres de las separaciones o solapamientos en las uniones de campos, uniformemente recomendada desde la implantación de los campos extendidos tradicionales, abarcar todas las regiones afectadas en un campo único si resulta tolerable y anatómicamente factible.

Para el diseño de los CA conviene señalar, por último, que la conformación definitiva de los campos puede variar de un paciente a otro dependien-

do de consideraciones individualizadas -clínicas, anatómicas y de tolerancia de los tejidos normales-. Sin embargo, para garantizar altos estándares en la práctica diaria, aunque no existen recomendaciones completamente uniformes, deben atenderse guías expresamente realizadas con este objetivo. No es posible guiarse de criterios no contrastados o desenfocados, como utilizar el diagrama adoptado para la estadificación en la conferencia de Rye (1966),<sup>28</sup> repetidamente considerado inadecuado e insuficiente para definir los volúmenes blancos de la radioterapia en los linfomas.<sup>1,29</sup>

Tabla 4. Guía para delimitar los CA.

<p><b>I. Región cervical / supraclavicular unilateral</b> Para la afectación de cualquier nivel cervical, con o sin ganglios supraclaviculares (GSC) (Fig 4)</p>	<p><b>Posición brazos:</b> En jarras o a los lados.  <b>Límite Superior:</b> 1-2 cm por encima del extremo inferior de la apófisis mastoide, por la mitad de la barbilla.*  <b>Límite Inferior:</b> 2 cm por debajo del borde inferior de la clavícula.  <b>Límite externo:</b> Hasta incluir los 2/3 mediales de la clavícula.  <b>Límite interno:</b> a nivel de las apófisis transversas homolaterales si los GSC no están afectados, excepto si existen ganglios mediales cercanos al cuerpo vertebral en la TAC inicial. En estos casos se incluye todo el cuerpo vertebral.  Con GSC afectados, este límite se debe extender hasta las apófisis transversas contralaterales. Para estadios I, la laringe y los cuerpos vertebrales por encima de la laringe pueden bloquearse (en ausencia de ganglios mediales que lo contraindiquen).  <b>Protecciones:</b> Una posterior para la médula cervical sólo se requiere si la dosis en médula supera los 40 Gy. La glotis debe ser protegida salvo si existen ganglios en esa localización, en cuyo caso la protección debe añadirse desde los 1980 cGy.</p>
<p><b>II. Región cervical bilateral / supraclavicular</b></p>	<p>Se tratarán ambas regiones cervico-supraclaviculares como se describen para la región I, sea cual sea la extensión de la enfermedad en cada lado.  <b>Protecciones:</b> Para la médula cervical y glotis como en I. Si el paciente se trata en decúbito supino se debe proteger la boca posteriormente, para bloquear la divergencia del borde superior del haz en la boca. La barbilla debe marcarse con material radio opaco para guiar en el diseño de esta protección.</p>
<p><b>III. Mediastino</b> Cuando existan ganglios afectados mediastínicos y/o hiliares. El volumen de irradiación incluye también electivamente las regiones supraclaviculares mediales.</p>	<p><b>Posición brazos:</b> A los lados o en jarras. Puede considerarse colocar los brazos hacia arriba si existe afectación axilar.  <b>Límite Superior:</b> Interespacio C5-C6.  En caso de afectación de los GSC el borde superior debe situarse encima de la laringe y el borde lateral ajustarse como en I.  <b>Límite inferior:</b> El más bajo de los límites 1) 5 cm por debajo de la carina y 2) 2 cm por debajo del borde caudal pre-quimioterapia.  <b>Límite externo:</b> El del volumen posquimioterapia con un margen de 1,5 cm.  <b>Área hiliar:</b> Debe incluirse con margen de 1cm (ó 1,5 cm si inicialmente afectada).</p>
<p><b>IV. Mediastino con afectación de ganglios cervicales</b></p>	<p>Límites atendiendo las recomendaciones de I, II y III.  Cuando existe afectación cervical bilateral resulta un mantle sin axilas. Cuando los ganglios paracardíacos están afectados inicialmente, se debe tratar todo el corazón hasta 14,4 Gy y los ganglios inicialmente afectados hasta 30,6 Gy.</p>
<p><b>V. Región axilar</b> Cuando existe afectación axilar. Se deben tratar los ganglios homolaterales axilares, infraclaviculares y supraclaviculares. Se recomienda delimitar los volúmenes con TAC.</p>	<p><b>Posición brazos:</b> En jarras o hacia arriba.  <b>Límite superior:</b> Interespacio C5-C6.  <b>Límite inferior:</b> El más caudal de 1) punta de la escápula y 2) 2 cm por debajo del ganglio axilar más bajo.  <b>Límite interno:</b> Apófisis transversas cervicales homolaterales. Incluir los cuerpos vertebrales sólo en caso de ganglios GSC afectados.  <b>Borde lateral:</b> Luz en la axila.</p>



<b>VI. Bazo</b> Cuando existen imágenes de afectación esplénica	El volumen posquimioterapia con 1,5 cm de margen. El riñón izquierdo debe ser contorneado. Se recomienda planificación con TAC.
<b>VII. Abdomen (ganglios paraaórticos)</b>	<b>Límite Superior:</b> Interfase D10-D11 y al menos 2 cm de margen con el volumen prequimioterapia. <b>Límite inferior:</b> Base de L4 y al menos 2 cm de margen con el volumen prequimioterapia. <b>Límites laterales:</b> Los bordes de las apófisis transversas, al menos 2 cm por fuera de los márgenes posquimioterapia. Los riñones deben ser contorneados y evaluados para la preparación de los bloques. La región porta-hepatis debe ser incluida si estaba originalmente afectada (identificándola en el TAC de planificación)
<b>VIII. Región inguinal/femoral/iliaca externa</b> Cuando exista afectación en ganglios de cualquiera de estas regiones	<b>Límite superior:</b> Mitad de la articulación sacroilíaca. Si existe inicialmente afectación de ganglios de la iliaca común, el borde superior debe extenderse al interespacio L4-L5 y al menos 2 cm por encima de la extensión ganglionar inicial. <b>Límite inferior:</b> 5 cm por debajo del trocánter menor. <b>Límite lateral:</b> El trocánter mayor y 2 cm de margen lateral sobre la afectación inicial. <b>Límite interno:</b> Borde medial del agujero obturador, con al menos 2 cm de margen interno sobre los ganglios inicialmente afectados.

\* Las recomendaciones de la EORTC permiten descender el límite superior para proteger la función salivar en ausencia de enfermedad cervical superior:

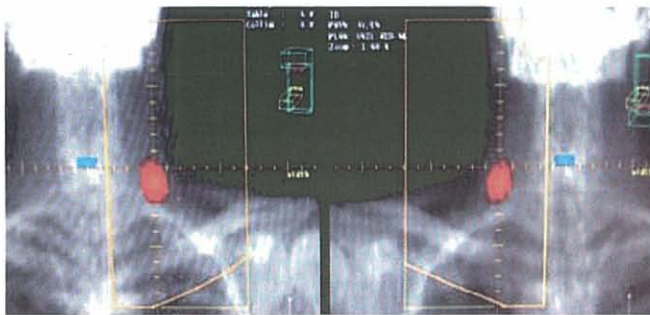


Fig 4. CA para la afectación cervical unilateral según las recomendaciones adoptadas por el CALGB (tabla 4)<sup>1</sup>. Comunicación personal de Yahalom en la reunión de ASTRO 2005.

La radioterapia con campos exclusivamente diseñados para tratar los ganglios afectados (RTCGA) ha sido

más recientemente propuesta, profundizando en el objetivo que ya hemos señalado para la elección de

campos reducidos de irradiación más quimioterapia. Frente a la irradiación de regiones ganglionares completas (RTCA), la utilización de campos sólo para los ganglios afectados, permite una reducción significativa de los volúmenes de irradiación. Además, Mehdí y col. han sugerido que la RTCGA puede ser tan eficaz como la RTCA en los tratamientos combinados, valorando que en su serie el fracaso después de qui-

mioterapia exclusiva –seis ciclos o más– en pacientes con EH estadios I y II, se produjo en las localizaciones ganglionares inicialmente afectadas en el 83% de los casos y exclusivamente en esas localizaciones en el 45%. Sin embargo la RTCGA, a falta de experiencias más sólidas, debe emplearse con precaución en tratamientos combinados, especialmente si se utilizan 2 a 4 ciclos de quimioterapia.<sup>29</sup>

## AVANCES EN EL DISEÑO Y ADMINISTRACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

---

Dado el giro radical en la irradiación de la EH, la necesidad de tratar grandes volúmenes ha desaparecido en muchos casos. Habitualmente se tratan volúmenes reducidos, que permiten implementar técnicas alternativas a las que resultaban obligadas para incluir extensas regiones en el volumen a irradiar, es decir a los métodos convencionales de irradiación a través de campos AP-PA. La RTCA permite la utilización en muchos casos de las técnicas de conformación que han aparecido en los últimos 15 años con la mejora sustancial que se ha producido en la tecnología del diagnóstico por imagen y de la planificación. Es un hecho que la integración de la TAC de alta velocidad y resolución en la

simulación y en los sistemas de planificación ha cambiado en la práctica oncológica radioterápica la forma de determinar los volúmenes de tratamiento, y su relación con las estructuras normales críticas, y de planificar el tratamiento. Las cuestiones relativas a las relaciones dosis-volumen, por ejemplo, no han podido ser cuantificadas hasta que la planificación por TAC se ha hecho realidad.

Por todo ello, la utilización de la TAC en la planificación de los linfomas es una realidad independiente de la posible optimización de los resultados con técnicas conformadas 3D, puesto que la delimitación de las áreas ganglionares y de los órganos de riesgo se realiza habitualmente con esta



herramienta, al margen de que la opción final para el tratamiento sea la utilización de campos AP-PA (véanse las frecuentes referencias a la delimitación con TAC en la tabla 4). Además, las aportaciones de la simulación y planificación con TAC, han llevado —aunque más tardíamente que en la mayoría de los supuestos posibles de la práctica radioterápica— a plantearse también las mejoras que podrían derivarse del empleo de técnicas no convencionales para la administración de la irradiación RTC3D y en el extremo máximo de la conformación la IMRT).

Conceptualmente, aunque la RTC3D ha sido considerada menos útil en los linfomas —por su exquisita radiosensibilidad, que permite el empleo de dosis bajas, y porque el riesgo de errores puede verse incrementado si los campos están demasiado ajustados a los bordes del volumen tumoral macroscópico—, en casos seleccionados puede conseguir que volúmenes significativos de pulmón o corazón sean preservados de la irradiación, cuando se tratan masas mediastínicas por ejemplo, o se puede facilitar la irradiación de volúmenes previamente irradiados, preservando órganos o tejidos limitantes de dosis en estas situaciones (la médula espinal paradigmáticamente). Además, si bien es cierto que las dosis necesarias para el control de la enfermedad son bajas, más aún

con las estrategias estándar actuales, es de importancia capital tener en cuenta que las tasas de curación en la EH se aproximan al 90%, con la resultante de una larga esperanza de vida para los pacientes. Esperanza de vida que convierte en prioritario evitar las conocidas complicaciones tardías, especialmente los accidentes isquémicos coronarios y el incremento en la tasa de aparición de segundos tumores.<sup>30,31,32,33</sup>

Recientemente dos grupos han presentado resultados comparativos entre tratamientos convencionales (AP-PA), RTC3D e IMRT. El grupo del MSKCC en 16 linfomas mediastínicos, incluyendo 5 previamente irradiados en esa localización, y el del Gustave Roussy en 12 pacientes con masas mediastínicas por EH.<sup>34,35</sup> En el primer estudio, el PTV se delimitó sobre el volumen macroscópico posquimioterapia, con un margen de 1,5 cm lateralmente y 2 cm en sentido cráneo-caudal, utilizando para la emisión de la irradiación una media de 5 haces para la IMRT, los mismos que en la solución RTC3D. En el segundo se comparan tres posibles soluciones para disponer los 5 haces utilizados en la IMRT. Para la RTC3D se dispusieron 6 haces isocéntricos y el colimador multiláminas, como para la solución AP-PA, con un margen de 1 cm alrededor del PTV. En ambos casos los parámetros más significativos para valorar la dosis de irradiación, y la



relación dosis-volumen, en el corazón, pulmón y médula resultaron mejorados en las soluciones IMRT. No obstante, en el estudio del Gustave Roussy se destaca también el aumento del volumen irradiado con dosis bajas, alertando sobre la posible repercusión tardía de este dato en la inducción de segundos tumores, y la dificultad para obtener con la IMRT diferencias favorables sobre la solución AP-PA. En el estudio del MSKCC se considera especialmente adecuada la IMRT sobre masas mediastínicas para preservar la médula espinal en casos de reirradiación, y se reconoce la necesidad de un seguimiento mayor para determinar si las mejoras en la admi-

nistración de la dosis de irradiación se convertirán en mejores resultados en el control de la enfermedad y en la disminución de una morbilidad tardía.

