



XV CURSO DE INDICACIONES CLÍNICAS DE LA ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

14 a 18 de Junio de 2022
Benasque (HUESCA)

ÍNDICE

PROGRAMA CIENTÍFICO	3
CÁNCER DE MAMA	7
TUMORES GINECOLÓGICOS	24
TUMORES DIGESTIVOS. RECTO	49
RADIOTERAPIA PALIATIVA Y URGENCIAS	57
TUMORES PEDIÁTRICOS	70
PATOLOGÍA BENIGNA	79
LINFOMAS	104
TUMORES CUTÁNEOS	122
TUMORES DE ORL	135
EL ESTRÉS, ESE INCÓMODO COMPAÑERO DE VIAJE. ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN	140
SARCOMAS	151
CARCINOMA DE PULMÓN	169
TUMORES DE PRÓSTATA	180
TUMORES DE SNC	195
INMUNOTERAPIA EN RADIOTERAPIA	203
INTERNET Y RADIOTERAPIA	216

CASOS CLÍNICOS

CÁNCER DE MAMA	219
TUMORES GINECOLÓGICOS	220
TUMORES DIGESTIVOS. RECTO	229
RADIOTERAPIA PALIATIVA Y URGENCIAS	230
TUMORES PEDIÁTRICOS	233
PATOLOGÍA BENIGNA	236
LINFOMAS	238
TUMORES CUTÁNEOS	242
TUMORES DE ORL	244
SARCOMAS	253
CARCINOMA DE PULMÓN	257
TUMORES DE PRÓSTATA	263
TUMORES DE SNC	267

**XV CURSO PRESENCIAL DE INDICACIONES CLÍNICAS
DE LA ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA
Benasque, 14 a 18 de Junio de 2022**

PROGRAMA CIENTÍFICO

Martes, 14 de Junio

13.30 h Comida

15.30 h Inauguración del Curso

16.00 h **Test de valoración inicial**

16.30 h **La Radioterapia que viene.**

Dr. Javier Serrano

Clínica Universitaria de Navarra. Madrid

17.30 h **Tumores de Mama.**

Dr. Manel Algara

Dr. Francesco Amorelli

Parc de Salut Mar. Barcelona

18.00 h **Tumores ginecológicos**

Dra. Cristina Gutiérrez

Dra. Marta García Marqueta

ICO Hospitalet. Barcelona

18:30 h **Tumores digestivos. Cáncer de recto**

Dr. Moisés Mira

Dr. David González Gómez

Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

19:00 h **Radioterapia Paliativa**

Dr. Javier Valencia

Dra. Carla Sánchez

Hospital Clínico. Zaragoza

19.30 a 20.30 h **Preparación de talleres de casos clínicos. Trabajo en grupos**

21.00 h Cena

08.00 h Tumores Pediátricos

Dr. David Blas

Dr. Elías Gomis

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

08.30 h Patología Benigna

Dr. Àngel Montero

Dra. Karla Daniela Rossi

Hospital Universitario HM San Chinarro. Madrid

09.00 h Linfomas

Dra. Daneli Ruíz

Dr. Ricardo Mendoza

Centro Universitario Contra el Cáncer. UANL. Méjico

09.30 a 10.30 Preparación de talleres de casos clínicos. Trabajo en grupos

10.30 -11.30 h Talleres de casos clínicos

10.30 h Tumores de mama

11.30 h Tumores Ginecológicos

12.30 - 13.30 h Preparación de talleres de casos clínicos. Trabajo en grupos

13.30 h Comida

14.30 h – 17.00 h Preparación del taller de casos clínicos. Trabajo en grupos

17.00 h Tumores cutáneos

Dra. Mónica Arguis

Dra. Bárbara Malavé

Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Tarragona

17.30 h Tumores de ORL

Dr. Jesús Romero

Dra. Patricia Sarrión

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

18.00 h Talleres de casos clínicos

18.00 h Tumores digestivos. Recto

19.00 h Radioterapia Paliativa

20.00 h El estrés, incomodo compañero de viaje. Estrategias de solución.

Dr. Francesc Abella

Psicólogo Clínico. Lleida

21.00 h Cena

11.00 h Sarcomas

Dr. Josep Isern

Dra. Eugenia Otero

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

11.30 h Tumores de Pulmón

Dr. Raúl Hernanz

Dra. María Elena Centelles

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

12.00 h Tumores de Próstata

Dr. Jorge R. Pastor

ASCIREs. Hospital General Universitario. Valencia

Dra. Sandra Canós

Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

12.30 h Tumores de Sistema Nervioso Central

Dra. Eva Fernández

Dra. Mireia Valero

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

13.30h

Comida

14.30 h – 18 h Preparación del taller de casos clínicos. Trabajo en grupos

18 h Talleres de casos clínicos

18.00 h. Tumores Pediátricos

19.00 h. Linfomas

20 h Inmunoterapia en Radioterapia

Dra. Paloma Sosa

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

21.00 h

Cena

Viernes, 17 de Junio

08.00 h **Talleres de casos clínicos**

08.00 h **Patología Benigna**

09.00 h **Tumores cutáneos**

10.00 h **Tumores de ORL**

11.00 h **Descanso**

11.30 h **Tumores de Próstata**

12.30 h **Sarcomas**

13.30h **Comida**

16.00h **Talleres de casos clínicos**

16.00 h **Tumores de Pulmón**

17.00 h **Tumores de Sistema Nervioso Central**

18.00 h **Internet y Radioterapia**

Dr. Ángel Montero

Hospital Universitario San Chinarro. Madrid

19.00 h **Test de valoración final y encuesta de satisfacción**

20.00 h **Clausura del Curso**

21.00 h **Cena**

Sábado, 18 de Junio

7.00 h **Salida del autocar en dirección a Lleida y Barcelona**

CÁNCER DE MAMA

Dr. Francesco Amorelli, Dr. Manel Algara.
Hospital del Mar, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres españolas, representando el 30% de los tumores en mujeres con una incidencia de 132 por cada 100.000 mujeres/año. La mayoría se diagnostican entre 45 y 65 años.

El cáncer de mama es una enfermedad de relativo buen pronóstico si es detectada en etapas tempranas de la enfermedad, con una supervivencia media del 89% a los 5 años. Debido a los programas de cribado poblacional, la mayor concienciación de la sociedad y la mejora constante de los tratamientos empleados desde un enfoque multimodal, la mayoría de las pacientes se diagnosticarán en etapas tempranas de la enfermedad y menos del 6% presentarán enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. [1]

Factores de riesgo involucrados en el desarrollo de cáncer de mama: predisposición genética, exposición prolongada a estrógenos endógenos y exógenos (menarquía precoz, menopausia tardía, baja paridad, uso de anovulatorios orales y terapia hormonal sustitutiva), la obesidad y el consumo de alcohol también contribuyen al aumento de la incidencia del cáncer de mama. [1,2]

ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

Las mamas son dos formaciones simétricas en relación a la línea media situadas en la cara anterior y superior del tórax desde el esternón hasta la línea axilar anterior

Configuración externa

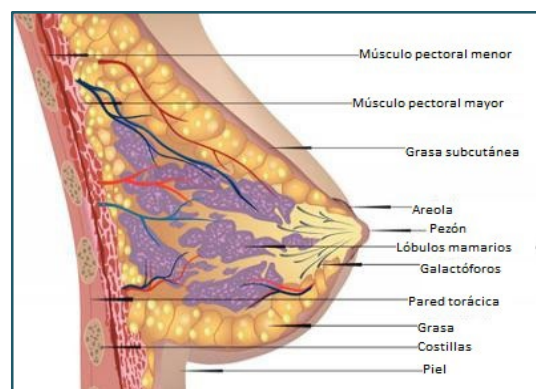
Tiene una caída pendular formando el surco mamario, en el centro se aprecia un área hiperpigmentada conocida como complejo areola-pezón. Sobre la areola se encuentran los tubérculos de Mongomeri. [3]

Configuración interna

Inmediatamente posterior a la piel se encuentra el tejido celular subcutáneo formando por tejido adiposo dividido por tabiques correspondientes a los ligamentos suspensorios de la mama que van desde la piel hasta el tejido retromamario anterior a la fascia pectoral. Inmersa en este tejido adiposo se encuentra el tejido glandular o glándula mamaria que se conforma por 15-20 lóbulos que desembocan a nivel del pezón por los conductos galactóforos.

La zona correspondiente al espacio retromamario engloba de anterior a posterior la fascia pectoral, el músculo pectoral menor superiormente, músculo pectoral mayor inferior y posteriormente y por últimos las costillas con sus espacios intercostales.

[3]



Drenaje arterio-venoso: la irrigación de la mama está asegurada por tres arterias, la arteria axilar, arteria mamaria interna y las arterias intercostales. El drenaje venoso acompaña el trayecto arterial y desemboca en la vena axilar, vena mamaria medial/lateral y las venas intercostales. [3]

Drenaje linfático: el 75% del drenaje linfático drena a nivel de los ganglios axilares y estos a su vez en los ganglios subclavios, el restante en su mayoría drena a nivel paraesternal en los ganglios linfáticos torácicos internos que drenan a su vez en los ganglios broncomediastínicos, el resto del drenaje lo recogen los ganglios intercostales que drenan directamente en el conducto torácico. [3]

SIGNOS Y SÍNTOMAS - DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Debido al extenso uso de la mamografía como medio de cribado poblacional masivo, la mayoría de los cánceres de mama en se diagnostican antes de que aparezcan signos y síntomas evidentes.