Avances en el diseño y en la administración de la radioterapia pueden venir también de la reciente y progresiva posibilidad de disponer de imágenes de PET-FDG para la planificación. Aunque la utilización del PET se ha hecho rutinaria en la EH para la estadificación inicial y para evaluar la respuesta a la quimioterapia,<sup>36,37</sup> no sin controversias,<sup>2</sup> su papel como componente de las herramientas para delimitar los volúmenes blanco, con potencial de modificar el plan de tratamiento, permanece sin determinar.

## RADIOTERAPIA EN LOS ESTADIOS I Y II

El estudio S1 de Stanford y ensayos europeos, del Instituto Nazionale Tumori de Milán,<sup>6</sup> del GHSC<sup>7,38</sup> y del EORTC-GELA (H7 y H8),<sup>39</sup> han consolidado el papel de la RTCA en el tratamiento combinado para la EH estadios I y II, que ha venido a ser el estándar en las recomendaciones actuales (p. ej. del NCCN americano<sup>12</sup> o de grupos europeos).<sup>11</sup>

La siguiente cuestión importante a considerar debe ser cuanta quimiotera-

pia y cuanta radioterapia. En pacientes sin factores de riesgo (favorables de la tabla 1) el ensayo HD10 del GHSG se diseñó para responder a esta pregunta. El análisis preliminar sugiere que en este grupo 2 ciclos de ABVD y 20 Gy de RTCA pueden ser suficientes para alcanzar un resultado excelente, con una tasa de pacientes libres de progresión a los 2 años del 96,6%.<sup>40</sup> En el siguiente ensayo del GHSG para este grupo favorable, el HD13, menos qui-

mioterapia -desde 2 AVBD hasta 2 AV- se combinan en los cuatro brazos con 30 Gy de RTCA. Mientras estos resultados están disponibles y maduran los anteriores, una recomendación para los pacientes estadios I y II favorables como la de ESMO, 2-4 ciclos de ABVD o similar y 30-36 Gy de RTCA,<sup>11</sup> parece la adecuada en estos momentos.

En los pacientes de riesgo intermedio (estadios I y II con factores de riesgo en la tabla 1) el HD11 del GHSG también sugiere que la reducción de dosis en la RTCA es segura.<sup>41</sup> Previamente, los resultados del ensayo HD8 del mismo grupo, demostraban la solvencia de la RTCA asociada a 4 ciclos de ABVD en estos pacientes.<sup>7</sup> Estos resultados sirven de soporte para las recientes recomendaciones europeas en los pacientes de riesgo intermedio: 4 ciclos de ABVD (o de un régimen equivalente) y RTCA 30-36 Gy.<sup>11</sup>

Aunque la discusión sobre la posibilidad de tratar sólo con quimioterapia a los pacientes con EH estadio I y II está fuera del objetivo de este trabajo, dedicado a analizar la forma de administrar la irradiación en los linfomas, en sus variadas presentaciones, consideramos que los resultados disponibles, recogidos en excelentes revisiones recientes, no avalan esa opción.<sup>3,4</sup> Por otra parte, en el ensayo EORTC-GELA H9F para pacientes sin factores de riesgo, el brazo sin radioterapia en los pacientes en

remisión completa después de 6 ciclos de EBVP fue cerrado prematuramente por un número excesivo de recidivas.

En los pacientes con enfermedad localizada y afectación mediastínica voluminosa, la importancia de la radioterapia en el tratamiento combinado está bien establecida.<sup>42,43</sup> Algunas cuestiones pendientes sobre la RT en la EH son especialmente interesantes en esta cohorte de pacientes. Por ejemplo, si dosis más en el entorno de 40 Gy que de 30 Gy son recomendables en algunos casos, o si lo es el empleo del PET-FDG para la delimitación del volumen a irradiar, con la posibilidad de administrar alguna dosis adicional en la enfermedad residual (ER) con PET+, en casos seleccionados. O si las técnicas de planificación avanzadas utilizando imágenes de PET, o la administración de tratamientos máximamente conformados con IMRT, están indicadas.

Por último, aunque las diferencias en la biología y la historia natural de la variedad predominio linfocítico nodular, frente a las variantes clásicas de la EH, están hoy claramente definidas,<sup>44</sup> el número de series aportando resultados en los estadios I y II es limitado. Sin embargo, las recomendaciones europeas, de la EORTC y del GHSG, y las del NCCN americano, basadas en las experiencias disponibles, coinciden en proponer la RTCA con dosis de 30 Gy como tratamiento exclusivo.<sup>2,12</sup>



## RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD AVANZADA

Los pacientes con enfermedad avanzada del ensayo EORTC 20884, que alcanzaron la RC después de dosis plenas de quimioterapia MOPP/ABV, 6 a 8 ciclos, no se beneficiaron de la administración de RTCA, mientras que probablemente obtuvieron beneficio los que alcanzaron sólo respuestas parciales.<sup>45</sup> Por el contrario, un ensayo reciente para evaluar la aportación de la radioterapia –sobre CA en la mayoría de los casos– a pacientes en RC después de quimioterapia, con un régimen más ajustado a los estándares actuales consistente en seis ciclos de ABVD, muestra beneficio estadísticamente significativo en la SLE y en la SG para el tratamiento combinado (SLE 78% vs 59%,  $p < 0,03$ ; SG 100% vs. 80%,  $p < 0,006$ ).<sup>82</sup>

Sin embargo, en el metaanálisis del International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group, sobre varios ensayos aleatorios entre tratamiento combinado y quimioterapia sólo, se detecta que la radioterapia reduce la tasa de recidivas pero no mejora la supervivencia.<sup>46</sup> En conclusión, no existe soporte definitivo en la EH avanzada para indicar la irradiación de los CA después de alcanzar la RC con quimioterapia. Sin embargo, en algunas situaciones parece especialmente conveniente la asociación: en programas abreviados de quimioterapia, de eficacia

probada y menor toxicidad, como el denominado Stanford V, sobre las localizaciones inicialmente voluminosas,<sup>47,48</sup> o después de respuestas inciertas, o parciales, bien sobre los CA o sobre la ER.

En caso de recidivas localizadas en áreas no irradiadas previamente, después de una primera RC con quimioterapia, los pacientes pueden alcanzar una nueva remisión sólo con radioterapia. En los pacientes con recidivas o EH refractaria a los antineoplásicos, el valor del tratamiento con dosis altas de quimioterapia seguido de autotrasplante con células madre hematopoyéticas ha sido claramente establecido.<sup>49,50</sup> La radioterapia ha sido incorporada a estos programas de tratamiento bien como irradiación corporal total (ICT), o INT o RTCA. Dada la toxicidad asociada a estos regímenes intensificados y la eficacia de la irradiación aún reducida en dosis y extensión, incluso en afectaciones voluminosas, la RTCA con dosis moderadas se selecciona en estos supuestos con preferencia a las otras formas de administrar la irradiación (p. ej. en Stanford con dosis de 15 Gy sobre zonas ya irradiadas ó 36 Gy en localizaciones no irradiadas y habitualmente después del trasplante).<sup>51</sup> En el programa de tratamiento intensificado del MSKCC, la RTCA se administra



frecuentemente con IMRT como sobreimpresión después de INT hiperfraccionada (18 Gy en 10 fracciones) y hasta 36 Gy totales en los pacientes no previamente irradiados, antes de las dosis altas de quimioterapia.<sup>52</sup> No obstante, a pesar de los

buenos resultados con estos y otros esquemas terapéuticos intensificados en pacientes con EH en progresión, la inclusión de la irradiación en estas indicaciones debe contemplarse con cautela a falta de datos procedentes de ensayos bien controlados.

## LINFOMAS NO HODGKIN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) pueden ser clasificados según la morfología, la historia natural y las características moleculares e inmunofenotípicas.

La reciente clasificación de los LNH, REAL 1994 (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasm), y WHO 1999 (World Health Organization), permiten diferenciar dos grandes grupos de linfomas: de bajo grado o indolentes y de alto grado o agresivos. Dentro de estos

grupos, los linfomas pueden ser divididos en dos categorías: estadios precoces o localizados y estadios avanzados.

El linfoma folicular es el más frecuente de los linfomas de bajo grado y el linfoma difuso de células grandes B, el más frecuente entre los de alto grado.

A continuación se describen las indicaciones de tratamiento de estos dos tipos de LNH por ser los más frecuentes, así como otros menos frecuentes pero con características o localizaciones especiales.

### LINFOMAS DE BAJO GRADO

---

Los linfomas foliculares son los más frecuentes de los LNH de bajo grado.

Los factores pronósticos adversos en este tipo de LNH son: la edad >60 años, el nivel de hemoglobina <12 g/dl, la afectación de 5 o más áreas ganglionares, los estadios III y IV y la elevación de la cifra de LDH. Según el número de estos factores

adversos, los pacientes podrían agruparse en tres grupos de riesgo: bajo (0-1 factores), intermedio (2 factores) y alto (> de 3 factores). Estos criterios, de la Follicular Lymphoma International Pronostic Index (FLIPI), pueden emplearse para determinar las distintas opciones de tratamiento.<sup>12</sup>

## 1. Estadios localizados (I y II)

Los linfomas foliculares se asocian a una prolongada supervivencia, con una posibilidad de recidiva muy consistente. Los estadios I y II comprenden un subgrupo de linfomas foliculares que son potencialmente curables. El tratamiento estándar es la radioterapia regional o de CA, aunque otros estudios proponen “esperar y ver” con tratamiento diferido o añadir quimioterapia.<sup>53</sup> Ninguno de ellos ha mostrado mejoras en la supervivencia.

En pacientes con enfermedad localizada no voluminosa, sin factores pronósticos adversos, el tratamiento puede ser la radioterapia exclusiva, sobre campos afectos, con dosis de 30 a 36 Gy, aunque

un estudio aleatorio del Reino Unido recientemente publicado, no detecta diferencias en las tasas de control local, cuando se comparan 24 Gy frente a 40-45 Gy en pacientes con linfomas de bajo grado.<sup>54</sup> El papel del tratamiento combinado con quimioterapia para este tipo de LNH es controvertido y no ha demostrado mejoría en la supervivencia global.

La radioterapia sobre campos extensos, puede mejorar la supervivencia libre de enfermedad pero no la supervivencia global.

En pacientes con recidiva o sin respuesta al tratamiento inicial, el tratamiento debe ser como el de la enfermedad avanzada.

## 2. Estadios avanzados

En enfermedad voluminosa abdominal o en estadios III-IV, la selección del tratamiento debe ser individualizada, teniendo en cuenta la edad del paciente, la extensión de la enfermedad, la comorbilidad y los objetivos del tratamiento.

El tratamiento estándar es la quimioterapia (esquema CHOP) combinada con rituximab, que produce remisiones completas prolongadas. Un estudio reciente ha demostrado la superioridad frente a CHOP exclusivo. La adición de rituximab a la quimioterapia ha mejorado la tasa de respuesta global, la

tasa de respuestas completas y la supervivencia libre de enfermedad.

En pacientes con recidivas, la mejor opción terapéutica es el tratamiento con dosis altas de quimioterapia y el trasplante autólogo o alogénico de células madre hematopoyéticas. Recientemente se ha demostrado que el empleo del anticuerpo monoclonal anti CD-20, rituximab, es eficaz como agente único para pacientes con recidiva o en primera línea de tratamiento.

La irradiación corporal total (ICT) se ha abandonado como tratamiento para este tipo de pacientes.

## LINFOMAS DE ALTO GRADO

El subtipo histológico mas frecuente de los LNH de alto grado es el linfoma difuso de células grandes B, que supone el 30-40% de todos los LNH del adulto.<sup>55</sup>

La International Prognostic Index (IPI) utiliza como factores pronósticos adversos los siguientes: edad > 60 años, estadios III-IV, afectación extranodal en más de una localización,

ECOG de 2-4 y LDH elevada. Este índice puede ser utilizado para identificar los pacientes que pueden ser curados con tratamientos estándar.<sup>56</sup> La introducción del protocolo de quimioterapia con el esquema CHOP hace tres décadas en el tratamiento de este tipo de LNH, ha permitido una tasa de curaciones superior al 40%.

### 1. Estadios precoces

La RT combinada con la QT es superior al tratamiento con RT o QT exclusiva.

Para los linfomas difusos de células grandes B, que son los más frecuentes de los LNH agresivos, los diferentes estudios tanto prospectivos como retrospectivos, han demostrado una superioridad para el tratamiento combinado.<sup>58,59,60</sup>

En estadios I (voluminoso o extranodal) y II, el estudio ECOG 1484 aleatorio mostró superioridad de la radioterapia como consolidación tras quimioterapia.<sup>61</sup> Con un esquema en el brazo I de CHOP x 8 ciclos seguido de 40 Gy sobre el campo afecto si existe respuesta parcial frente a la observación si existe respuesta completa, y en el brazo II, CHOP x 8 ciclos seguido de 30 Gy si existe respuesta completa frente a 40 Gy si la respuesta es parcial, el estudio mos-

tró unos resultados superiores de forma significativa en la supervivencia libre de enfermedad en el brazo II con 30 Gy como consolidación tras obtener respuesta completa. También fue superior el tiempo hasta la progresión para el grupo de radioterapia frente al de observación.