Los signos clínicos más comunes que se asocian a la presencia de cáncer de mama es la aparición de nódulos o tumoraciones en la mama o axila, cambios de forma y aspecto, retracción o cambios en la piel de la mama o el pezón, secreción mamaria patológica o mastalgia. [2,3]

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Estrategia de cribado: Paciente ≥ 50 años iniciar exploración con mamografía, en función de hallazgos y clínica añadir ecografía.

Mamografía

Prueba diagnóstica de elección, sensibilidad del 85-95% y especificidad del 94-97%, permitiendo detectar $>85\%$ de las neoplasias de mama. Sin embargo, aunque es la técnica más aceptable y eficaz que se utiliza para el cribado poblacional, la sensibilidad y la especificidad de la mamografía podría ser limitada en mujeres más jóvenes con mamas glandulares densas o portadoras de prótesis mamarias. [3,4]

En la práctica moderna, la mamografía se complementa con otras técnicas de imagen para mejorar la detección y caracterización de lesiones y establecer la extensión de la enfermedad. Estas técnicas incluyen ecografía mamaria, resonancia magnética (RM) mejorada con contraste, así como técnicas mamográficas más nuevas, incluida la tomosíntesis digital de mama (Mamografía 3D). [4]

Mamografía 3D por tomosíntesis

La tomosíntesis toma múltiples imágenes de las mamas a baja dosis mediante un tubo de rayos X que se mueve en forma de arcos y las sintetiza en una base de datos y reconstruye el estudio tridimensionalmente, esto permite obtener imágenes en cortes finos evitando la superposición de tejido normal (ruido anatómico) que surgen del estudio convencional con las imágenes en 2D. Esto ha logrado en la

actualidad la mejora en la detección de lesiones probablemente malignas en los estudios con tomosíntesis evitando exponer a la paciente a otros estudios. [4]

Ecografía mamaria

Ayuda a definir las características de la lesión sospechosa, localización y posible afectación axilar además de permitir la obtención de material para diagnóstico histológico mediante punción por aguja fina (PAAF) o biopsia por aguja gruesa (BAG). La PAAF no permite diferenciar si se trata de un carcinoma in situ o infiltrante por ende se recomienda punción por aguja gruesa (BAG) como estándar en la práctica clínica para la toma de biopsias. [4]

Resonancia magnética mamaria

La resonancia magnética se usa en la práctica clínica en asociación con otros estudios radiológicos para el diagnóstico del cáncer de mama ante sospecha de multicentricidad, multifocalidad, mamas densas o portadoras de prótesis mamarias.

Lo característico es identificar una zona de realce con aumento de intensidad en T1 posterior a la administración de contraste (imágenes ponderadas en T1). Las lesiones malignas por su aumento de irrigación por neoformación vascular realzan rápido tras la administración de contraste a diferencia de las lesiones benignas o afectación fibroglandular que realzan lentamente. [4,5]

Con el objetivo de sistematizar y estandarizar las lesiones radiológicas se utiliza la terminología **BIRADS** (Breast Imaging Reporting and data System) para referirse a las lesiones mamarias, es un sistema estandarizado para mamografía, RM y ecografía. Lesiones BIRADS 4A – 5 tributarias de estudio histológico. [4]

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATÓLOGICO Y MOLECULAR

Tipo histológico

Carcinoma ductal in situ (CDIS): es un grupo heterogéneo de lesiones neoplásicas caracterizado por la proliferación clonal de células epiteliales malignas confinadas dentro de la luz de los ductos de la mama sin infiltración del estroma.

La incidencia del carcinoma ductal in situ ha aumentado gracias al diagnóstico precoz del cáncer de mama por los programas de cribado. [5]

Carcinoma ductal infiltrante (CDI): En la nueva nomenclatura se denomina como carcinoma infiltrante no especial, representa entre el 78-80% de las neoplasias de mama siendo el tipo histológico más frecuente, el termino infiltrante hace referencia a invasión del estroma por las células malignas epiteliales con aumento del riesgo de diseminación ganglionar y a distancia. [2,5]

Carcinoma lobulillar: representa menos del 10% de los casos de cáncer de mama, la mitad de los casos son carcinomas lobulillares in situ que más que un diagnóstico se considera un factor de riesgo para desarrollo de cáncer de mama. [2,5]

Otros: existen otros tipos histológicos menos frecuentes como el carcinoma tubular, medular, mucinoso, papilar y cribiforme. [5]

Biología molecular

Estudio de marcadores moleculares que actúan como factores pronósticos:

- Receptor de estrógenos (RE) / Receptor de progesterona (RP)
- Marcadores de proliferación: Ki 67
- Amplificación de Her2

Otros: CK 19, si se realiza estudio molecular de ganglio centinela según la técnica OSNA (One step nuclear acid amplification), en estadios iniciales se puede considerar estudio genético mediante el uso de paneles genéticos de proliferación celular (plataforma genética). [5]

En función de la expresión de marcadores moleculares podemos clasificar a las pacientes afectas de cáncer de mama en diferentes subtipos moleculares:

Subtipo	Marcador molecular
<i>Luminal A</i>	RE y RP positivos, HER2 negativo, Ki67 < 20%.
<i>Luminal B (HER2-)</i>	RE positivos, RP negativos, HER2 negativo, Ki67 >20%.
<i>Luminal B (HER2+)</i>	RE positivos, HER2 amplificado, cualquier Ki67 y cualquier RP.
<i>Sobreexpresión HER2</i>	HER2 amplificado, RE y RP negativos.
<i>Basal-Like (triples negativos)</i>	RE y RP negativos, HER2 no amplificado.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de mama se inicia con el estadio clínico basado en el TNM que tendrá implicaciones pronósticas y terapéuticas, a su vez se complementa con los subtipos moleculares y ambas ayudan a decidir el mejor tratamiento tanto local como sistémico.

Tumor primario	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1: tumor menor o igual a 2cm	
T1mi	Tumor menor o igual a 0.1mm
T1a	Tumor mayor a 0.1mm, pero menor de 0.5cm
T1b	Tumor entre 0.5 y 1cm
T1c	Tumor entre 1 y 2cm
T2	Tumor entre 2 y 5cm
T3	Tumor mayor a 5cm
T4: tumor de cualquier tamaño con diseminación directa a la pared torácica o piel	
T4a	Tumor con extensión a la pared torácica (no afecta musculo pectoral)
T4b	Tumor con infiltración de la piel (edema, ulceración nódulos en piel)
T4c	Afectación tanto de la pared torácica como la piel (T4a + T4b)
T4d	Carcinoma inflamatorio
Afectación ganglionar clínica	
Nx	No se pueden evaluar ganglios regionales

N0	No afectación ganglionar
N1	Adenopatías palpables homolateral móviles
N2: metástasis ganglionar ipsilateral de nivel I, II axilar que están clínicamente fijos o conglomerados / Afectación cadena mamaria interna ipsilateral	
N2a	Adenopatías palpables homolaterales fijas
N2b	Adenopatías afectas solo en la cadena mamaria interna ipsilateral
N3: afectación infraclavicular o mamaria interna + axila o supraclavicular	
N3a	Afectación infraclavicular
N3b	Afectación de mamaria interna y axila
N3c	Afectación supraclavicular
M0	No metástasis
M1	Metástasis a distancia
Estadificación patológica ganglionar	
pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
pN0	No se identifica histológicamente metástasis en ganglios linfáticos
pN0i-	Histológicamente no metástasis en ganglios linfáticos, IHQ/CTA negativas
pN0i+	Células malignas en ganglios linfáticos <0.2mm detectadas por IHQ, HE o CTA
pN0mol-	No metástasis en ganglios linfáticos, hallazgos moleculares negativos
pN0mol+	Hallazgos moleculares positivos, pero sin afectación de GL por IHQ/CTA
pN1mi	Micrometástasis >0.2m o >200 células malignas u OSNA 200-500 copias
pN1a	Entre 1 – 3 ganglios linfáticos afectos (baja carga si OSNA 5000-15000 copias)
pN1b	Micro o macrometástasis en cadena mamaria interna por BSGC
pN1c	Entre 1-3 ganglios afectos axilares + mamaria interna por BSGC
pN2a	Entre 4 – 9 ganglios afectos
pN2b	Afectación de cadena mamaria interna clínica sin afectación axilar
pN3a	Mayor o igual a 10 ganglios afectos o afectación infraclavicular
pN3b	Afectación ganglionar clínica en mamaria interna con 1 o más ganglios afectos axilares o micrometástasis por BSGC en mamaria interna con más de 3 ganglios axilares afectos.
pN3c	Afectación de ganglios supraclaviculares

TRATAMIENTO – ESTRATEGIA GENERAL

En la actualidad gracias al abordaje multidisciplinar en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se busca el mínimo tratamiento eficaz, tanto local como sistémico. Con el sistema de estadificación TNM las pacientes quedan clasificadas en estadio precoz (pacientes tributarias a cirugía conservadora sin afectación ganglionar), estadio localmente avanzado (pacientes con tumores mayores de 5cm o afectación ganglionar clínica) y finalmente pacientes con enfermedad a distancia al momento del diagnóstico (menos del 5%).