Similares resultados se obtuvieron en el estudio aleatorio de la SWOG. En estadios I-IIe no voluminoso con 8 ciclos de CHOP frente a CHOP x 8 seguido de radioterapia a campos afectos (40-55 Gy), se encontró para el tratamiento combinado una mejoría en la supervivencia y en el control de la enfermedad.<sup>62</sup>

El tratamiento de elección en la enfermedad localizada no voluminosa y sin factores adversos, es un esquema corto de tres ciclos de quimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y pred-



nisona) y rituximab seguido de radioterapia sobre el campo afecto (30-36 Gy). En pacientes con cualquiera de los factores adversos, se recomienda utilizar CHOP y rituximab (6-8 ciclos), seguido de RTCA a dosis de 30-36 Gy.

Los pacientes que presentan enfermedad voluminosa (mayor de 10 cm), se recomienda el tratamiento 6-8 ciclos de CHOP y rituximab seguido de radioterapia a campo afecto (30-40 Gy).<sup>63,64</sup>

Aunque el número óptimo de ciclos de quimioterapia no ha sido todavía evaluado, parece que en

pacientes con factores de riesgo adversos, sería conveniente administrar de 6 a 8 ciclos combinado con rituximab.

La dosis de radioterapia en el tratamiento combinado tampoco está completamente definida. En general, se recomienda una dosis de 40 Gy después de 3-4 ciclos de CHOP - rituximab y de 30 a 36 Gy después de 6-8 ciclos de quimioterapia. Si la respuesta ha sido parcial, se recomienda una dosis de 40 Gy.

La radioterapia no puede reemplazar una quimioterapia inadecuada.

## 2. Estadios avanzados

---

Los pacientes sin factores de riesgo adversos se tratan con quimioterapia tipo CHOP seguida de rituximab (6-8 ciclos).<sup>63</sup>

Existe beneficio, en estudios retrospectivos, para la RTCA (30-46 Gy) después de quimioterapia, en pacientes con enfermedad voluminosa estadios III-IV, en los linfomas difusos de células gran-

des B.<sup>65</sup> También para la enfermedad residual tras quimioterapia y en casos de respuesta lenta a la quimioterapia.

En casos de recidiva, el tratamiento adecuado es la quimioterapia a altas dosis, utilizando la irradiación en localizaciones con afectación inicial voluminosa, antes o después del trasplante de células madre hematopoyéticas.

## 3. Linfoma primario mediastínico de células grandes B

---

Está reconocido en la clasificación REAL como una entidad clínico-patológica distinta, que ocurre preferentemente en mujeres jóvenes con síntomas B y como una masa de crecimiento rápido, localizada inicialmente en el mediastino antero-superior.

El tratamiento indicado es el tratamiento combinado: quimioterapia (p. ej. MACOP-B) seguida de radioterapia de consolidación, a dosis de 30-40 Gy. Los resultados parecen superiores a los obtenidos sólo con quimioterapia.<sup>66</sup>

## LINFOMAS EXTRAGANGLIONARES

---

El tratamiento de elección en la mayoría de los LNH extraganglionares es la quimioterapia. La radioterapia está indicada en los estadios localizados y sin factores de riesgo. Como tratamiento exclusivo o combinada con la quimioterapia en enfer-

medad voluminosa o con factores de riesgo adversos, mejora el control local.

A continuación se expone el tratamiento individualizado para los LNH extraganglionares más característicos y frecuentes.

### 1. Linfoma del anillo de Waldeyer

---

En estadios precoces, el tratamiento estándar para los LNH de alto grado que afectan al anillo de Waldeyer (nasofaringe, amígdala, base de lengua) es la quimioterapia y anticuerpos anti-CD20, utilizando 3 ciclos de CHOP-rituximab, seguida de RTCA.<sup>61,65</sup>

#### Simulación

Paciente en decúbito supino utilizando un sistema de inmovilización para cabeza y cuello (máscaras termoplásticas). Obtención de cortes de TAC para planificación de 5 mm de espesor y cada 5-10 mm, desde la base del cráneo hasta la articulación esterno-clavicular.

#### Campos de tratamiento

El CTV incluye la totalidad del anillo de Waldeyer y los ganglios cervicales bilaterales. Para el tratamiento del anillo de Waldeyer se utilizan dos campos laterales isocéntricos conformados y para los ganglios cervicales inferiores, dos campos AP y PA con protección central de la laringe. También se pueden emplear técnicas con IMRT para reducir la dosis a la parótida y disminuir los efectos secundarios como la xerostomía.

#### Dosis

30-36 Gy si existe respuesta completa a la quimioterapia y 40 Gy si la respuesta es parcial. Fraccionamiento: 2 Gy/fracción - 5 días/semana.

### 2. Linfomas gástricos

---

En el pasado, la cirugía tenía un papel predominante en el manejo del linfoma gástrico, sin embargo el

empleo de la endoscopia gástrica y la mejora en la quimioterapia y radioterapia, así como la identificación de una

entidad distinta y muy radiosensible, el linfoma extranodal de células B de la zona marginal, también conocido como linfoma MALT, ha limitado la necesidad de cirugía en el tratamiento del linfoma gástrico. La mayoría de los linfomas gástricos son linfomas tipo MALT de bajo grado (41%) o linfomas difusos de células grandes B (55%). La radioterapia tiene un papel importante en el manejo de ambos tipos de linfomas gástricos. Es un tratamiento seguro y eficaz, que presenta baja morbilidad y preserva la función gástrica.<sup>67</sup>

Para los linfomas gástricos de alto grado, la quimioterapia es el tratamiento más eficaz.

### Linfomas gástricos tipo MALT

La infección por el *Helicobacter pylori* juega un papel central en la patogénesis de algunos casos de linfoma gástrico tipo MALT. La eficacia del tratamiento antibiótico para este tipo de linfomas ha sido evaluada en numerosos estudios.<sup>68</sup> Aproximadamente, dos tercios de los pacientes con linfoma gástrico tipo MALT localizado tienen una remisión completa del tumor después de la erradicación del *H. pylori* con antibióticos.<sup>69</sup>

En los estadios IE, con *H. pylori* positivo el tratamiento de inicio debe ser con antibióticos y seguimiento endoscópico cada 3 meses. En pacientes con translocación cromosómica, se debe realizar tratamiento RTCA.<sup>70</sup> Cuando el tratamiento de la infección con antibióti-

cos fracasa o existe una recidiva, el tratamiento indicado es la RTCA.

En estadios IE o II con *H. pylori* negativo, la radioterapia a campo afecto es el tratamiento de elección con dosis de 30-33 Gy. El tratamiento con rituximab es una alternativa cuando la radioterapia está contraindicada.

### Otros Linfomas gástricos no MALT

El tratamiento para los estadios precoces del linfoma difuso de células grandes B es la quimioterapia con esquemas basados en la doxorubicina, seguida de radioterapia a la totalidad del estómago a dosis de 30 a 36 Gy.<sup>71</sup>

### Simulación

Paciente en decúbito supino con inmovilización (tipo cunas alfa o colchones de vacío) y con los brazos elevados por encima de la cabeza. Se recomienda un periodo previo a la simulación de al menos 3 horas de ayuno y la utilización de contraste oral para la visualización adecuada del estómago. Obtención de imágenes de TAC para planificación cada 5-10 mm, desde el límite inferior del cuerpo vertebral de D-7 hasta L-4.

El volumen de irradiación en los linfomas gástricos corresponde al de los campos afectados.

El CTV debe incluir la totalidad del estómago (GTV) con márgenes adecuados y, si están afectas, las cadenas



ganglionares perigástricas adyacentes. El PTV se define como el CTV más 2 cm de margen en todas las direcciones.

Los órganos de riesgo a delimitar son: los riñones, la médula espinal, el hígado y el corazón.

### **Campos de tratamiento**

Es importante individualizar el plan de tratamiento según las relaciones anatómicas del estómago con los órganos de riesgo, teniendo en cuenta la movilidad de los órganos secundaria a la respiración y la conveniencia de minimizar la distensión del estómago.<sup>67</sup>

La toxicidad de la radiación en los órganos de riesgo se puede reducir con técnica conformada-3D utilizando 4 campos, con lo que se minimiza la dosis de radiación a los riñones y al hígado. Se puede emplear IMRT en pacientes seleccionados, en los que el PTV puede solaparse completamente con el riñón izquierdo.

Se recomienda la utilización de fotones de acelerador lineal con energía  $\geq 15$  MV.

### **Dosis**

30 Gy<sup>67,72</sup> con un fraccionamiento de 2 Gy/día, 5 días a la semana.

## **3. Linfomas MALT no gástricos**

---

Pueden asentarse en numerosas localizaciones: piel, pulmón, glándulas salivares (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 localiza-

ción. Para ciertas presentaciones, como pulmón, piel, tiroides, colon, intestino delgado y mama, el tratamiento de inicio debe ser la cirugía

En estadios avanzados III-IV el tratamiento puede ser quimioterápico o radioterápico.

## **4. Linfomas primarios del SNC**

---

Son una forma rara de LNH extraganglionar que puede localizarse en el cerebro, leptomeninges, médula espinal o en los ojos. La inmunodeficiencia congénita o adquirida es el factor de riesgo para la aparición de un LNH primario cerebral.

El HIV es el factor responsable del reciente incremento en su incidencia. El 90% de los LNH del SNC son linfomas difusos de células grandes B.<sup>73,74</sup>

Los corticoides, la quimioterapia y la radioterapia son el tratamiento de

elección en los pacientes inmunocompetentes. El tratamiento combinado con protocolos que incluyan metotrexate a altas dosis e irradiación holocraneal es el que ha conseguido los mejores resultados en pacientes menores de 60 años. El metotrexate y el Ara-C han demostrado en estudios retrospectivos asociarse a un mejor pronóstico.

La quimioterapia es el tratamiento de elección en pacientes mayores de 60 años ya que la radioterapia supone un mayor riesgo de neurotoxicidad.

### Simulación

Paciente en decúbito supino emple-

ando sistemas de inmovilización para la cabeza y el cuello (máscaras termoplásticas).

Obtención de cortes de TAC para planificación de todo el cerebro cada 5 mm.

### Campos de tratamiento

Se debe irradiar inicialmente todo el cráneo, utilizando 2 campos laterales isocéntricos conformados, con protección ocular.

### Dosis

40-45 Gy utilizando fotones de >6 MV con un fraccionamiento de 1.8 - 2 Gy/día - 5 días a la semana.

## 5. Linfomas cutáneos

Los linfomas cutáneos primarios más frecuentes son la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sezary (SZ), que es una variante eritrodérmica de la MF asociada a la presencia de células tumorales circulantes en sangre.

### Técnica de tratamiento

El tratamiento es la irradiación cutánea total utilizando electrones de 9 MeV ("baño de electrones"), mediante una técnica sofisticada que habitualmente emplea más de 6 campos de tratamiento. El CTV es toda la superficie cutánea y se debe realizar protección ocular durante el tratamiento.

Para las lesiones localizadas, se puede realizar radioterapia local utilizando electrones de 6-9 MeV, con "bolus" compensador de 1 cm para las lesiones en placas. En las lesiones exofíticas se requiere el empleo de electrones entre 9 y 12 MeV. 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 de la semana.

## 6. Linfomas de órbita

---

Constituyen una presentación rara de los LNH (representan solo el 1%). Son predominantemente linfomas de tipo MALT.<sup>76</sup>

Los linfomas localizados se tratan con radioterapia exclusiva con excelente control local.

### Simulación

Paciente en decúbito supino, inmovilización con sistemas de fijación (máscaras termoplásticas) y obtención de cortes de TAC 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).

### Campos 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 MV empleando múltiples campos.<sup>77</sup>

### Dosis

De 25-30 Gy. Se recomienda utilizar un fraccionamiento de 1.5-1.8 Gy/fracción para disminuir la incidencia de retinopatía.

## IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL (ICT)

---

La ICT se ha utilizado como parte del tratamiento en el régimen de acondicionamiento previo al trasplante de médula ósea en los LNH de bajo grado por su elevada radiosensibilidad. En la actualidad esta técnica de tratamiento se ha restringido mucho en su empleo y está indicada para casos muy seleccionados refractarios a quimioterapia.

Se ha utilizado con diferentes fraccionamientos. A dosis única de 8 a 10

Gy, con dosis fraccionada (una fracción por día) o, más habitualmente, hiperfraccionada (dos fracciones al día, tres días seguidos y con una dosis total de 12 Gy).

Para los LNH de alto grado no existe beneficio del empleo de la ICT frente a quimioterapia exclusiva.<sup>78</sup>

Una alternativa a la ICT es el empleo de la radioterapia a campos afectos, antes o después del trasplante.



## PERSPECTIVAS FUTURAS EN LOS LNH

Las nuevas tecnologías de la imagen se han incorporado recientemente al seguimiento y tratamiento de los linfomas.

Muchos estudios han demostrado la utilidad de la imagen por PET-FDG tanto para la enfermedad de Hodgkin como para el LNH, aunque su utilidad en los linfomas MALT, es menor.<sup>79</sup> Su eficacia es muy superior a la TAC y ha sustituido a la gammagrafía con galio en el diagnóstico del estudio y seguimiento de los pacientes después del tratamiento. La gammagrafía con Galio raramente es positiva en los linfomas foliculares de bajo grado.<sup>80</sup> El PET está indicado en el estudio de extensión de los linfomas ya que muestra una elevada especificidad para la estadificación de la enfermedad (100%) en comparación con la TAC (86%). Es un método diagnóstico más preciso y más sencillo para el paciente.