Estadio precoz (T1-T2N0): el tratamiento se inicia con cirugía conservadora (si esta no es posible se realizará mastectomía) seguida de estadificación axilar más tratamiento adyuvante sistémico y radioterapia. En las pacientes de alto riesgo de este grupo se recomienda realizar quimioterapia adyuvante con 4 ciclos de antraciclinas (AC) + Taxol semanal por 12 semanas seguido de radioterapia, en caso de perfil luminal también se realizará tratamiento antiestrogénico. En los casos de amplificación HER2 en estos estadios se puede realizar la adyuvancia con anti-HER2 (trastuzumab/pertuzumab) + Taxol sin antraciclinas.

Estadio localmente avanzado (T3-T2N⁺): con la finalidad de reducir el tamaño tumoral y poder realizar cirugía conservadora se inicia el abordaje con tratamiento sistémico primario (TSP), en perfiles luminales se recomienda un esquema estándar 4 ciclos de AC + Taxol semanal por 12 semanas, en los casos de amplificación de HER2 se sumaría la combinación de trastuzumab + pertuzumab y en el caso de los tumores basal like (triples negativos) se asociarían platinos al esquema estándar. Posteriormente se plantea abordaje quirúrgico y radioterapia en estas pacientes.

Enfermedad metastásica: se inicia siempre con tratamiento sistémico. En los perfiles luminales se recomienda el uso de inhibidores de ciclinas + hormoterapia y en los casos de amplificación de HER2 se recomienda la combinación de trastuzumab/pertuzumab + Taxol. Existe discusión sobre la utilización del tratamiento local en este estadio.

CIRUGÍA EN EL CÁNCER DE MAMA

Abordaje de la mama

- Tumorectomía: consiste en la extirpación del tumor y área circundante del tejido mamario para asegurar resección con márgenes negativos.
- Mastectomía: consiste en la resección quirúrgica del tejido mamario más piel suprayacente.

El abordaje quirúrgico inicial de la mama siempre que sea posible se realizará con tumorectomía, excepto en aquellas pacientes que presenten tumores extensos, multicéntricos, márgenes afectados tras cirugía conservadora o contraindicación para la radioterapia que serán candidatas a mastectomía. Ambos procedimientos tenían resultados similares en control local y supervivencia global con cifras en torno al 95%; sin embargo, en las últimas series la supervivencia global es superior tras tratamiento conservador apuntando hacia un beneficio suplementario de la irradiación. [4,5]

Abordaje de la axila

- Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC): el ganglio centinela es el primer ganglio linfático de drenaje en la adyacencia del tumor primario. La BSGC es el procedimiento en el que se identifica (mediante técnicas de marcaje radiactivo, magnético o de coloración), extirpa y examina el ganglio linfático centinela para determinar si hay células cancerosas. [4,5]
- Linfadenectomía axilar: consiste en el procedimiento quirúrgico en el cual se resecan los ganglios linfáticos próximos al tumor correspondientes al nivel I y II axilar, se considera suficiente si se logran examinar un número mayor o igual a 10 ganglios. [5]
- Targeted axillary dissection: consiste en una nueva técnica de estadificación axilar que combina la BSGC y la biopsia del ganglio marcado con clip en la misma cirugía, para reestadificar a las pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares positivos tratadas mediante TSP. [5,6]

RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA

El objetivo principal de la radioterapia en el cáncer de mama es el aumento en la supervivencia y el mayor control locorregional de la enfermedad. Dos metaanálisis del EBCTCG, el primero realizado sobre 17 estudios aleatorizados de radioterapia locorregional tras una cirugía conservadora incluyeron 10.801 mujeres y el segundo sobre 22 estudios aleatorizados de radioterapia sobre la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales después de mastectomía y linfadenectomía axilar frente a la misma cirugía pero sin radioterapia demostraron que tras un seguimiento de 10 años, la adición de radioterapia disminuía significativamente el riesgo de recidiva locorregional y aumentaba la supervivencia global en estas pacientes. [6,7,8]

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA

Carcinoma ductal in situ (CDIS): Diferentes estudios aleatorizados resumidos en la tabla posterior concluyen que la radioterapia tras cirugía conservadora en las pacientes con CDIS reduce del riesgo de recurrencia local sin aportar una clara mejoría en la supervivencia global.[7] En las pacientes diagnosticadas de CDIS hay indicación de radioterapia en todos los casos tratados con cirugía conservadora con el objetivo de evitar la recidiva local y prevenir el desarrollo de un carcinoma invasivo. Se recomienda sobreimpresión en el lecho tumoral (boost) en pacientes de alto riesgo con márgenes positivos o < 2mm, edad menor o igual a 50 años, componente intraductal extenso o tumores de alto grado histológico. [8]

Estudio	Característica	Resultado
EORTC 10853	N: 1010 pacientes CDIS tratado con cirugía conservadora - Grupo 1: radioterapia adyuvante (50Gy sobre volumen mamario 2Gy/fx) - Grupo 2: observación - Seguimiento: 10.5 años	- Disminución del riesgo absoluto de recidiva local un 11% - Tasa libre de recidiva local a 10 años 85% vs 74% - Tasa libre de recurrencia CDIS 93% vs 83% / CDI 92% vs 87%
UKCCCR	N: 1030 pacientes - Grupo 1: radioterapia adyuvante - Grupo 2: observación - Seguimiento: 4.4 años	- Reducción del riesgo absoluto de recurrencias 8% - Tasa de recurrencia local 6 vs 14%
B-17 NSABP	N: 828 pacientes - Grupo 1: radioterapia adyuvante - Grupo 2: observación - Seguimiento: 12 años	- Disminución de recidiva local 58% - Disminución absoluta del riesgo de recurrencias 16% - Tasa de recurrencia local 15 vs 31% - OS 87 vs 86%
SewDCIS	N: 1046 pacientes - Grupo 1: radioterapia adyuvante - Grupo 2: observación - Seguimiento: 5.2 años	- Tasa de recurrencia local 8 vs 22% - Tasa de recurrencia CDIS 4 vs 13% y CDI 4 vs 9%

Carcinoma ductal infiltrante (CDI)

Irradiación del volumen mamario: tras un abordaje quirúrgico conservador la radioterapia con o sin sobreimpresión del lecho tumoral está indicada como parte del tratamiento estándar, excepto en los casos de irradiación parcial de la mama. Teniendo en cuenta que la mayoría de las recurrencias del cáncer de mama se producen en la zona de la cavidad quirúrgica se recomienda sobreimpresión en el lecho tumoral (boost) según la presencia de factores de riesgo. [5,8]

- **Se recomienda boost en lecho tumoral**: pacientes con edad $\leq$ a 50 años, tumores de alto grado histológico, tumor $\geq$ 10mm, márgenes positivos o $<$ 2mm, tumores T3-T4 y presencia de componente intraductal extenso. La realización de sobreimpresión en el lecho tumoral se puede realizar mediante diferentes técnicas como braquiterapia, radiación externa o radioterapia intraoperatoria.[8]
- **Se podría omitir boost en lecho tumoral**: pacientes $>$ 70 años, pacientes entre 51 y 70 años con tumores de bajo grado histológico y márgenes negativos $\geq$ 2mm. [8]

En la siguiente tabla se resumen dos estudios aleatorizados en los que se concluye que la asociación de irradiación del volumen mamario tras cirugía conservadora más sobreimpresión del lecho tumoral se asocia a disminución del riesgo de recaída locorregional sin impacto en la supervivencia global.

Estudio	Característica	Resultado
EORTC 22881	N: 5318 pacientes CDI tratado con CC seguido de RDT. - Grupo 1: RT 50Gy + Boost 16Gy - Grupo 2: RDT 50Gy sin Boost - Seguimiento: 10.8 años	- Disminución del número de recidivas locales un 6.2% con boost vs 10.2% - Disminución del riesgo de recidiva 13.5% con boost vs 23.9%
Lancet 2014	N: 5318 pacientes CDI tratado con CC seguido de RDT. - Grupo 1: RT 50Gy + Boost 16Gy - Grupo 2: RDT 50Gy sin Boost - Seguimiento: 17.2 años	- OS 59.7% con boost vs 61%. - Disminución del número de recidivas locales 12% con boost vs 16.4%.

Irradiación parcial de la mama (IPM): dado que la mayor parte de recidivas ocurren en la zona del lecho tumoral, se propone una forma localizada de radiación en esta zona con el objetivo acortar el tiempo de tratamiento, mejorar el resultado estético preservando el tejido mamario sano, manteniendo los resultados tanto de supervivencia como de control local. [9]

Múltiples estudios aleatorizados como GEC-ESTRO trial, estudio Budapest, NSABP B39 entre otros son analizados en el último consenso de la ASTRO en 2019 sobre IPM donde concluyen que sumando los diferentes estudios en los últimos 10 años más de 1.000 pacientes han sido tratadas con IPM proponiendo que tras una correcta selección de la paciente la IPM es no inferior a la irradiación de todo el volumen mamario. La IMP se puede realizar mediante braquiterapia, radiación externa o radioterapia intraoperatoria. [8,9]

Criterios de selección de pacientes para IPM: se recomienda en pacientes mayores de 50 años, CDI unifocal < 30mm y con márgenes negativos > 2mm, CDIS < 25mm con márgenes negativos > 3mm, tumor mixto con componente intraductal menor del 25%, grado histológico I-II, ausencia de microcalcificaciones difusas e invasión linfovascular, pN0 o BSGC negativa y receptores hormonales positivos. [9]

Irradiación de la pared torácica: está indicada tras la realización de mastectomía en pacientes con cáncer de mama T3-T4 y en los casos de ganglios linfáticos afectos.