En el seguimiento de los linfomas, el PET-FDG tiene una indicación mayor en la evaluación de la respuesta después de completar la terapia, especialmente en aquellos pacientes con masa residual, en los cuales es difícil valorar si la masa representa persistencia tumoral. El PET-FDG en los linfomas es un buen indicador de respuesta y pronóstico.

Los avances en el plan de radiación están relacionados con la mejor resolución de las imágenes, la fusión de distintos métodos de imagen (PET/TAC) y

los nuevos sistemas de administración de la radiación. El PET-FDG completa la información de la TAC para planificar el tratamiento. La selección del volumen de tratamiento puede mejorar incorporando la información del PET sobre el GTV a la proporcionada por la TAC.

El empleo de un simulador PET/TAC permite con la fusión de imágenes, una mayor seguridad en la localización del volumen del tratamiento y una mejor adaptación de la dosis de radiación a la región de actividad (PET).

En cuanto a las nuevas técnicas de tratamiento, recientemente incorporadas para los linfomas, podemos referirnos al empleo de la intensidad modulada (IMRT) y al hiperfraccionamiento.

La utilización de la IMRT en los LNH está indicada en el tratamiento de casos seleccionados con enfermedad residual voluminosa importante o en recaídas susceptibles de reirradiación.<sup>3</sup>

El empleo de radioterapia hiperfraccionada para los LNH resistentes a quimioterapia o con enfermedad voluminosa, se basa en que este fraccionamiento puede tener efecto biológico mayor en tumores con una elevada tasa de proliferación. De esta manera se podría conseguir mejorar el control local que se consigue con un fraccionamiento estándar.<sup>81</sup>

## CONCLUSIONES

El giro radical del papel de la irradiación en la EH en las dos últimas décadas, ha convertido la RTCA después de la quimioterapia en el estándar de oro para los pacientes en estadios I y II. Las dosis y volúmenes reducidos están indicados también en muchas situaciones clínicas, secundarias a la presentación inicial de los linfomas o a su progresión después del tratamiento. Hemos revisado las propuestas para delimitar estos volúmenes, las técnicas utilizadas para tratarlos y los variados escenarios en los que se deben irradiar.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> YAHALOM J, MAUCH P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 1):79–83.
- <sup>2</sup> DIEHLV, THOMASRK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004;5:19–26.
- <sup>3</sup> YAHALOM J. Transformation in the use of radiation therapy of Hodgkin lymphoma: new concepts and indications lead to modern field design and are assisted by PET imaging and intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Eur J Haematol Suppl.* 2005;75 (Suppl. 66):90-97.
- <sup>4</sup> HOPPE RT. The John Ulmann Lecture--the role of radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease: past, present, and future. *Eur J Haematol Suppl.* 2005 Jul;75 (Suppl. 66):14-20.
- <sup>5</sup> ROSENBERG SA, KAPLAN HS. The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962–1984. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:5–22.
- <sup>6</sup> BONADONNA G, BONFANTE V, VIVIANI S, DI RUSSO A, VILLANI F, VALAGUSSA P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004;22:2835–2841.
- <sup>7</sup> ENGERT A, SCHILLER P, JOSTING A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3601–3608.
- <sup>8</sup> BEHRINGER K, JOSTING A, SCHILLER P, EICH HT, BREDENFELD H, DIEHL V, ENGERT A. Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2004; 15:1079–1085.
- <sup>9</sup> CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSSHOF K, et al. Report of de Committee on Hoggkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
- <sup>10</sup> LISTER TA, CROWTHER D, SUTCLIFE SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
- <sup>11</sup> JOST LM, STAHEL RA. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin disease. *Ann Oncol* 2005;16(suppl. 1):i54-5.
- <sup>12</sup> HOPPE RT, et al. NCCN physician guidelines: Hodgkin disease 2006. v.1. <http://www.nccn.org>, 2006.



- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> HARRIS NL. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis and grading. *Semin Hematol* 1999; 36:220–32.
- <sup>15</sup> KAPLAN HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962;78:553–561.
- <sup>16</sup> CANELLOS GP, ANDERSON JR, PROPERT KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOOP, ABVD, or MOOP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478–84.
- <sup>17</sup> CANELLOS GP, NIEDZWIECKI D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002;346:1417–8.
- <sup>18</sup> DUGGAN DB, PETRONI GR, JOHNSON JL, et al: Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup trial. *J Clin Oncol* 21:607–614, 2003.
- <sup>19</sup> SWERDLOW A, BARBER J, HUDSON G, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:498–509.
- <sup>20</sup> VAN LEEUWEN FE, KLOKMAN WJ, STOVALL M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease [see comment]. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:971–980.
- <sup>21</sup> GILBERT ES, STOVALL M, GOSPODAROWICZ M, et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res* 2003;159:161–173.
- <sup>22</sup> HANCOCK SL, TUCKER MA, HOPPE RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270:1949–1955.
- <sup>23</sup> DIEHL V. Chemotherapy or combined modality treatment: the optimal treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2004;22:15–18.
- <sup>24</sup> HORNING SJ, ADHIKARI A, RIZK N, et al: Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: Results of a prospective study. *J Clin Oncol* 12:297–305, 1994.
- <sup>25</sup> WIEDENMANN S, WOLF J AND DILE V. An overview of the Fifth International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Recent advances in basic and clinical research. *Ann Oncol* 2002;13(suppl. 1):1–3.
- <sup>26</sup> ALEMAN B, GIRINSKY T, VAN DER MAAZEN R, et al. Quality control of involved-field radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (EORTC 20884). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1184–1190.
- <sup>27</sup> EICH T, HAVERKAMP U, ENGERT A, et al. Biophysical analysis of the acute toxicity of radiotherapy in hodgkin's lymphoma—a comparison between extended field and involved field radiotherapy based on the data of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:860–865.
- <sup>28</sup> KAPLAN HS, ROSENBERG SA. The treatment of Hodgkin's disease. *Med Clin North Am* 1966;50:1591–610.
- <sup>29</sup> SHAHIDI M, KAMANGARI N, ASHLEY S et al. Addition of 18F-FDG-PET scans to radiotherapy planning of thoracic lymphoma. *Radiother Oncol* 2004;73:277–83.
- <sup>30</sup> BHATIA S, ROBISON LL, OBERLIN O et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334:745–751.
- <sup>31</sup> MAUCH. Second malignancies after curative radiation therapy for good prognosis cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:959 –960.
- <sup>32</sup> CONSTINE LS, SCHWARTZ RG, SAVAGE DE, et al. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:897–906.



- 33 ALEMAN BMP, VAN DEN BELT-DUSEBOUT AW, KLOKMAN WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431-439.
- 34 GOODMAN KA, TORNER S, HUNT M, et al. Intensity-modulated radiotherapy for lymphoma involving the mediastinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:198-20606.
- 35 GYRINSKY T, PICHENOT C, BEAUDRE A, et al. Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:198-20606.
- 36 KOSTAKOGLU L, LEONARD JP, KUJI I, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002;94:879-888.
- 37 KOSTAKOGLU L, COLEMAN M, LEONARD JP, et al. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002;43:1018-1027.
- 38 WIEDENMANN S, SCHILLER P, PAULUS U et al. Treatment of early and intermediate stage Hodgkin's lymphoma in the German Hodgkin's Study Group. *Ann Oncol* 2002;13(suppl. 1):84-85.
- 39 EGHBAI H, RAEMAEEKERS J AND CARDE P. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2005; 75 (Suppl. 66): 135-140.
- 40 EICH H, MUELLER R, ENGERT A, et al. Comparison of 30 Gy versus 20Gy involved field radiotherapy after two versus four cycles ABVD in early stage Hodgkin's lymphoma: interim analysis of the German Hodgkin's Study Group *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(suppl. 1):S1..
- 41 DIEHL V, BRILLANT C, ENGERT A, et al. Reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma: interim analysis of the HD 10 trial of the GHSG. *Blood* 2004;104:1307 (abstract).
- 42 Hoppe RT, Coleman CN, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: the Stanford experience. *Blood* 1982;59:455-465.
- 43 LONGO DL, RUSSO A, DUFFEY PL, HUBBARD SM, GLATSTEIN E, HILL JB, JAFFE ES, YOUNG RC, DE VITA VT JR. Treatment of advanced-stage massive mediastinal Hodgkin's disease: the case for combined modality treatment. *J Clin Oncol* 1991;9:227-235.
- 44 DIEHL V, SEXTRO M, FRANKLIN J, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 776-83.
- 45 ALEMAN BM, RAEMAEEKERS JM, TIRELLI U et al. Involved field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348:2396-2406.
- 46 LOEFFLER M, BROSTEANU O, HASENCLEVER D, et al. Metaanalysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:818-829.
- 47 HORNING SJ, HOPPE RT, BRESLIN S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:630-637.
- 48 CHISESI T, FEDERICO M, LEVIS A, et al. ABVD versus stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 1):102-106.
- 49 LINCH DC, WINFIELD D, GOLDSTONE AH, et al. Dose intensification with autologous bone-

- marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051–54.
- <sup>50</sup> SCHMITZ N, PFISTNER B, SEXTRO M, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–71.
- <sup>51</sup> POEN JC, HOPPE RT, HORNING SJ. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: the impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:3–12.
- <sup>52</sup> MOSKOWITZ CH, KEWALRAMANI T, NIMER SD, et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;124:645–652.
- <sup>53</sup> GUADAGNOL BA, LI S, NEURBERG D et al: Long term outcome and mortality trends in early-stage, grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 928-934.
- <sup>54</sup> HOSKIN P et al Radiation dose in non-Hodgkin's lymphoma: Preliminary results of UK NCRN randomized trial (Abstract) *Ann Oncol* 2005; 16(suppl. 5): 46.
- <sup>55</sup> ARMITAGE JO, WEISENBURGER DD: New aprocach to classifying non-Hodgkin's lymphomas:clinical features of the mayor histologic non- Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J. Clin Oncol* 1998;16: 2780-95.
- <sup>56</sup> A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. The International Non-Hodgkin Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
- <sup>57</sup> CABANILLAS F, BODEY GP, FREIREICH E J: Manegement with chemotherapy only of stage I and II malignant lymphoma of aggressive histologic types. *Cancer* 46: 2356-9, 1980.
- <sup>58</sup> SHENKIER T N, VOSS N, FAIREY R et al. : Brief chemotherapy and involved region irradiation for limited – staged diffuse llarge-lymphoma: an 18- year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J. Clin Oncol* 2002;20:197-204.
- <sup>59</sup> MAUCH P, LEONARD R, SKARIN A et al: Improved survival following combined radiation therapy for unfavorable prognosis stage I-II non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1985;13:1301-8.
- <sup>60</sup> LONGO DL, GLASTEIN E, DUFFEY P L et al: Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989;7: 1295-1302.
- <sup>61</sup> HORNING SJ, WELLER E, KIM K et al: chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22:3032-8.
- <sup>62</sup> MILLER TP, DAHLBERG S, CASSADY JR et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high- grade non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-6.
- <sup>63</sup> COIFFLER B, LEPAGE E, BRIERE J et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in edarly patiens with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Eengl J Med* 2002;346:235-242).
- <sup>64</sup> SEHN LH, DONALDSON J, CHHANABHAI M et al. Introduction of combined CHOP plus Rituximab therapy dramatically improved outcome of difusse large B-cell lunphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23:502-33.
- <sup>65</sup> AVILES A, DELGADO S, RUIZ H et al: Treatment of non Hodgkin's Lymphoma of Wldeyer's ring: Radiotherapy versus quimiotherapy combined therapy. *Eur J Cancer* 1996; Oral Oncol 32B:19-23.



- 66 MARTELLI MP, MARTELLI M, PESCARMONA E et al. Macop-B and involved field radiation therapy is an effective therapy for primary mediastinal Large B-cell lymphoma with sclerosis. *Ann Oncol* 1998; 9:1027-1029.
- 67 DELLA BIANCIA C, HUNT M, FURHANG E et al. Radiation treatment planning techniques for lymphoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:745-751.
- 68 AHMAD A, GOVIL Y, FRANK BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:975-986.
- 69 BERTONI F, ZUCCA E. State-of-the art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(26):6415-20.
- 70 LIU H, RUSKON-FOURMESTRAUX A, LAVERGNE-SLOVE A et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001; 357:39-40.
- 71 MILLER TP, DAHLBERG S, CASSADY JR et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21-6.
- 72 TSANGR, GOSPODAROWICZ MK, PINTILIE et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21(22):4157-4164.
- 73 BATCHELOT T, LOEFFLER JS. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(8): 1281-1288.
- 74 ABREYLE, YAHALOM J, DEANGELIS L. Treatment for Primary CNS Lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000; 18 (17): 3144-3150.
- 75 HOPPE RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Therapy* 2003; 23:347-354.
- 76 ZHOU P, NG AK, SILVER B, et al. Radiation therapy for orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 866-871.
- 77 LE QT, EULAU SM, GEORGE TI. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 657-663.
- 78 MOUNIER N, GUISELBRECHT C: Conditioning régimens before transplantation in patients with aggressive non Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998, 9 Suppl 1:S 15-S21.
- 79 BEAL KP, YEUNG HW, YAHALOM J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases. *Ann Oncol*. 2005 Mar; 16(3):473-80.
- 80 JERUSALEM G, BEGUIN Y, NAJJAR F et al: Positron emission tomography (PET) with 18-fluorodeoxyglucose (18 F-FDG) for the staging of low-grade non Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 12:825-30, 2001.
- 81 MARTENS C, HODGSON DC, WOODROWFR et al Outcome of hyperfractionated radiotherapy in chemotherapy-resistant non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1183-1187.
- 82 LASKAR S, GUPTA T, VIMAL S et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine chemotherapy. Is there a need? *J. Clin Oncol* 2004; 22: 62-68.