La asociación de radioterapia adyuvante sobre la pared torácica tras mastectomía ha demostrado reducción del riesgo de recurrencia locorregional en series prospectivas y numerosos estudios aleatorizados. En 2005 se publicó un metaanálisis de 46 estudios aleatorizados por EBCTCG con un total de 23.000 pacientes donde se concluía que la radioterapia tras mastectomía vs mastectomía sola se asocia a una disminución significativa de la tasa de recurrencia local a los 15 años de 29 vs 7,8% y mejoría en la supervivencia global para pacientes con tumores >5cm, pero sin afectación ganglionar 60 vs 54%, en los casos de afectación ganglionar no se pudo comprobar mejoría en la supervivencia global. [7,8]

TRATAMIENTO LOCAL AXILAR

En la actualidad, el tratamiento local axilar y específicamente las indicaciones de radioterapia sobre áreas ganglionares continúan siendo un tema controvertido y de constante investigación. Para su estudio estableceremos dos escenarios cirugía primaria y tratamiento sistémico primario.

CIRUGÍA PRIMARIA

Indicaciones de linfadenectomía axilar

BSCG negativa: en los casos de BSGC negativa no se justifica ningún tratamiento quirúrgico adicional en la axila. Así lo indica el ensayo aleatorizado NSABP-B32 donde comparaban realizar LAA vs ninguna otra medida en paciente cN0 y BSGC negativa, concluyen que no hay beneficio en la OS y PFS al realizar LAA en las pacientes sin afectación ganglionar. [10]

BSCG positiva: debemos tener en cuenta que la afectación ganglionar en el cáncer de mama **es el factor pronóstico más importante** y de ahí la importancia de seleccionar correctamente tratamiento local en estas pacientes. En el pasado el estándar de tratamiento para las pacientes con BSGC positiva era la LAA sin embargo en los últimos tiempos múltiples estudios han debatido el valor de la LAA en función del grado de afectación ganglionar. [10,11]

En los casos de enfermedad micrometastásica no hay indicación de LAA. Los estudios aleatorizados IBCSG 23-01 y el ensayo español AATRM 048 comparan el beneficio de la LAA en los casos de enfermedad micrometastásica vs no realizar tratamiento quirúrgico axilar. En ambos estudios se concluye que la tasa de

recurrencias, la OS y PFS son iguales en ambos grupos. Sin embargo, hay mayor morbilidad en el grupo que realiza LAA. [12]

En los casos de enfermedad ganglionar macrometastásica no se recomienda LAA en pacientes con cáncer de mama T1-T2 tratadas con cirugía conservada con ≤ 2 ganglios afectados sin ruptura capsular o invasión de la grasa periganglionar. Estas indicaciones han cobrado especial relevancia tras la publicación del estudio ACOSOG Z0011 donde se propone que en pacientes con ≤ 2 ganglios linfáticos no realizar tratamiento local axilar, es decir no cirugía ni irradiación. [13] Sin embargo, en la revisión publicada en 2014 por Jagsi et al sobre los resultados del estudio Z0011 se demuestra que en el 50% de las pacientes se utilizaron campos de radiación tangenciales altos y en un 20% se utilizó un tercer campo de radiación hacia axilar por lo que el 70% de las pacientes recibió irradiación de los niveles I y II axilares. Esto ha servido como línea de investigación para otros estudios. [14].

Actualmente dos estudios en marcha, el ensayo SERC 2014 y SENOMAC en sus resultados preliminares también apoyan la recomendación de que en pacientes con afectación ganglionar entre 1-2 ganglios sin factores de mal pronóstico se puede omitir LAA. **Por tanto, la LAA debe quedar relegada a aquellos casos en los que existan más de 2 ganglios axilares afectados o una TTL >15.000.**

Indicaciones de radioterapia sobre áreas ganglionares

Dos metaanálisis relevantes de la EBCTCG concluyeron que la radioterapia disminuye significativamente el riesgo de recidiva locorregional y a distancia en pacientes con afectación ganglionar axilar. Estos resultados se observaron en todos los grupos de pacientes tanto en los que tenían afectación de más de 4 ganglios afectados, así como el grupo con afectación entre 1 – 3 ganglios. Pese a este beneficio desde hace un tiempo se cuestiona el papel de la radioterapia sobre las áreas ganglionares axilares especialmente cuando la afectación es menor o igual a tres ganglios. [15] Un punto muy importante es que oncólogo radioterápico debe tener en cuenta que tipo de cirugía axilar se ha realizado, ya que va a condicionar la indicación y el volumen a tratar. [10,15]

Irradiación ganglionar tras LAA

Los estudios publicados hasta la fecha no analizan todos los escenarios posibles frente a los que nos podemos encontrar en la práctica clínica habitual, ni describen exactamente los volúmenes ganglionares irradiados. Todo ello implica que el manejo de las áreas ganglionares sea un punto de difícil decisión a la hora de plantear el abordaje terapéutico. Como hemos mencionado, existen múltiples estudios aleatorizados y metaanálisis que han demostrado que la radioterapia ganglionar en el cáncer de mama reduce el riesgo de recidiva locorregional y disminuye la mortalidad por cáncer de mama. [15] En los ensayos clínicos DBCG 82b y 82c a su vez se demuestra que la radioterapia adyuvante posmastectomía mejora de forma significativa y sustancial el control locorregional, así como la supervivencia global en todas las pacientes con ganglios positivos. [16]

No existen dudas en pacientes con afectación ≥ 4 ganglios, tumores T4 y posmastectomía con LAA suficiente o presencia de factores de mal pronóstico como edad inferior a 50 años, tumores >5cm, grado histológico III, infiltración linfovascular o perineural, tumores triple negativos o receptores hormonales negativos. En estos casos la recomendación es irradiar nivel III-IV axilar +/- cadena mamaria interna en función de afectación clínica o patológica, quedando relegada la irradiación de los niveles I y II a aquellos casos en los que exista enfermedad axilar voluminosa o LAA insuficiente. [17,18]

En pacientes con afectación ganglionar entre 1 – 3 ganglios continúan siendo un punto de controversia. Una serie de ensayos clínicos resumidos en el siguiente cuadro han demostrado el beneficio de la radioterapia posterior a LAA en pacientes con afectación ganglionar menor o igual a 3 ganglios.

Estudio	Característica	Resultado
Canadian MA-20	N: 1832 pacientes - Grupo 1: 1-3 GL afectos + RT niveles I-IV o paciente cN0 de alto riesgo. - Grupo 2: no radioterapia de GL.	- Supervivencia libre de enfermedad 82 vs 77% - Supervivencia global 82 vs 81% - Seguimiento: 9.5 años
EORTC 22922	N: 4004 pacientes - Grupo 1: RT nivel I-IV y MI - Grupo 2: control - Seguimiento: 15.7 años	- Supervivencia global 82 vs 80% - Supervivencia LP 72 vs 69% - Mortalidad 16 vs 19%
DBCG-IMN	N: 3089 pacientes - Grupo 1: afectación mama derecha + radioterapia cadena MI derecha. - Grupo 2: afectación mama izquierda (no irradiación de cadena MI) - Seguimiento: 8.9 años	- Supervivencia global 76 vs 72% - Mortalidad 20 vs 23.4% - Supervivencia libre de enfermedad 27 vs 30%

En estos tres estudios se comparaba el beneficio de añadir radioterapia sobre áreas ganglionares posterior a cirugía de la mama y LAA.

El estudio MA-20 donde se aleatorizaba a pacientes de alto riesgo sin afectación ganglionar (tumores $\geq T3$, >2cm, grado histológico III, invasión linfovascular o receptores hormonales negativos) y pacientes con afectación ganglionar entre 1-3 ganglios positivos a recibir radioterapia sobre la glándula mamaria con o sin irradiación de las áreas ganglionares. [15] Los resultados mostraron un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad y del control locorregional, con una disminución de la afectación metastásica a distancia y una tendencia a mejorar la supervivencia global en el grupo de pacientes que recibió radioterapia sobre las áreas ganglionares. [15,18] Estos resultados apoyan la irradiación de las áreas ganglionares en el caso de afectación ganglionar de 1 a 3 ganglios positivos, y fue considerado uno de los avances clínicos de mayor relevancia por ASCO en 2011. Resultados similares obtuvo Poortmans et al en el ensayo de la EORTC 22922 donde incluso se propone la irradiación de la cadena mamaria interna.

El estudio danés DBCG-IMN valora la inclusión de la cadena mamaria interna en los campos de radiación, en este estudio se irradió la cadena MI derecha en pacientes con cáncer de mama derecha demostrando que la irradiación de la cadena MI disminuye el riesgo de recidiva a distancia, la mortalidad por cáncer de mama, y proporciona un aumento de la supervivencia a largo plazo. [19]

La recomendación actual es asociar el tratamiento con radioterapia posterior a LAA suficiente sobre niveles ganglionares III-IV más cadena MI si afectación clínica o patológica o factores de mal pronóstico (pacientes jóvenes, tumores T4 o de unión de cuadrantes internos, grado histológico III, invasión linfovascular o perineural, triples negativos o receptores hormonales negativos).