# **PERSPECTIVAS FUTURAS: APORTACIÓN DE LA IMAGEN EN LA MEJORA DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO - PLANIFICACIÓN Y VERIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO RT**

---

MENGUAL CLOQUELL, J.L.

ARRIBAS ALPUENTE, L.

ORTEGA DE LOS MARTIRES, F. Unidad PET

Fundación Instituto Valenciano Oncología.

---





## INTRODUCCIÓN

La adquisición y tratamiento de imágenes intervienen en los distintos procesos requeridos para el óptimo enfoque diagnóstico, estadiaje, tratamiento, monitorización de la respuesta y seguimiento en oncología.

Los objetivos actuales y los desarrollos tecnológicos futuros para mejorar la radioterapia guiada por la imagen deben incidir sobre:

1. Análisis anatómico, funcional, molecular y metabólico de las distintas estructuras, (incluso las de pequeño tamaño  $< 15$  micras) de los tejidos normales y tumorales, para la obtención de: a) imágenes estáticas, dinámicas, de alta calidad, resolución espacial y velocidad de reconstrucción b) datos volumétricos 3D-4D con resolución isotrópica c) imágenes fusionadas e imágenes híbridas.
2. Incorporación de equipos híbridos tanto de diagnóstico (PET/TAC, PET/RMN, SPECT/TAC, PET/SPECT/TAC) como de tratamiento (Acelerador lineal/TAC).
3. Integración de sistemas de comunicación y archivos de imagen (PACS).
4. Gestión de la información de todos los datos de la historia clínica del paciente e imágenes adquiridas para facilitar tratamiento y seguimiento del paciente.
5. Conocimiento de la utilidad y en qué proporción los nuevos avances de las técnicas de imagen que se van incorporando mejoran el rendimiento diagnóstico y de estadiaje, (supra o infraestadiaje), su capacidad de modificar los tratamientos inicialmente previstos así como evitar otras pruebas y terapias innecesarias. Se tiene que conocer la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de cada técnica.
6. Mejora de los sistemas de fijación-inmovilización del paciente y los de reposicionamiento.
7. Evaluación y utilización de las nuevas técnicas y planes de radioterapia: IMRT convencional y dinámica, IMRS, RT Estereotáxica craneal y extracraneal, Tomoterapia, IMRT con protones, RT dinámica conformada y con imágenes biológicas (BCRT).
8. Aplicación de los protocolos de planificación y administración del tratamiento de RT, requiere de la especificación de volúmenes y márgenes (ICRU Reports 50 y 62): GTV (tumor), CTV (área de enfermedad subclínica), valorando movimientos

fisiológicos de órganos así como del tumor que puedan afectar a la forma, tamaño y posición del CTV, requiere de la determinación de un margen interno (IM) y de un volumen interno (ITV), formado por el CTV y el IM. El PTV, incluirá GTV, CTV, ITV (CTV+IM) y un margen que englobe las incertidumbres geométricas en el posicionamiento y en la administración del tratamiento (margen de configuración, SM). Además se realizará la determinación de los órganos de riesgo (OR), y del volumen del órgano de riesgo (PRV), que se obtiene añadiendo un margen al órgano de riesgo para compensar incertidumbres geométricas.

- 9. Optimización de la planificación y verificación del tratamiento RT con una mayor precisión en el volumen blanco (target delineation 4D), posibilidad de realizar el contorno de los órganos, tumor y del lecho quirúrgico, empleo de módulos que detecten y analicen los cambios anatómicos, movimiento de órganos, ciclo respiratorio, ofreciendo la mejor radioterapia guiada por la imagen (IGRT/Dynamic Adaptive RT-DART).
- 10. Desarrollo y aplicación de programas y cuestionarios de control de calidad.
- 11. Incrementar la seguridad, precisión, eficacia terapéutica y reducir la toxicidad de la RT.

SISTEMAS ADQUISICIÓN: IMÁGENES



1. DIAGNÓSTICO 2. ESTADIAJE 3. VALORACIÓN RESPUESTA 4. RE-ESTADIAJE	1. PLANIFICACIÓN RT (FUSIÓN IMÁGENES E IMÁGENES HÍBRIDAS)	1. VERIFICACIÓN DIARIA UNIDAD TRATAMIENTO. 2. IMAGEN EN TIEMPO REAL. IGRT/DART. 3. FUSIÓN IMÁGENES PLANIF-VERIFICACIÓN
--	---	---



TAC, ECO, ANGIOGRAFÍA	DETERMINACIÓN: GTV, CTV, PTV	SIST. PORTAL - VISIÓN SIST. CONE - BEAM - Kilovoltaje - Megavoltaje ACELERADOR - TAC RADIOGRAFÍAS ORTOGONALES ECOGRAFÍA
RMN, ESPECTROSCOPIA		IMAGEN PORTAL
SPECT, SPECT-TAC		CORTES DE TAC
PET, PET-TAC, PET-RMN		COMPARACIÓN IMAGEN PORTAL/DRR



## **DETERMINACIÓN DEL IMPACTO POTENCIAL DE LA FUSIÓN DE IMÁGENES PET, PET/TAC Y PET/RMN EN LA PLANIFICACIÓN DE LA RT. VALOR DE LA INTEGRACIÓN DE LAS IMÁGENES BIOLÓGICAS (PET, SPECT, RMS)**

Los presentes y futuros estudios clínicos y experimentales intentarán evaluar el impacto de la adquisición de imágenes fusionadas e híbridas para confirmar si aportan modificaciones significativas en la planificación de la RT en las distintas localizaciones tumorales.

¿Las imágenes adquiridas con PET, PET/TAC, PET/SPECT/RM

espectroscópica (RMS), aumentan la potencia de localización anatómica de las lesiones, ofrecen mejor visualización del crecimiento tumoral local así como de la extensión locorregional? y ¿qué aportan en la alteración y determinación del GTV, CTV, PTV, tanto en su incremento como en su reducción?.

### **PET, TAC Y PET-TAC: PRESENTE Y FUTURO EN ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA**

La tomografía por emisión de positrones (PET) es la técnica de imagen que más impacto ha causado en el manejo del paciente oncológico en la última década.<sup>1</sup>

El radiofármaco que ha permitido este gran avance en la clínica diaria ha sido la <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglucosa (FDG). La PET permite la posibilidad de estudiar todo el cuerpo en un mismo acto exploratorio, establece la extensión a distancia de los tumores malignos y tiene una alta sensibilidad de detección, incluso aún cuando las adenopatías infiltradas son de tamaño normal

o los órganos no presentan alteraciones estructurales en la TAC, y a la vez tiene una alta resolución de contraste, que permite identificar fácilmente las lesiones.

Numerosos trabajos demuestran que la PET tiene mayor sensibilidad<sup>2</sup> y mejor especificidad que la TAC para detectar la enfermedad tumoral, sobre todo en casos de recidiva.<sup>3</sup>

En cambio las lesiones se aprecian en la PET como áreas captantes aisladas, sin poder precisar la localización exacta del tumor, ni su extensión ni sus límites anatómicos.<sup>4</sup>



La TAC tiene una extraordinaria resolución morfológica, puede definir exactamente la localización anatómica de la enfermedad tumoral y delimitar su extensión locorregional. Realiza una evaluación exclusiva de parámetros morfométricos para detectar la enfermedad, es decir, valora el tamaño y la densidad de las estructuras anatómicas, siendo ésta una información insuficiente para diferenciar la benignidad o malignidad de las lesiones. Se considera que un ganglio linfático pueda estar infiltrado por tumor cuando su tamaño es mayor de 1 cm, y se sabe que las adenopatías subcentimétricas pueden tener infiltración tumoral y no todas las adenopatías supracentimétricas son tumorales. Una lesión se puede representar como una alteración de la densidad, siendo más o menos densa que el tejido sano que lo envuelve. Cuando existe poca diferencia entre la densidad de la lesión y el tejido que lo envuelve, el uso de contraste yodado intravenoso puede aumentar el contraste entre la lesión y el fondo, incrementando la sensibilidad de detección de la TAC. Hay que tener en cuenta que algunas lesiones inflamatorias y benignas pueden producir alteraciones en las imágenes de la TAC similares a las que producen los tumores. Las cicatrices y los cambios debidos al tratamiento local de la cirugía o radioterapia producen una distorsión anatómica que en muchas ocasiones dificulta la interpretación de

los hallazgos de la TAC respecto a la diferenciación de fibrosis poscirugía /posradioterapia de la recidiva tumoral. Así, en situaciones clínicas como masas presacras en el cáncer de recto o mediastínicas en el linfoma tras los tratamientos, pueden ser completamente secundarias a fibrosis o presentar tejido tumoral residual o recidiva, en estos casos es de gran utilidad la información metabólica aportada por la PET.

La introducción de la PET dentro de la práctica clínica diaria sucede durante la década de los 90 en EE.UU.<sup>5</sup> En España, se introduce en el año 1995.

En 1998, en el Medical Center de la Universidad de Pittsburg (EE.UU), surge la tecnología PET-TAC que permite obtener en una sola exploración la información metabólica de la PET y la anatómica de la TAC.<sup>6</sup> Los tomógrafos PET-TAC llevan incorporados en el mismo cabezal detector un sistema multianillo-multicristal para obtener imágenes PET de alta resolución (similar a la de la mayoría de los equipos PET instalados actualmente) y un sistema helicoidal de rayos X de 2, 6, 16 o 64 cortes para obtener imágenes de alta resolución TAC. Las imágenes finales PET-TAC se presentan fusionadas. En la misma imagen topográfica está contenida la información anatómica de la TAC y la metabólica de la PET. Desaparecen los puntos débiles de ambas técnicas y se mantienen o inclu-

so se potencian los puntos fuertes. De forma general, podemos decir que la imagen PET-TAC incrementa el rendimiento diagnóstico de la PET al disminuir considerablemente el número de falsos positivos y negativos que se observan en la práctica diaria. Basándose en las experiencias clínicas,<sup>7,8</sup> la adición de la TAC al PET incrementa especificidad y también sensibilidad y la adición del PET al TAC incrementa sensibilidad y especificidad. La exacta localización de captaciones discriminará las fisiológicas de las patológicas y en este último caso las situará anatómicamente de forma correcta.

En Europa, el primer equipo PET-TAC fue instalado en Zurich en marzo del 2001, en España se introduce en el año 2003.

Las principales indicaciones clínicas de la PET<sup>9</sup> en oncología son:

- a. apoyo al diagnóstico de benignidad frente al de malignidad de lesiones no caracterizadas por técnicas radiológicas o de filiación histológica complicada o no posible (nódulo pulmonar solitario, anormalidades presacras).
- b. estadificación tumoral inicial, sobre todo si hay lesiones sospechosas a distancia y no detectadas por otros métodos.
- c. evaluación de la recidiva tumoral, especialmente en el estudio de lesiones equívocas o imágenes radiológicas dudosas como masas presacras, lesiones hepáticas, tumores cerebrales, melanoma, cáncer de pulmón, de cabeza y cuello y en la reestadificación preoperatoria ante una recidiva potencialmente curable mediante resección (p. ej. metástasis hepáticas).
- d. localización de una recidiva tumoral o a distancia en pacientes asintomáticos o con sospecha clínica y/o elevación de marcadores tumorales, sin evidencia de enfermedad con los métodos de diagnóstico por imagen convencionales (cáncer diferenciado o medular de tiroides, colorrectal).
- e. monitorización de la respuesta, tras los tratamientos realizados, cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. Las indicaciones según Medicare en EE.UU. 2005 incluye las localizaciones en cáncer de cérvix, cabeza y cuello, esófago, colorrectal, linfoma, melanoma, tiroides, testículo y no microcítico de pulmón.
- f. localización del tumor primitivo y desconocido en pacientes con elevación de marcadores o en el caso de metástasis de origen desconocido.
- g. como guía para facilitar la realización de biopsias: en el caso de que la TAC sola no sea suficiente para determinar el lugar idóneo de la toma de la muestra en una masa



tumoral, y así evitar biopsias a ciegas.

- h. planificación del tratamiento radioterápico (RT), un diagnóstico más certero aporta una mayor precisión de los volúmenes blanco, incluyendo en

el mismo lesiones desconocidas no detectadas previamente, con lo que se puede incrementar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios, minimizando la dosis de radiación sobre órganos no afectados.