Irradiación ganglionar vs LAA

Tras el estudio ACOSOG Z0011 publicado por Giuliano ha disminuido considerablemente el número de LAA que se realizan cuando existe afectación ganglionar limitada a uno o dos ganglios centinelas. [14] En estos casos no existen indicaciones claras sobre la necesidad o no de realizar radioterapia, por ello las indicaciones de radioterapia se basan en consensos tanto a nivel nacional como internacional [15,19]. Las dudas surgen porque no existen estudios que describan con exactitud la irradiación realizada ni la dosis recibida en las áreas ganglionares y porque algunos reanálisis, como el del famoso Z0011, en que Jagsi et al demuestran que el 70% de las pacientes que no debían recibir irradiación axilar, la recibieron de forma completa. Ante la falta de estudios que demuestren que no hay necesidad de realizar radioterapia sobre áreas ganglionares en los casos de afectación del ganglio centinela sin LAA a día de hoy la radioterapia se considera una alternativa válida cuando hay afectación ≤ 2 ganglios. Algunos estudios prospectivos resumidos en el siguiente demuestran que la LAA puede ser sustituida con seguridad por irradiación en este subgrupo de pacientes. [19]

Estudio	Característica	Resultado
AMAROS EORTC 10981	N: 4806 pacientes - Grupo 1: RT niveles I-IV y MI - Grupo 2: LAD axilar + RT nivel III-IV si afectación ≥ 4 ganglios	- Tasa de recurrencia: 1.1 vs 0.41% - No diferencias en OS y PFS - Mayor comorbilidad en grupo 2 - Seguimiento: 6.1 años
OTOASOR	N: 2106 pacientes - Grupo 1: RT nivel I-IV y MI - Grupo 2: LAD axilar - Seguimiento: 8 años	- Supervivencia global 85 vs 77.9% - Supervivencia LP 77 vs 72% - Mayor comorbilidad en grupo 2

En ambos estudios se propone sustitución de LAA por radioterapia. En el estudio AMAROS donde se compara la LAA en pacientes con poca enfermedad axilar con la irradiación ganglionar, los autores no encontraron diferencias significativas entre el grupo operado e irradiado en relación a supervivencia global ni entre supervivencia libre de enfermedad. Por el contrario, encontraron diferencias en cuanto a la tasa de linfedema en detrimento del grupo quirúrgico. El estudio OTOASOR arroja resultados similares al estudio AMAROS concluyendo que la

radioterapia es una opción no inferior y con menos morbilidad que LAA en pacientes con enfermedad axilar limitada. [21,22]

En resumen, **en pacientes con baja carga tumoral ganglionar (OSNA $\leq$ 15.000 copias o afectación ganglionar entre 1-2 ganglios) la corriente actual recomienda la irradiación de los niveles I y II axilares, siempre que no se haya realizado una LAA e incluir los niveles III, IV y MI en aquellos casos de peor pronóstico** (pacientes jóvenes, grado histológico III, invasión linfovascular o perineural, triples negativos o receptores hormonales negativos).

TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO

El TSP es la base del tratamiento en pacientes con enfermedad localmente avanzada, en estadios precoces en los que se busca una reducción del tamaño tumoral para llevar a cabo una cirugía conservadora, o cuando se busca disminuir la carga tumoral ganglionar axilar, por lo que el TSP se ha convertido en un tratamiento ampliamente aceptado. En general, las pacientes que reciben TSP son candidatas a radioterapia tras la cirugía, ya sea conservadora o mastectomía. [19,25]

La justificación es que, generalmente, se trata de pacientes con tumores de gran tamaño y/o afectación ganglionar. La radioterapia adyuvante en estos casos se traduce en un aumento del control local, incluso en pacientes que presentan respuesta completa tras el TSP. Por otra parte, la respuesta tumoral al TSP puede ser un buen predictor del riesgo de recurrencia locorregional, con lo que podría ser útil para identificar a aquellas pacientes que más se beneficiaran de la radioterapia adyuvante. Se ha observado que los factores que más se correlacionan con un incremento del riesgo de recurrencia locorregional son el tamaño tumoral > 5 cm, la afectación ganglionar al diagnóstico, la presencia de enfermedad residual después del TSP, patrón residual multifocal, e invasión linfovascular y en aquellas con receptores hormonales negativos.

Las indicaciones de irradiación tras TSP se han establecido en base a las indicaciones de irradiación sin TSP y a estudios retrospectivos. Son necesarios estudios prospectivos en los que la radioterapia esté correctamente descrita, que analicen el papel de la irradiación en estos casos. [19,25]

Existen diversos estudios en marcha y, a la espera de estos resultados, las guías clínicas dicen que la radioterapia debe plantearse según el peor estadio de la paciente sea en el momento del diagnóstico o tras el TSP, independientemente de su respuesta clínica y patológica. [25]

Sin embargo, si aplicamos estas directrices y al igual que ocurre tras la cirugía primaria, las dudas aparecen en el manejo de las áreas ganglionares ya que, aproximadamente el 40% de las pacientes con enfermedad ganglionar positiva muestran respuesta completa ganglionar tras TSP. A pesar de no estar demostrado con estudios aleatorizados la recomendación en estos casos es realizar BSGC para re-estadificar la axila como se ha propuesto en los ensayos SENTINA y ACOSOG

Z1071, estudiando un mínimo de al menos tres ganglios para disminuir la tasa de falsos negativos. [14,19,25]

La duda surge en estos casos ya que al tratarse de una paciente con baja carga tumoral axilar que ha experimentado una respuesta completa y no se ha realizado una LAA, no queda claro si se debe completar el tratamiento local con radioterapia o no. En el estudio NSABP-B51 se aleatorizan pacientes ypN0 tras TSP a recibir radioterapia o cirugía axilar vs observación. Sin embargo, ante la espera de los resultados la corriente actual recomienda en estas pacientes irradiar como mínimo los niveles I y II axilares y valorar la inclusión del resto de niveles. [25]

También existen dudas sobre si es necesaria la LAA en las pacientes con baja carga tumoral tras el TSP, o si podemos aplicar los mismos criterios que en el caso de la cirugía primaria y sustituir la LAA por la irradiación. También está en marcha el estudio ALLIANCE A011202 donde se aleatorizan pacientes ypN+ a recibir radioterapia vs LAA [19]

En resumen, las guías indican que debemos ser muy conservadores y realizar un tratamiento local sobre todas las áreas ganglionares en todos los casos de afectación ganglionar, priorizando la cirugía en los casos de afectación ganglionar previa al TSP. Sin embargo, **las corrientes actuales son más restrictivas y nos dicen que en aquellos casos de mejor pronóstico como son los ypN0 podemos omitir la irradiación de los niveles III y IV y en aquellos casos de ypN+ con poca carga axilar (2 ganglios o menos de 15000 copias) podemos sustituir la LAA por irradiación de todos los niveles ganglionares.**

ESQUEMAS DE FRACCIONAMIENTO Y DOSIS

Fraccionamiento clásico: consiste en la administración de 45-50Gy en fracciones de 1.8-2Gy/fracción. Con el esquema de fraccionamiento clásico se han conseguido excelentes resultados tanto de supervivencia, control local y resultado estético. Sin embargo, este esquema no debería ser utilizado ya que los esquemas hipofraccionados han demostrado ser no inferiores obteniendo los mismos resultados con una menor utilización de recursos. [27]

Hipofraccionamiento diario: consiste en la administración de 40.5Gy en fracciones de 2.7Gy/fracción. La seguridad y la eficacia de estos esquemas han sido valorados por ensayos clínicos aleatorizados prospectivos los cuales han demostrado mejoría en la calidad de vida de las pacientes, control locoregional y coste-efectividad. Actualmente el esquema de hipofraccionamiento diario es el esquema estándar para irradiación del volumen mamario, pared torácica y regiones ganglionares con la posibilidad de sobreimpresión del lecho tumoral concomitante. [27,28]

Los estudios ingleses START A-B y el estudio canadiense de Whelan et al comparan pacientes aleatorizadas a esquema de fraccionamiento clásico con el esquema de hipofraccionamiento diario demostrando la no inferioridad en ambos esquemas, no se observaron diferencias en tasa de recaída local, OS y PFS. [28]

Hipofraccionamiento extremo: consiste en la administración de 26Gy en fracciones de 5.2/Gy por 5 sesiones, desde hace unos años este esquema ha tomado protagonismo con resultados excelentes y demostrando ser no inferior a los esquemas anteriores, permite realizar irradiación del volumen mamario más sobreimpresión del lecho tumoral de forma concomitante. Existen estudios en marcha para comprobar su tolerancia en la irradiación ganglionar.

Los estudios UK-FAST y Fast-Foward comparan el hipofraccionamiento diario con el esquema ultrafraccionado de 5 sesiones, demostrando ser no inferior con los mismos resultados. [28]

Hipofraccionamiento semanal: consiste en la administración de 30Gy en fracciones de 5Gy en 5 sesiones, una vez por semana. Este esquema es una buena alternativa para pacientes muy frágiles con múltiples comorbilidades que no serían candidatas a otros esquemas de fraccionamiento por mala tolerancia.