## APORTACIÓN DEL PET-TAC SEGÚN LA LOCALIZACIÓN TUMORAL PARA LA DEFINICIÓN DEL VOLUMEN BLANCO

Las indicaciones actuales, proyección futura de la PET-TAC<sup>7</sup> y su aportación en la mejor definición del GTV/CTV/PTV<sup>10-12</sup> según la distinta localización del tumor pueden ser:

**1. Tumores de cabeza y cuello** (Figura 1): La localización del tumor primario y la determinación precisa de su tamaño (T) y extensión (N, M) son factores básicos para el diagnóstico y selección de un tratamiento correcto, tanto quirúrgico, QT- QT / RT, en los tumores de cabeza y cuello.<sup>13</sup> Según Di Martino y col.,<sup>14</sup> la FDG-PET tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 92% en la detección de tumores de cabeza y cuello.

La PET-TAC aumenta la exactitud diagnóstica en comparación a otras pruebas, tanto de la lesión inicial como de su extensión locorregional, incluyendo la posible invasión de estructuras cercanas y afectación metastásica a distancia.<sup>15</sup> Además, permite caracterizar correctamente acúmulos de la FDG en

esta zona de anatomía compleja,<sup>8,16,17</sup> donde este radiofármaco presenta patrones de captación fisiológica muy diversos. Por otro lado, la PET-TAC facilita la diferenciación entre recidiva tumoral y cicatrices fibróticas secuelas de tratamientos previos.<sup>18</sup> En el estudio de Schöder y cols.<sup>19</sup> la PET-TAC mejoró la localización de un 63% de las lesiones identificadas con PET sola, fundamentalmente en aquellas áreas que habían recibido tratamiento, y disminuyó en un 53% el número de lesiones no concluyentes. La información adicional aportada por la PET-TAC supuso un cambio en el manejo de un 18% de los pacientes. En más del 20% de pacientes con tumores de cabeza y cuello se desarrolla un segundo tumor sincrónico o metacrónico, por lo que en la reestadificación tumoral se hace imprescindible valorar la posible aparición de este segundo tumor, para lo que Goerres y cols.<sup>13</sup> recomiendan el uso rutinario de PET-TAC. Ciernic y col. indican que en 6/12 pacientes (50%)



observaron un cambio  $>25\%$  en el GTV determinado por PET-TAC que el definido sólo por la TAC. La PET/TAC

debe utilizarse para el estadiaje y planificación de RT en los tumores de cabeza y cuello.<sup>20</sup>

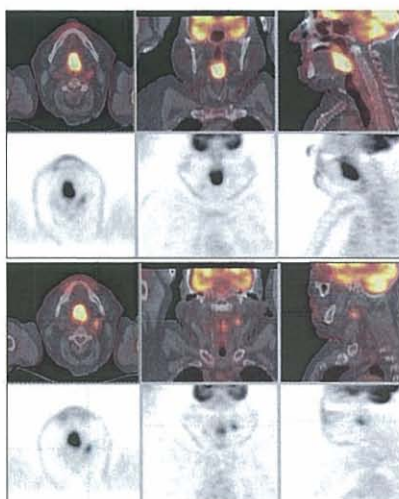


Figura 1: PET-TAC en tumores de cabeza y cuello - Estadiaje

Varón de 66 años al que se le detecta por fibrobroncoscopia una lesión úlcero-exofítica en la base de la lengua y la biopsia informa de carcinoma epidermoide. La TAC muestra una lesión en la base de la lengua que provoca disminución de la luz a nivel de la orofaringe, con engrosamiento de los pliegues faringoepiglóticos. Es catalogado como carcinoma epidermoide de base de lengua T4, N0, M0. Teniendo en cuenta el tamaño de la lesión y los antecedentes de EPOC severa, se propone iniciar tratamiento QT y radioterapia radical con IMRT. Se solicita PET-TAC de estadificación para planificación del tratamiento radioterápico. El PET-TAC detecta una tumoración maligna en base de lengua de situación parasagital izquierda, que afecta a epiglotis, pliegues faringoepiglóticos e impronta en fosa glosopiglótica con invasión de la misma. También observamos una adenopatía maligna en región yugulo-digástrica izquierda.

**2. Cáncer no microcítico de pulmón (CNMP)** (figura 2): La TAC y la PET tienen una eficacia similar en el estadiaje mediastínico del CNMP. El valor predictivo negativo de ambas técnicas es alto, por lo que su valor diagnóstico reside fundamentalmente en la obtención de resultados negativos. La aportación de FDG-PET en el manejo del cáncer de pulmón<sup>21</sup> para el estadiaje ganglionar tiene una sensibilidad entre

el 67-100% y una especificidad entre el 76-100%. El valor predictivo positivo oscila entre el 64-96% y un valor predictivo negativo entre 81-100%.

La PET-TAC presenta una capacidad diagnóstica y de estadiaje superior a la TAC y PET solas o con fusión “visual”, lo que influye en el tratamiento de los pacientes.<sup>22-24</sup> Esta técnica permite valorar si existe afectación de tejidos

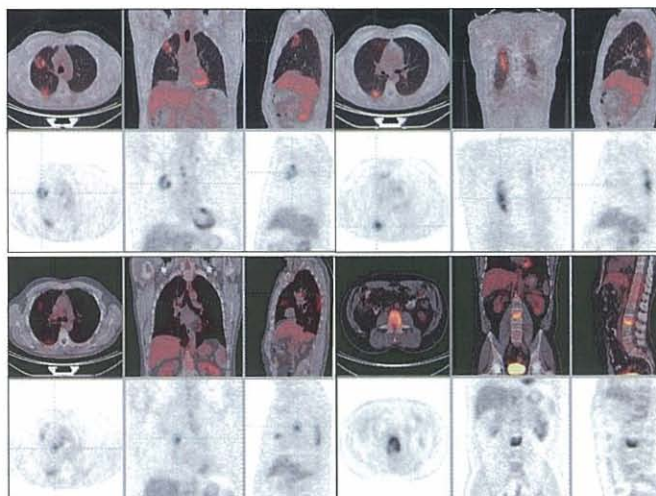


Figura 2: PET-TAC en cáncer de pulmón – reestadiaje y monitorización terapéutica

Varón de 44 años con antecedente de carcinoma broncogénico en LSD estadio IV (T1, N2, M1). El PET-TAC de estadiaje mostró una lesión maligna en segmento anterior del LSD con nódulo satélite maligno postero-superior, con adenopatía supraclavicular derecha y en mediastino (10R), así como una metástasis ósea en L3. Inicia tratamiento QT y solicitan nuevo PET-TAC al 4º ciclo de QT donde mostró una respuesta parcial pulmonar y ganglionar, con estabilización ósea. Finaliza los 6 ciclos de QT y se solicita un PET-TAC de valoración de respuesta de cara a valoración de tratamiento local (cirugía o RT). El PET-TAC postratamiento permite detectar la persistencia de la lesión tumoral primaria en LSD, nódulo pulmonar satélite homolateral, adenopatía mediastínica residual 10R y sin cambios en la metástasis ósea L3.

circundantes como la pleura, determinar la relación del tumor con posibles atelectasias,<sup>10,25</sup> detectar afectación ganglionar mediastínica y metástasis a distancia extratorácicas.<sup>13</sup> La utilización de la PET-TAC como guía en la realización de mediastinoscopias quirúrgicas parece incrementar la precisión diagnóstica del procedimiento. Con la PET-TAC la planificación de los campos de RT es más exacta, por lo que ésta también es una herramienta de gran valor en la planificación de la RT en el cáncer microcítico de pulmón.<sup>10</sup> Messa y col.<sup>26</sup> observaron que

en un grupo de 18 pacientes, el CTV cambió en 10 (55%), en 7 se incrementó y en 3 se redujo.

**3. Cáncer de esófago:** Para Bar y col.,<sup>27</sup> la PET-TAC parece superior a la PET y a la TAC solas, modificando el manejo en un 22% de los pacientes al mejorar la localización de las lesiones, servir de guía a la endoscopia para toma de biopsia y por hacer innecesarias otras técnicas de diagnóstico que se hubieran realizado si no se hubiera tenido la información aportada por la PET-TAC.



**4. En tumores de abdomen y pelvis:** Uno de los principales problemas en la interpretación de las imágenes PET en esta región es determinar con precisión la localización de las lesiones detectadas y diferenciar entre focos de captación de la FDG patológicos y variantes fisiológicas. Habitualmente se realiza una TAC con contraste, ya que mejora la visualización del intestino y se diferencian con mayor nitidez las lesiones intestinales de las metástasis peritoneales u otras lesiones extraintestinales. La sensibilidad de la TAC para detección de enfermedad ganglionar en tumores pélvicos oscila entre 36-67%.

**5. Carcinoma colorrectal primario o recidiva:** La FDG-PET<sup>28,29</sup> tiene una alta sensibilidad, del 96-100% para el estudio de tumor primario colorrectal y entre un 78-87% para detectar enfermedad metastásica, en cambio tiene una baja sensibilidad para el estadiaje ganglionar (29%). Un problema frecuente es el diagnóstico diferencial de lesiones en tejidos blandos que aparecen tras el tratamiento quirúrgico y/o radioterápico en espacio presacro o a lo largo de pared pélvica, para los cuales la TAC tiene baja especificidad. Cohade y cols.<sup>30</sup> describen un aumento de la exactitud diagnóstica del 78% de la PET al 89% de la PET-TAC. Even-Sapir y col.,<sup>31</sup> con PET-TAC distingue

benignidad de malignidad en anormalidades presacras con una sensibilidad del 100%, especificidad del 96%, valor predictivo positivo del 88% y un valor predictivo negativo del 100%. Lesiones de pequeño tamaño o con escasa actividad tumoral, así como los implantes peritoneales, se caracterizan con mayor exactitud con la PET-TAC.<sup>32</sup> Cuando hay sospecha de recidiva, la PET-TAC puede utilizarse también para guiar la biopsia. Además, esta tecnología contribuye a diferenciar entre implantes hepáticos y lesiones en la superficie hepática.<sup>33</sup> Es posible que pueda utilizarse la PET-TAC para la realización de “colonoscopias virtuales”, lo que proporcionaría un aumento en la sensibilidad de la prueba, identificando los pólipos hipermetabólicos como los de mayor riesgo de degeneración tumoral.<sup>34</sup>

**6. Cáncer de páncreas:** La PET-TAC permite detectar y localizar tanto el tumor primario como las metástasis. Esta técnica parece el mejor método diagnóstico en el espacio retroperitoneal dada su compleja anatomía y la existencia de estructuras que captan de forma fisiológica la FDG.<sup>13</sup> También sería de gran utilidad para guiar la realización de biopsias del área pancreática metabólicamente más activa.<sup>35</sup>

**7. Tumores urogenitales:** En la detección de recidiva y metástasis de cáncer de ovario,<sup>36,37</sup> incluyendo la



detección de implantes peritoneales en los que la TAC debería ser de gran calidad diagnóstica<sup>38</sup>; estadificación y reestadificación del cáncer de vulva y de útero<sup>37,39</sup> y de cáncer de vejiga, donde para la valoración de éstos tumores es fundamental comenzar la exploración PET con la vejiga completamente vacía.

**8. Linfomas** (figura 3): La PET-TAC resultaría de gran valor como guía para la toma de biopsia en lesiones linfomatosas en las que se sospecha su transformación de bajo a alto grado de malignidad.<sup>34</sup> También cuando coexisten linfoma y grasa “marrón” para realizar el diagnóstico diferencial, y en la estadificación inicial y tras tratamiento.<sup>40-42</sup>

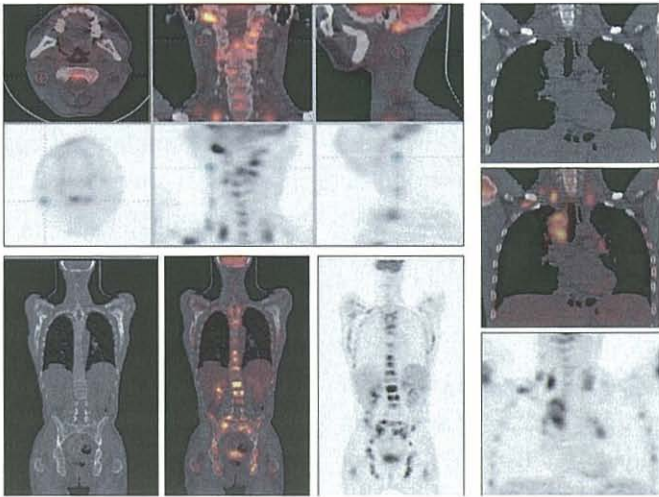


Figura 3: PET- TAC en linfomas – Estadíaje por PET-TAC

*Varón de 42 años con diagnóstico por TAC de conglomerados adenopáticos supraclaviculares, en espacio paratraqueal, prevascular, retrocavo y parahiliar izquierdo. Tras biopsia de adenopatía supraclavicular derecha se llega al diagnóstico de linfoma Hodking tipo esclerosis nodular. Se solicita PET-TAC de estadíaje previo al inicio del tratamiento. El PET-TAC detecta adenopatías tumorales en espacio yugulocarotídeo bilateral y ambas fosas supraclaviculares, así como en mediastino a nivel retrocavo, paratraqueal derecho, prevascular e hiliares bilaterales. Se aprecian múltiples implantes malignos óseos en columna vertebral, pelvis ósea, escápula y esternón.*

**9. Melanoma:** La PET-TAC ayuda a precisar la localización de aquellas lesiones detectadas en PET<sup>34</sup> y a planificar una cirugía mínimamente invasiva tras la detección de pequeñas lesiones.