Sobreimpresión del lecho tumoral según fraccionamiento: La estandarización de la modulación de intensidad ha favorecido que la sobreimpresión del lecho tumoral pueda realizarse de forma concomitante, los esquemas más habituales se reflejan en la siguiente tabla. [27,28]

Fraccionamiento clásico	Boost concomitante 2.3-2.5Gy/fracción (DT 55,2-60Gy)
Hipofraccionamiento diario	Boost concomitante 3-3.3Gy/fracción (DT 45-49,5Gy)
Hipofraccionamiento semanal	Boost 10Gy a 5Gy/semana si márgenes positivos
Hipofraccionamiento extremo	Boost concomitante 5.8-6Gy/fracción (DT 28-30Gy)
Radioterapia intraoperatoria	20Gy en la superficie del aplicador a 1cm de distancia de la piel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO) 2020 – Breast cancer.
2. SEGO – Oncología cancer de ginecológico y mamario 2017.
3. ACR BI-RADS® Atlas - Breast Imaging Reporting and Data System 2013
4. Shah C, Al-Hilli Z, Vicini F. Advances in breast cancer radiotherapy: Implications for current and future practice. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2021;17(12):697–706. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/OP.21.00635>
5. Veronesi P, Colleoni M. Breast cancer management 2020-2022
6. Housri N, Haffty BG. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Breast Dis Year B Q* [Internet]. 2012;23(3):266–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breastdis.2012.06.011>
7. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(1):47–56. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71156-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71156-8)
8. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2018;8(3):145–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2018.01.012>
9. Candace Correa MD, Eleanor E Harris. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive Summary for the Update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. doi: 10.1016/j.prro.2016.09.007.
10. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11(10):927–33. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70207-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70207-2)
11. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigiano G. Breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10286):1750–69. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
12. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(10):1385–93. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30380-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30380-2)
13. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2017;318(10):918. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
14. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(32):3600–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.56.5838>
15. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(4):307–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1415340>
16. Marie Overgaard, Hanne M. Nielsen, et al. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials.
17. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(12):1602–10. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30472-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30472-1)
18. Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2013;15(10):766–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-013-1027-z>
19. Yan M, Abdi MA, Falkson C. Axillary management in breast cancer patients: A comprehensive review of the key trials. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018;18(6):e1251–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2018.08.002>
20. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(12):1303–10. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)
21. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017;43(4):672–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>
22. Senkus M, Cardoso MJ, Kaidar-Person O, Łacko A, Meattini I, Poortmans P. De-escalation of axillary irradiation for early breast cancer - Has the time come? *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2021;101(102297):102297. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102297>
23. Algara López M, Rodríguez García E, Beato Tortajada I, Martínez Arcelus FJ, Salinas Ramos J, Rodríguez Garrido JR, et al. OPTimizing Irradiation through Molecular Assessment of Lymph node (OPTIMAL): a randomized open label trial. *Radiat Oncol* [Internet]. 2020;15(1):229. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-020-01672-7>
24. Fayanju OM, Ren Y, Suneja G, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, et al. Nodal response to neoadjuvant chemotherapy predicts receipt of radiation therapy after breast cancer diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2020;106(2):377–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.039>
25. Marino L, Lancellotta V, Franco P, Meattini I, Meduri B, Bernini M, et al. Loco-regional adjuvant radiation therapy in breast cancer patients with positive axillary lymph-nodes at diagnosis (CN2) undergoing preoperative chemotherapy and with complete pathological lymph-nodes response. Development of GRADE (Grades of recommendation, assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of radiation therapy and Clinical Oncology (AIRO). *Breast* [Internet]. 2021;55:119–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2020.12.012>
26. Piñero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Bernet L, Miguel-Martínez B, Vicente-García F, Viguri-Díaz MA, et al. Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes. *Breast* [Internet]. 2014;23(6):859–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014>
27. START Trialists' Group, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2008;9(4):331–41. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9)

START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2008;371(9618):1098–107. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7).

TUMORES GINECOLÓGICOS

Dra. Cristina Gutiérrez, Dra. Najjari, Dra. Marta García.
ICO Hospitalet. Barcelona

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Epidemiología

El cáncer de endometrio es a nivel mundial la segunda neoplasia ginecológica más frecuente tras el cáncer de cérvix. Sin embargo, a nivel europeo ocupa la primera posición con una prevalencia estimada a los 5 años del 44,6% por cada 100.000 mujeres (1.898.165 casos)[1]. La mediana de edad al diagnóstico es de 63 años [2]. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios I con una tasa de supervivencia a los 5 años del 90%, disminuyendo esta con la diseminación regional (68%) y a distancia (17%) [3].

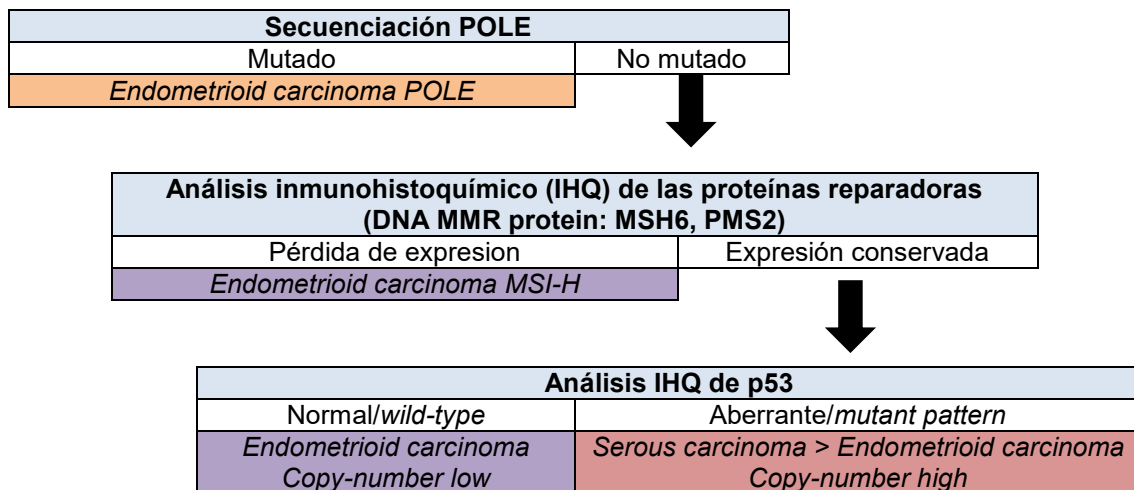
Factores de riesgo

- Un 95% de los casos, se producen por alteraciones genéticas no hereditarias. Constituyen factores de riesgo el exceso de exposición a estrógenos endógenos (obesidad, ciclos anovulatorios, menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad) y exógenos (terapia estrogénica, tamoxifeno, fitoestrógenos).
- El 5% restante se asocia a alteraciones genéticas en la línea germinal que suponen una predisposición hereditaria a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio. Entre los genes más comúnmente implicados se encuentran MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (síndrome de Lynch tipo 2, riesgo de 25-50% de cáncer de endometrio), PTEN (sd. Cowden, riesgo del 5-28%) y BRCA1 (riesgo del 3-5%). Otros síndromes heredofamiliares posiblemente relacionados son el de Peutz Jeghers y Li-Fraumeni [3].

Clasificación molecular

Con el fin de clasificar en grupos de riesgo, las guías recomiendan el estudio de 3 marcadores inmunohistoquímicos (p53, MSH6 y PMS2) y 1 molecular (análisis de la mutación en el dominio exonucleasa del gen POLE), aplicable en principio a todas las histologías y especialmente recomendado en tumores de alto grado.

El grupo con mutación de POLE tiene un excelente pronóstico mientras que los p53abn tienen peor pronóstico. Aquellos *mismatch repair deficient* (MMRd) o sin perfil molecular específico (*non-specific molecular profile*, NSMP) tendrían un pronóstico intermedio.



Clasificación molecular [6]

POLE/ultramutado (5-7%)	Número de mutaciones muy elevado Morfología endometriode Disregulación de la vía PIK3/AKT Pronóstico excelente
MSI-H/hipermutado (28-30%)	Número de mutaciones alto En su mayoría endometrioides Mutación en genes de reparación del DNA Pronóstico intermedio
Copy-number low (CNL) (39%)	Escasa variación del número de copias Carga mutacional baja Endometrioides o histología mixta Pronóstico intermedio
Copy-number high (CNH) Serous-likelp53abn (23-26%)	Elevada variación del número de copias Carga mutacional muy baja Serosos, células claras, carcinosarcoma y algún endometriode Mal pronóstico

Estadificación

El estadio oncológico es uno de los factores pronósticos más importantes. Los dos sistemas de estadificación utilizados son el TNM y el FIGO, estando este segundo más extendido, pero existiendo correlación entre ambos (ver tabla). La última actualización de la FIGO de endometrio es de 2009 (5ª edición) y aplica para carcinomas uterinos y carcinosarcomas. Los sarcomas de origen uterino (leiomiomas y sarcomas del estroma endometrial) siguen otra clasificación TNM y FIGO diferente.

Tx: no evaluable. T0: no evidencia de tumor. Tis: Carcinoma in situ.

FIGO	TNM	Definición
Estadio I	T1N0M0	Tumor limitado al cuerpo del útero
IA	T1aN0M0	No invasión del miometrio o <50%
IB	T1bN0M0	Invasión del miometrio ≥ 50%
Estadio II	T2N0M0	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero
Estadio III		Extensión local y/o regional del tumor
IIIA	T3aN0M0	Tumor que invade la serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	T3bN0M0	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC1	T1-3 N1, N1mi ó N1a M0	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	T1-3 N2, N2mi ó N2a M0	Ganglios paraaórticos positivos +/- pélvicos positivos
Estadio IV		
IVA	T4 Cualquier N M0	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto
IVB	Cualquier T Cualquier N M1	Metástasis a distancia , incluidas intraabdominales y/o ganglios inguinales

Proceso diagnóstico

El síntoma cardinal lo constituye el sangrado genital anómalo en la mayoría de los casos (metrorragia postmenopáusica, hipermenorrea, pérdida intercíclica).

La exploración ginecológica mediante inspección con espéculo y tacto vagino-abdomino-rectal es clave para definir el tamaño del útero o si se sospecha infiltración del tabique recto-vaginal o parametrios.

Es preciso la realización de una biopsia endometrial para una adecuada clasificación (especialmente, subtipo y grado histológico). El carcinoma de endometrio de tipo endometriode constituye la histología más frecuente y tiene un comportamiento más indolente [4].

La resonancia magnética es altamente específica para la valoración de la profundidad de invasión miometrial, invasión estromal y la presencia de afectación ganglionar.

El TC puede ser de utilidad para valorar la presencia de adenopatías o metástasis a distancia.

El PET-TC tiene mayor sensibilidad y una excelente especificidad para la evaluación de enfermedad ganglionar o a distancia, pero su uso sistemático no está recomendado. Puede ser de utilidad en la valoración de dudosa afectación adenopática o a distancia. En caso de sospecha de infiltración rectal o vesical se recomienda realizar estudios dirigidos para su confirmación (cistoscopia, rectoscopia).

Tratamiento

Tratamiento primario

La **cirugía** es el tratamiento estándar en la enfermedad loco-regional. La histerectomía total con salpingooforectomía bilateral sin resección de la cúpula vaginal es la técnica de elección y la laparoscopia es considerada el abordaje estandar.

Se recomienda la biopsia selectiva del ganglio centinela para estadificar pacientes de riesgo bajo e intermedio-bajo.

La linfadenectomía pélvica de estadificación se recomienda en grupos de riesgo intermedio-alto y alto riesgo. Ésta no tiene un valor terapéutico, pero proporciona importante información para la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante [7,8]. No existe evidencia de que la presencia de células aisladas (pN0(i+)) tenga impacto pronóstico.

En caso de confirmarse afectación ganglionar (pN+) por técnica de ganglio centinela o linfadenectomía pélvica, se debe considerar estadiaje paraaórtico mediante técnicas de imagen o bien quirúrgico.

La omentectomía infracólica de estadificación se recomienda en los carcinomas serosos, carcinosarcomas y carcinomas indiferenciados por el riesgo de metástasis a este nivel

En caso de contraindicación para la cirugía, se puede realizar **radioterapia radical**.

- Se emplean técnicas de braquiterapia (BQT), para el tratamiento del útero y el tercio superior de vagina, combinadas con radioterapia externa (RTE) en caso de presencia de factores pronósticos desfavorables (invasión miometrial superior al 50%, grado histológico 3 y estadios II, III y IV).
- La braquiterapia radical exclusiva es una modalidad de tratamiento que se podría realizar en bajo grado y estadios muy iniciales.

Tratamiento adyuvante

La indicación de este depende de la estratificación en grupos de riesgo.

Además del estadio tumoral TNM y FIGO, otros factores pronósticos que evalúan el riesgo de recurrencia de la enfermedad son:

- Subtipo histológico (endometriode vs otros)
- Grado histológico (alto o GH3 vs bajo o GH1-GH2)
- Invasión del espacio linfovascular (ILV: no o focal vs extensa)
- Edad (≥ 60 vs < 60 años)
- Clasificación molecular.

Grupo	Clasificación molecular	
	Desconocida	Conocida
Bajo	E IA + bajo grado + ILV - / focal	E I-II + POLEmut E IA MMRd/NSMP+ bajo grado + ILV - / focal
Intermedio	IB + bajo grado + ILV - / focal IA + alto grado + ILV - / focal IA no endometrioide sin inv. miometrial	IB MMRd/NSMP + bajo grado + ILV - / focal IA MMRd/NSMP + alto grado + ILV - / focal IA + p53mut + histología no endometrioide sin inv miometrial
Intermedio-alto	I + ILV extensa IB + alto grado II (invasión estromal endocervical)	I + MMRd/NSMP + ILV extensa IB + MMRd/NSMP + alto grado II MMRd/NSMP
Alto	III-IVA	III-IA MMRd/NSMP I-IVA p53mut con invasion miometrial
	I-IVA histología no endometrioide (seroso, cels claras, carcinosarcoma, mixtos) con invasión miometrial	
Avanzado-M+	E III-IVA R+ E IVB	

**se asume histología endometrioide en todas las categorías. En caso contrario se especifica. MMRd: mismatch repair deficient. NSMP: non-specific molecular profile.*

Los estudios PORTEC-1 [10,12] y GOG-99 [11] evaluaron el beneficio de la RTE tras la cirugía versus realizar solamente observación, y mostraron una disminución significativa del riesgo de recaída vaginal y pélvica en las pacientes que recibían RTE adyuvante aunque sin diferencias significativas en cuanto a supervivencia global. Estos estudios permitieron identificar una serie de factores de riesgo independientes que definieron el grupo de riesgo intermedio-alto que presentaba una mayor reducción absoluta de la recidiva locorregional (invasión de >50% del miometrio, grado histológico 3, edad >60 años, ILV). En base a estos resultados no se recomendaba RTE adyuvante en los grupos de riesgo bajo o intermedio-bajo.

Con los resultados del PORTEC-2 [13] se demostró la no inferioridad de la braquiterapia vaginal en cuanto a tasa de recurrencia a los 5 años (local o distancia) o supervivencia global, reemplazando a la radioterapia externa como tratamiento adyuvante estándar para pacientes con factores de riesgo intermedio-alto.

En cuanto al tratamiento sistémico, no hay un claro consenso sobre el tratamiento estándar en estos grupos de pacientes.

El PORTEC-3 buscaba evaluar el beneficio de la QTRT adyuvante en comparación con la RTE sola en pacientes de alto riesgo. La tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue significativamente mayor en el grupo de QTRT en comparación con la RTE sola, siendo la mayor parte de las recidivas a distancia. El mayor beneficio en supervivencia global se observó en estadios III e histología

serosa. El análisis molecular mostró un beneficio significativo en la adición de QT en los carcinomas p53 mutados estadios I a III [14,15].

El GOG-258 [16] (813 pacientes E III o IVA o serosos E I y II) comparaba el mismo esquema de QTRT que el PORTEC-3 en comparación con QT sola sin observarse diferencias en la supervivencia libre de recidiva y supervivencia global. Sin embargo en el grupo de QT sola, las tasas de recidiva ganglionar pélvica y paraaórtica fueron significativamente mayores.

El GOG-249 [17] (601 pacientes e I-II con riesgo intermedio alto y pacientes con histología serosa o de célula clara) no encontró diferencias en cuanto a supervivencia libre de recidiva y supervivencia global a los 5 años al comparar la adición de 3 ciclos de QT secuencial a braquiterapia adyuvante con respecto a RTE sola. Sin embargo, las recurrencias ganglionares fueron mayores en el grupo que combinó QT y BQT así como la toxicidad grado 3 o superior.

En base a estos resultados, valorando por grupos de riesgo:

- **Bajo riesgo:** Se puede omitir el tratamiento adyuvante.
- **Riesgo intermedio:** Se recomienda braquiterapia adyuvante.
Puede considerarse su omisión en casos seleccionados con menor riesgo de recidiva (<60 años y POLE mutadas).
Valorar de forma multidisciplinar e individualizada añadir RTE+/-QT en:
 - p53 mutadas en tumores limitados a lesiones polipoideas o sin invasión miometrial
 - Estadios IA de histología no endometrioide sin invasión miometrial.
- **Riesgo intermedio-alto pN0 tras estadiaje ganglionar:** Se recomienda braquiterapia adyuvante
 - Asociar RTE:
 - ILV extensa y/o estadio II
 - Asociar QT:
 - G3 y/o ILV extensa
- **Riesgo intermedio alto cN0/pNx:**
 - Braquiterapia adyuvante exclusiva:
 - Estadio I + alto grado + ILV negativa
 - Estadios II + bajo grado
 - Asociar RTE
 - ILV extensa y/o estadio II
 - Asociar QT
 - G3 y/o ILV extensa.
- **Alto riesgo:** Se recomienda adyuvancia con QT y RTE concomitantes o bien secuencial.
 - Valorar asociar BQT secuencial en caso de ILV extensa, estadio II y / o estadios IIIB-IIIC.

El PORTEC-4a, actualmente en curso, investiga el uso de marcadores clínico-patológicos, inmuno-histoquímicos y moleculares para optimizar la estratificación del riesgo y la consiguiente elección de terapia adyuvante a la cirugía con observación (grupo favorable), braquiterapia adyuvante (pronóstico intermedio) o RTE pélvica (grupo desfavorable) vs el tratamiento estándar con BQT adyuvante [18].

Principios del tratamiento radioterápico

Radioterapia adyuvante

Debería iniciarse entre las 6-8 semanas tras la cirugía.