**10. Tumores cerebrales:** La FDG-

PET ayuda al diagnóstico diferencial entre cambios postratamiento o radionecrosis de una recidiva tumoral, con técnicas no concluyentes. La realización de la TAC con contraste IV contribuye a localizar con más precisión posibles recidi-

vas de tumores cerebrales, en comparación con los estudios PET sin TAC y ayudaría en la planificación de la RT.<sup>43</sup>

**11. Nódulo pulmonar solitario (NPS):** La aportación de FDG-PET en el manejo del cáncer de pulmón<sup>21</sup> viene explicada por una sensibilidad para caracterizar nódulos pulmonares solitarios del 90-96%, con una especificidad del 80-88%. La PET-TAC añade información con respecto a la PET sola al precisar la localización de lesiones en pulmón o mediastino,<sup>44</sup> y al valorar la posible invasión de la pared torácica.<sup>45,46</sup>

**12. Diferenciación entre lesiones óseas y lesiones en tejidos blandos adyacentes,**<sup>47</sup> que puede suponer un cambio sustancial en la estadificación de tumores como linfomas o cáncer de pulmón en los que la presencia de metástasis óseas indica un estadio IV o M1, respectivamente, además de ir asociadas a un peor pronóstico y, en muchas ocasiones, a la necesidad de cambio en el manejo de los pacientes. Igualmente, la PET-TAC presenta un papel fundamental en la diferenciación entre cambios postratamiento y recidiva tumoral en partes blandas.<sup>34,48</sup>

**13 Carcinoma anal:** La PET/TAC, detecta mejor el tumor primario y la afectación inguinal que el TAC.<sup>49</sup>

Otros tumores para los que se han hecho estudios con PET-TAC son el **cáncer de tiroides**<sup>50-52</sup> para mejorar el

diagnóstico y evitar intervenciones innecesarias y el **cáncer de mama**. En este último, esta tecnología tendría un papel en la reestadificación<sup>53</sup> al localizar correctamente el 96% de las lesiones; también en la estadificación inicial, donde la PET-TAC alcanza una sensibilidad del 93,3%, una especificidad del 90,9% y un valor predictivo positivo del 100% para la detección del tumor primario y del 80, 90 y 86,7%, respectivamente, en la detección de adenopatías axilares.<sup>54</sup> Y, otro papel de la PET-TAC en estos tumores sería la detección de metástasis ganglionares en la cadena mamaria interna<sup>55</sup> y en la planificación de la RT.

En la actualidad, casi el 94% de los nuevos equipos adquiridos en EE.UU. son PET-TAC, tendencia que se está reproduciendo en Unión Europea. En definitiva y tal como dijo uno de los mayores expertos en PET y PET-TAC del mundo, el Prof. R. Wahl (Johns Hopkins Hospital), en breve plazo la imagen que se va a utilizar casi de forma sistemática en Oncología será la procedente de los equipos híbridos PET-TAC.

En noviembre del 2005, la AETS publica el informe "Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18-FDG (Nº 46)".<sup>56</sup> En él se describen los resultados clínicos de la PET-FDG en las indicaciones aprobadas en Oncología y Neurología por el



Ministerio de Sanidad en Junio de 1999 y Noviembre de 2001. Los resultados clínicos de la PET-FDG fueron:

1. En la mayoría de los casos (92%) la PET ha aportado información complementaria.
2. En un 39% la PET detectó lesiones nuevas que ni siquiera se había sospechado con las técnicas convencionales.
3. La PET modificó el diagnóstico y/o el estadio tumoral en un 57%.
4. La PET cambió el tratamiento previsto en un 79% de los casos (en el 53% resultó un cambio intermodalidad).
5. La PET ha evitado la realización de pruebas diagnósticas (invasivas y con riesgos) en un 76% de pacientes.
6. La PET ha evitado terapias innecesarias en un 76% de casos.
7. Los médicos consideran que la PET ha resultado útil en un 88% de los casos.

Antes estos resultados a nivel nacional, la AATRM (Agencia d'Evaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques) de Catalunya en 11/05 elaboró la segunda actualización de las indicaciones de PET en Oncología con cobertura pública en Catalunya (Informatiu AATRM, nº 38, Enero-2006, pgs: 12 -14)<sup>57</sup>. Las nuevas indicaciones de PET en Oncología aprobadas son las siguientes:

**Cáncer de esófago:** estadificación de enfermos con diagnóstico de cáncer

de esófago cuando se plantee tratamiento radical.

**Cáncer de mama:** enfermas con diagnóstico de cáncer de mama con sospecha de recidiva local o metástasis única o múltiple en la situación siguiente:

- Elevación progresiva de marcadores tumorales (Ca 15.3 con dos determinaciones crecientes) y con pruebas de diagnóstico por imagen no concluyentes.
- Enfermas con diagnóstico de metástasis única o múltiple siempre y cuando sea resecable y se pueda ofrecer tratamiento radical.

**Cáncer de ovario:** enfermas con sospecha de recidiva con Ca 125 progresivamente creciente con pruebas de diagnóstico por imagen no concluyentes.

**Búsqueda de tumoración primaria** en las siguientes situaciones:

- En presencia de síndrome paraneoplásico y pruebas de diagnóstico por la imagen normales.
- En presencia de metástasis en área locorregional confirmadas histológicamente, de origen desconocido y en ausencia de pruebas de imagen concluyentes siempre y cuando se plantee tratamiento quirúrgico radical.

**Sarcoma tipo GIST:** estadificación del tumor de GIST y valoración de respuesta a la terapéutica. La PET-TAC



define mejor las lesiones que ambas técnicas por separado.

**Tumores germinales:** reestadificación

ante la elevación de marcadores tumorales, siendo las pruebas radiológicas normales y/o no concluyentes.

## RESONANCIA MAGNÉTICA (RMN) EN ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA/RMN-PET

La RMN proporciona una excelente imagen morfológica con una alta resolución anatómica. La combinación de las técnicas diagnósticas PET/RMN integra el estudio molecular y metabólico correlacionando información anatómica y funcional.<sup>58</sup> La RMN permite la realización de técnicas adicionales como la angiografía, RMN funcional (estudios activación del cerebro), técnicas de a) difusión,<sup>59</sup> obtención de contraste que diferencia lesiones quísticas y sólidas, estudia el coeficiente de difusión aparente que se encuentra relacionado con la celularidad, a mayor celularidad y agresividad mayor reducción del coeficiente; b) de perfusión<sup>59</sup>, con alta resolución temporo-espacial superior al PET y SPECT y c) espectroscopia para valoración de los cambios metabólicos.

La RMN aporta ventajas en estudios neurológicos, tejido musculoesquelético con alta resolución en partes blandas y corazón. La RMN tiene una sensibilidad próxima al 100% para el diagnóstico de los tumores cerebrales excepto en la infiltración meníngea o en las metástasis cerebrales que requieren el empleo

de dosis altas (hasta 3 veces) de contraste para poder detectarlas.

La dosis alta de contraste y la adquisición de estudios tardíos (1 hora) contribuye a detectar las áreas de realce y mejora la delimitación del tumor sobre todo en los gliomas. Los neurinomas y meningiomas requieren dosis bajas y los tumores hipofisarios se diagnostican mejor con la obtención de imágenes precoces y a dosis bajas.

La espectroscopia de protones por resonancia magnética (EPRM) y la perfusión cerebral por resonancia magnética son dos procedimientos funcionales para realizar estudios de patología encefálica, permite la identificación y caracterización de dichas lesiones.

La espectroscopia mediante resonancia magnética del protón (ERM H+) tiene la capacidad de proporcionar información de los cambios metabólicos complementaria de los hallazgos estructurales. Los hallazgos morfológicos en la RMN convencional no reflejan adecuadamente la biología tumoral. La ERM H+ es una técnica no invasiva que analiza la biología del tumor, caracteri-

za la estructura molecular y los cambios patológicos del tejido cerebral, es útil en el estudio de los tumores cerebrales, puede valorar además la respuesta al tratamiento o detectar enfermedad progresiva. Los metabolitos de interés en el espectro con supresión del agua son el lactato a 1.3-1.5 ppm, el N-acetil aspartato (NAA) a 2.0 ppm marcador neuronal que disminuye en las lesiones, la creatina (Cr) a 3.0 ppm y la colina (Cho) a 3.2 ppm. La colina (Cho), un marcador de membrana, los lípidos libres (Lip) y el lactato (Lact) son los picos más importantes para el diagnóstico de los tumores cerebrales. Los picos de colina tienen una relación directa con el grado de agresividad y los de NNA de forma inversa. La aparición de picos prominentes Lip/Lact presentan una alta especificidad de malignidad y agresividad.

La RMN de perfusión,<sup>59</sup> técnica con contraste dinámico por susceptibilidad magnética emplea inyección de gadolinio, permite conocer la densidad vascular mediante la obtención de mapas de volumen sanguíneo regional (VSR), determina el grado tumoral en los gliomas, puede definir el grado de neovascularización tumoral en neoplasias gliales analizando datos hemodinámicos como los valores de volumen y flujo sanguíneo cerebrales, tiempo de llegada, de tránsito medio y tiempo a la concentración máxima. Los tumores de alto grado histológico, presen-

tan un mayor incremento del volumen y del flujo cerebral. El VSR similar al córtex normal y normalizado con sustancia blanca > 2, indica agresividad y similar a la sustancia blanca normal determina un glioma de bajo grado. La hiperperfusión presenta un alto rendimiento para el diagnóstico de neoplasia, con alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Mediante secuencias especiales (eco-planar), se pueden obtener imágenes de RMN durante un tiempo determinado. Se pide al paciente que realice una tarea concreta (paradigma), puede ser de tipo motor, sensitivo, o cognitivo, pudiéndose explorar tareas muy complejas y se produce una activación de determinadas poblaciones neuronales que conlleva cambios en la hemodinámica cerebral. La RMN funcional explota estos cambios hemodinámicos, y detecta pues zonas cerebrales de "activación" durante dicha tarea. La RMN funcional plantea dificultades técnicas para la adquisición de los estudios como calidad adecuada, resolución temporo-espacial, paradigma reproducible y para su análisis necesita la utilización de una estadística compleja.

La utilidad de las distintas técnicas de RMN es mayor si se estudian conjuntamente y la fusión de imágenes TAC/RMN y SPECT o PET en tumores cerebrales permite un mayor rendi-



miento diagnóstico, reestadiaje (figura 4 y 5), y una mejor definición del GTV, PTV.<sup>60</sup> La incorporación futura de un equipo híbrido PET-RMN puede aportar importantes ventajas clínicas con más baja exposición a radiación. La fusión de imágenes PET con 68 Ga DOTATOC, TAC, RMN, aporta una mejor definición del GTV en determi-

nados tumores como meningiomas, carcinoides u otros tumores neuroendocrinos que la aportada por cada técnica de forma individual. Según Milker y col.<sup>61</sup> en una serie de 25 pacientes con meningioma y con el empleo de estas 3 técnicas consiguen en 19/25 (73%) alteraciones en la determinación del PTV y en 7 no hay modificaciones.

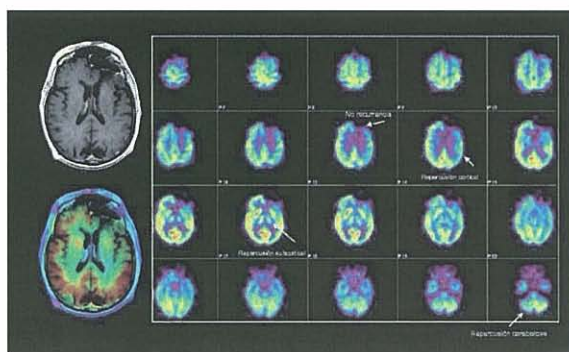


Figura 4: PET- RMN en tumores del SNC – reestadiaje tumoral

Varón de 47 años con antecedente de glioblastoma frontal izquierdo tratado con exéresis completa, QT y radioterapia hace 3 años. La RMN de control informa una dudosa recidiva en el lecho quirúrgico (giro inferior frontal izquierdo). La PET-RMN detecta cambios postratamiento en el lóbulo frontal izquierdo y leve hipometabolismo talámico homolateral y cerebeloso contralateral.

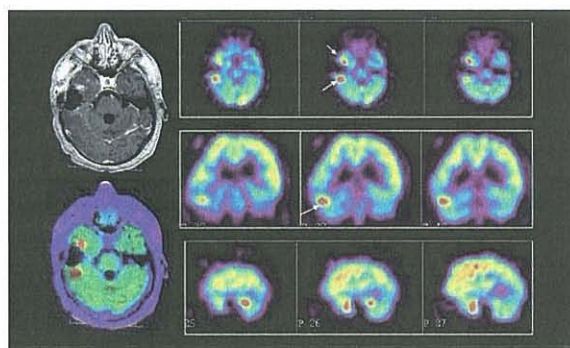


Figura 5: Varón de 56 años con antecedente de astrocitoma fronto-temporal derecho grado II tratado con exéresis quirúrgica completa, quimioterapia y radioterapia hace 2 años. El paciente refiere ahora cefaleas y la RMN informa de pequeña lesión en polo anterior temporal derecho captante de gadolinio que sugiere recidiva tumoral. La PET-RMN detecta dos focos de recidiva tumoral temporal derecha adyacente al lecho quirúrgico.



El SPECT cerebral con Tc-99m-MIBI y Cloruro de Talio 201 son capaces de detectar lesión tumoral viable, al igual que la RM espectroscópica.

La asociación de SPECT cerebral con Tc-99m-MIBI y la resonancia espectroscópica debe ser recomendada para el manejo de la sospecha de recidiva de tumor glial y para el diagnóstico diferencial de radionecrosis. Ambos exámenes asociados tienen una sensibilidad para detectar tumor del 95%, especificidad del 100%, valor predictivo negativo del 90,9% y un valor predictivo positivo del 100%.<sup>62</sup>

La RM espectroscópica además del estudio de patología encefálica puede incorporarse en otras localizaciones como en próstata, presentando un

patrón espectroscópico normal con niveles elevados de citrato y bajos niveles de colina que se invierte en caso de tumor que presenta un índice Ch-Cr/citrato elevado. En estudios preliminares<sup>63</sup> de lesiones sospechosas de 1 cm o mayores localizadas en la mama, hay presencia de picos de colina como factor predictivo positivo, con alta sensibilidad (100%) y especificidad (88%).

Dentro de la investigación y desarrollo de imágenes preclínicas en el campo de la PET hay que considerar los micro-PET con muy alta sensibilidad y resolución, el futuro equipo PET-RMN así como el micro-cat/SPECT y el equipo híbrido integrado por PET/SPECT/TAC.

## CONCLUSIONES

- A mayor rendimiento diagnóstico, mayor incremento potencial en la mejor definición del GTV, CTV, PTV, clarificar la extensión real del tumor con suficiente seguridad y precisión para mejorar los resultados terapéuticos de la radioterapia guiada por la imagen.
- Las imágenes fusionadas e híbridas deberán ser incorporadas de forma rutinaria tanto para diagnóstico, planificación y verificación del tratamiento RT, en las distintas localizaciones tumorales.
- Promover estudios prospectivos para validación del rendimiento de los equipos híbridos actuales (PET-TAC) y los de futura incorporación como PET-RM o la integración de PET-SPECT-TAC.
- Especificación y cuantificación del impacto de las nuevas técnicas en los cambios diagnósticos y terapéuticos.

- Evaluación, investigación y determinación del beneficio de la radioterapia 4D e imagen 4D PET/TAC.
- Incorporación a la práctica clínica de nuevos biomarcadores: 11 C Acetato, 18 F Colina, 18 F Etilcolina, 11 C Metionina, 18 F Dopa, 18 F Timidina, Ga-68-DOTATOC.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Alavi A, Kung JW, Zhuang H. Implications of PET based molecular imaging on the current and future practice of medicine. *Seminars in Nuclear Medicine*, vol XXXIV, 1 (January), 2004:56-69.
- <sup>2</sup> Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42 (suppl 5): 1S-93S.
- <sup>3</sup> Rohren EM, Turkington TG, Coleman E. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004 May; 231(2):305-32. Epub 2004 Mar 24.
- <sup>4</sup> Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bischof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, et al. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:BP115-BP124.
- <sup>5</sup> Bietendorf J. FDG-PET Reimbursement. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, March 2004; vol 32, number 1, 33-38.
- <sup>6</sup> Schoder H, Erdi YE, Larson SM, et al. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1419-37.
- <sup>7</sup> Gustav K. von Schulthess, Hans C. Steinert, Thomas F. Hany. Integrated PET/CT: Current Applications and Future Directions. *Radiology* 2006 238: 405-422.
- <sup>8</sup> Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, et al. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology* 2002; 225: 575-581.
- <sup>9</sup> Malik E, Juweid and Bruce D. Cheson. Current concepts. *Positron-Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy*. *N.Engl. Journal Med*. 2006;354:496-507.
- <sup>10</sup> Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:853-863.
- <sup>11</sup> Brianzoni E, Rossi G, Ancidei S. et al. Radiotherapy planning PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Volume 33, Number 1. January 2006. 1392-1399.
- <sup>12</sup> C. Messa, N. Di Muzio, M. Picchio et al. PET/CT and Radiotherapy. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2006;50:4-14.
- <sup>13</sup> Goerres GW, von Schulthess GK, Steinert HC. Why Most PET of Lung and Head-and-Neck Cancer Will Be PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:66S-71S.
- <sup>14</sup> Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer :A comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography with panendoscopic and histopathologic findings). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:1457-1461.
- <sup>15</sup> Syed R, Nagabhushan N, Hughes SJ, et al. Impact of combined PET/CT in head and neck tumours. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
- <sup>16</sup> Goerres GW, Hany TF, Kamel E, et al. Head and neck imaging with PET and PET/CT: artefacts from dental metallic implants. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:367-370.



- <sup>17</sup> Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, et al .Combined PET/CT Imaging in Oncology. Impact on Patient Management..Clin Positron Imaging 2000; 3:223-230.
- <sup>18</sup> Fukui MB, Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. Semin Ultrasound CT MR 2003; 24: 157-163.
- <sup>19</sup> Schoder H, Yeung HW, Gonen M, et al. Head and Neck Cancer: Clinical Usefulness and Accuracy of PET/CT Image Fusion. Radiology 2004; 231(1):65-72.
- <sup>20</sup> Wang D, Schultz CJ, Jursinic PA, Bialkowski M,et al. Initial experience of FDG-PET/CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma. Int J. Radiation Oncol Phys.2006 .vol. 65;1:143-151
- <sup>21</sup> Sharon Sachs and Thomas V. Bilfinger The Impact of Positron Emission Tomography on Clinical Decision Making in a University-Based Multidisciplinary Lung Cancer Practice Chest 2005 128: 698-703.
- <sup>22</sup> Lardinois D,Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003; 348:2500-2507.
- <sup>23</sup> Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L,et al.Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med 2003;44:1200-1209.
- <sup>24</sup> Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. Radiology 2003; 229:526-533.
- <sup>25</sup> Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys 2004; 59:78-86.
- <sup>26</sup> Messa C. Ceresoli G.L. Rizzo G. Feasibility of 18 FDG-PET and coregistered CT on clinical target volume definition of advanced non-small cell lung cancer. Q. J. Nucl Med Mol. Imaging 2005 sep; 49 (3):259-66.
- <sup>27</sup> Bar SR, Leiderman M, Gaitini D,et al. The value of PET/CT using FDG in patients with esophageal cancer. J Nucl Med 2003; 44:-5505.
- <sup>28</sup> Abdel- Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 FDG Whole.body PET. Correlation with histopathologic and CT findings.Radiology 1998;206: 755-760.
- <sup>29</sup> Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O et al. Routine 18FDG-PET preoperative staging of colorectal cancer. Comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making.J.Nucl Med 2003;44:1784-1788.
- <sup>30</sup> Cohade C, Osman M, Leal J .et al. Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. J Nucl Med 2003; 44:1797-1803.
- <sup>31</sup> Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. Radiology 2004;232(39):815-822.
- <sup>32</sup> Francis DL, Visvikis D, Bomanji J, et al. The impact of FDG PET/CT in colorectal cancer - An outcome study. J Nucl Med 2003;44:-5505.
- <sup>33</sup> Schiepers C. PET/CT in Colorectal Cancer. J Nucl Med 2003;44:1804-1805.
- <sup>34</sup> Schoder H, Larson SM, Yeung HW. PET/CT in Oncology: Integration into Clinical Management of Lymphoma, Melanoma, and Gastrointestinal Malignancies. J Nucl Med 2004;45:72S-81S.
- <sup>35</sup> Tann MA, Fletcher JW, McHenry L, et al FDG-PET/CT in the evaluation of cystic pancreatic tumors: Comparison with endoscopic ultrasound fine needle aspiration (EUS/FNA). J Nucl Med 2003; 44:-5505.
- <sup>36</sup> Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK,et al Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. Gynecol Oncol 2003;90:519-528.



- <sup>37</sup> Makhija S, Howden N, Edwards R, et al Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2002; 85:53-58.
- <sup>38</sup> Pannu HK, Cohade C, Bristow RE et al. PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation. *Abdom Imaging* 2004 Mar 18 [Epub ahead of print].
- <sup>39</sup> Patel PV, Cohade C, Chin BB. PET-CT localizes previously undetectable metastatic lesions in recurrent fallopian tube carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:323-326.
- <sup>40</sup> Gelaw B, Cone L, Maurer AH, et al. The use of PET/CT to detect occult extra nodal disease in lymphoma. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
- <sup>41</sup> Freudenberg LS, Antoch G, Mueller SP,et al Whole body FDG-PET/CT in restaging of lymphoma. *J Nucl Med* 2003;44:-84P.
- <sup>42</sup> Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(3):325-329.
- <sup>43</sup> Arnold CP,Wade LT, Fox T. Role of fusion in radiotherapy treatment planning. *Semin Nucl Med* 2004;3:238-243.
- <sup>44</sup> Campbell PD, Cohade C, Mourtzikos KA,et al . Evaluation of SUV threshold necessary to obtain 95% sensitivity in the characterization of lung nodule or mass by F-18-FDG and PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-182P.
- <sup>45</sup> Ojha B, Vanguru R, Muthukrishnan A, et al.Role of PET-CT in evaluation of indeterminate solitary pulmonary nodules (SPN) and effect of high prevalence of granulomas. *J Nucl Med* 2003;44:-5505.
- <sup>46</sup> Cohade C, Osman M, Marshall LN,et al. PET-CT: accuracy of PET and CT spatial registration of lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:721-726.
- <sup>47</sup> Nakamoto Y, Cohade C, Tatsumi M, et al. Characterization of bone metastases detected with FDG-PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:-76P.
- <sup>48</sup> Antoch G, Egelhof T, Korfee S,et al. Recurrent schwannoma: diagnosis with PET/CT. *Neurology* 2002;59:1240.
- <sup>49</sup> Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, et al .FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Inter. Journal of Rad. Oncol. Biology, Physics* .2006. Vol. 65;3: 720-25
- <sup>50</sup> Gorges R, Antoch G, Brandau W, et al. [Combination PET/CT with 124I positron rays in metastatic follicular thyroid carcinoma]. *Nuklearmedizin* 2002;41: N68-N71.
- <sup>51</sup> Zimmer LA, McCook B, Meltzer C, Fukui M, Bascom D, Snyderman C, Townsend DW, Johnson JT. Combined positron emission tomography/computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:178-184.
- <sup>52</sup> Freudenberg LS, Antoch G, Gorges R, et al. Combined PET/CT with iodine-124 in diagnosis of spread metastatic thyroid carcinoma: a case report. *Eur Radiol* 2003;13 Suppl 4:L19-L23.
- <sup>53</sup> Pelosi E, Messa C, Sironi S, et al. Value of integrated PET/CT for lesion localisation in cancer patients: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(7):932-939.
- <sup>54</sup> Wang Y, Yu J, Liu J, et al. PET-CT in the diagnosis of both primary breast cancer and axillary lymph node metastasis: initial experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:S362-S363.
- <sup>55</sup> Zangheri B, Messa C, Picchio M, et al PET/CT and breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 Suppl 1:S135-142.
- <sup>56</sup> Rodríguez M, Asensio C, Gómez MV. Uso Tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETS – Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; número 46, Noviembre 2005.
- <sup>57</sup> Almazan C, Moharra M, Pons J. Actualización de las indicaciones de la PET en oncología con cobertura pública en Cataluña. Informe de la AATRM (Agència d'Evaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques). Barcelona; número 25, Enero 2006.

- <sup>58</sup> Marcus D. Seeman, Whole-body PET/MRI. The future in Oncological Imaging. Technology in Cancer Research & Treatment Volume 4. Number 5. October 2000:577-582.
- <sup>59</sup> James M. Provenzale, Srinivasan Mukundan, and Daniel P. Barboriak .Diffusion-weighted and Perfusion MR Imaging for Brain Tumor Characterization and Assessment of Treatment Response .Radiology 2006 239: 632-649.
- <sup>60</sup> Grossu A.L, Wiedenmann N, Molls M. Biological imaging in radiation oncology. Z. Med. Phys 2005;15 (3): 141-5.
- <sup>61</sup> Stefanie Milker-Z, Angelika Zabel-Du Bois, Marcus Henze et al. Improved target volume definition for Fractionated Stereotactic Radiotherapy in patients with meningiomas by correlation of CT, MRI, and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys.2006;65;1,222-227.
- <sup>62</sup> B. Palumbo, M.Lupattelli, G. P. Pelliccioli et al. Association of <sup>99m</sup>Tc MIBI brain SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H -MRS) to assess glioma recurrent after radiotherapy. Q.J. Nucl. Med Mol. Imaging 2006;50: 88-93
- <sup>63</sup> Lia Bartella, Elizabeth A. Morris D. et al .Proton MR Spectroscopy with Choline Peak as Malignancy Marker Improves Positive Predictive Value for Breast Cancer Diagnosis: Preliminary Study Radiology 2006 .239: 686-692.