Volumen a tratar con RTE (CTV) [Small et al 19,20]:

- Ganglios pélvicos (cadena iliaca común distal, ilíaca externa, ilíaca interna y obturatriz)
- Lecho quirúrgico
- Parametrios
- Tercio superior de vagina.
- Ganglios iliacos comunes proximales y subaórticos presacros en caso de infiltración del estroma cervical y/o afectación pélvica ganglionar.
- Ganglios paraaórticos por encima de la vena renal si hay afectación de >3 ganglios pélvicos, afectación de ilíacos comunes y/o si existe infiltración extrauterina.

Dosis:

- Entre 45-50.4Gy en 25-28 fracciones
- Entre 55-65Gy EQD2₁₀ en boost integrado o de manera secuencial para volúmenes con enfermedad residual post cirugía microscópica o mínima macroscópica.
- El fraccionamiento estándar es 1.8 Gy/fracción diarios en 5 fracciones semanales.

Con BQT, el volumen a tratar es el tercio superior de la vagina (3 cm de longitud) en una profundidad de 5 mm.

- **Braquiterapia adyuvante exclusiva:**
 - Aplicadores: Ovoides o cilindro en función de la anatomía de la paciente
 - Tasa de dosis:
 - HDR:
 - 3 fracciones de 7 Gy a 0.5 cm de la superficie del aplicador distribuidas en 3 aplicaciones a la semana.
 - Otros: 5.5 Gy x 4 fracciones, 5 Gy x 5 fracciones.
 - PDR: 50 Gy a 0.7 Gy/h distribuidas en dos aplicaciones de 25 Gy separadas en dos semanas.

- **Braquiterapia adyuvante como sobreimpresión a la RTE.**
 - Aplicadores: Ovoides o cilindro en función de la anatomía de la paciente
 - Tasa de dosis:
 - HDR:
 - 5,5Gy x 2 fr o DU 7Gy
 - PDR: 15-20 Gy

Radioterapia radical (sin cirugía previa)

Indicación: El tratamiento definitivo con RTE, BQT o una combinación de ambas puede indicarse en pacientes en las que existe contraindicación quirúrgica por comorbilidades (inoperables).

- Braquiterapia radical exclusiva: en estadios muy iniciales o tumores de bajo grado.
- Combinación de braquiterapia y radioterapia externa en caso de presencia de factores pronósticos desfavorables (invasión miometrial superior al 50%, grado histológico 3 y estadios II, III y IV).
- Valorar en caso de afectación loco-regional asociar QT [5].

Volumen a tratar: incluir útero, cérvix, 2/3 superiores de vagina y cualquier localización extratuterina de enfermedad.

Dosis:

- Dosis total EQD2₁₀ de al menos 80 Gy en el GTV
 - EQD2₁₀ D90 de unos 48 Gy al CTV con BQT sola
 - EQD2₁₀ D90 entre 60-65Gy con la combinación de BQT y RTE.
- **Braquiterapia exclusiva.**
 - Aplicadores: Sonda uterina simple o doble + colpostato (ovoides o cilindro).
 - Tasa de dosis:
 - HDR: 6-7 Gy/fr en 6 fracciones
 - PDR: 60-65 Gy al útero y 45-50 Gy al tercio superior vagina.
 - **Braquiterapia combinada con radioterapia externa.**
 - Aplicadores: Sonda uterina simple o doble + colpostato (ovoides o cilindro).
 - Tasa de dosis:
 - HDR: 7 Gy/fr en 3-4 fracciones
 - PDR: 25-30 Gy al CTV (útero) y 35-50 Gy al GTV, 1 sesión

Radioterapia paliativa

Los síntomas más comunes en pacientes con enfermedad avanzada incluyen sangrado vaginal, dolor pélvico, flujo maloliente u otros síntomas relacionados con la enfermedad metastásica.

Aunque no existe un esquema de fracciones y dosis estándar, se practica comúnmente una dosis de 20 Gy en cinco fracciones durante una semana ó 30 Gy en 10 fracciones durante dos semanas.

En pacientes con sangrado vaginal severo, se puede probar un curso corto de radioterapia externa y, en caso de refractariedad, la radioterapia intracavitaria puede ser altamente efectiva para controlar el sangrado.

Dicho apartado puede aplicarse al resto de neoplasias ginecológicas.

CÁNCER DE CÉRVIX

Epidemiología

El cáncer de cérvix constituye la neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial, con grandes diferencias territoriales y por edad en cuanto a incidencia y mortalidad.

En 2020, se estimó que hubo aproximadamente 604.127 nuevos casos de cáncer cérvix y 341.831 muertes [22]. La mayor parte de la incidencia y la mortalidad se producen en regiones en vías de desarrollo.

De forma global, el cáncer de cérvix tiene una tasa de mortalidad ajustada por edad de 8.8 x 100.000 mujeres/año, siendo la quinceava causa de muerte por cáncer entre las mujeres en general, pero la tercera en las mujeres de 15-44 años de edad.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo del cáncer cérvix es la infección por HPV, DNA virus de transmisión sexual. En ese sentido, constituyen otros factores de riesgo todos aquellos relacionados con la adquisición de la infección (multiparidad y primer embarazo en edad temprana, tabaquismo, consumo prolongado de anticonceptivos orales, inmunosupresión edad temprana en el momento de la primera relación sexual, número elevado de parejas sexuales, etc).

Se han identificado más de 200 subtipos, de los cuales sólo 18 se consideran oncogénicos. Los subtipos HPV-16 y HPV-18 son responsables del 70% de los carcinomas escamosos y del 90% de los adenocarcinomas. Las vacunas frente al VPH han mostrado una clara reducción en el desarrollo de lesiones preinvasivas. Sin embargo, la tasa de implementación es variable entre los diferentes países. Cabe destacar la importante reducción de la morbilidad del cáncer de cervix en relación a la prevención secundaria mediante citología con técnica de Papanicolau como técnica de screening dirigida a mujeres entre 25 y 65 años [25].

El carcinoma escamoso y el adenocarcinoma son los subtipos histológicos más frecuentes, constituyendo el 70 y 25% de todos los tumores de cérvix, respectivamente [23]. Mientras que las neoplasias escamosas son más agresivas localmente, los adenocarcinomas tienden a diseminarse más frecuentemente por vía linfática y hematológica [23].

Presentación clínica

La enfermedad en fases incipientes es frecuentemente asintomática. Los síntomas habituales son el sangrado genital anómalo, coitorragia y la presencia de flujo sanguinolento y/o maloliente [24].

El dolor pélvico, síntomas urinarios (disuria, hematuria e incluso insuficiencia renal por hidronefrosis en los estadios IIIB), síntomas rectales (tenesmo rectal, rectorragia) y linfedema en extremidades inferiores son indicativos de estadios más avanzados.

Diagnóstico y estadificación

Bien ante la aparición de una lesión macroscópicamente visible en la exploración clínica o por detección de una alteración en la citología de cribado, el diagnóstico de confirmación requiere realización de colposcopia y biopsia [24]. Se recomienda la estadificación mediante la clasificación AJCC asociándose el estadio FIGO correspondiente.

Estadificación del cáncer de cérvix según la clasificación de la AJCC y la FIGO

FIGO	TNM	Definición
Estadio I	T1N0M0	Tumor confinado a útero (la extensión a cuerpo no cambia estadio).
IA	T1aN0M0	Carcinoma invasivo que se puede diagnosticar sólo mediante microscopía , con una profundidad máxima de <5 mm.
IA1	T1a1N0M0	Invasión estromal < 3 mm en profundidad.
IA2	T1a2N0M0	Invasión estromal > 3 mm y < 5 mm en profundidad.
IB	T1bN0M0	Carcinoma invasivo limitado a cérvix con invasión ≥5 mm de profundidad.
IB1	T1b1N0M0	Invasión estromal ≥5 mm y <2 cm en profundidad
IB2	T1b2N0M0	Invasión estromal ≥2 cm y <4 cm en profundidad.
IB3	-	Invasión ≥ 4 cm en profundidad.
Estadio II	T2N0M0	El tumor invade más allá del útero , pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina.
IIA	T2aN0M0	Invade vagina superior sin invasión de parametrios.
IIA1	T2a1N0M0	Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión.
IIA2	T2a2N0M0	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión.
IIB	T2bN0M0	Invasión de parametrios .
Estadio III		El tumor se extiende a pared pélvica y/o invade el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes.
IIIA	T3aN0M0	El tumor invade el tercio inferior de vagina pero no la pared pélvica.
IIIB	T3bN0M0	El tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes.
IIIC	T1-3 N1 M0	Afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y la extensión del tumor, con notaciones <i>r</i> (por imagen) y <i>p</i> (patológico)
IIIC1	T1-3 N1 M0	Ganglios linfáticos pélvicos solamente.
IIIC2	T1-3 N1 M0	Metástasis en ganglios paraaórticos .
Estadio IVA	T4 Cualquier N M0	El tumor invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera .
Estadio IVB	Cualquier T Cualquier N M1	Metástasis a distancia .

La RM es la técnica más sensible y específica para evaluar el tamaño de la lesión, el grado de infiltración estromal, parametrial y vaginal.

El PET-CT, con mejor sensibilidad y especificidad para detectar afectación ganglionar, se recomienda en estadios localmente avanzados (T1b2 o superior

excepto T2a1) o en estadios localizados con ganglios sospechosos en otras pruebas de imagen) [26,27].

El papel de la estadificación quirúrgica para la valoración para-aórtica es controvertida. Conviene considerarla en casos localmente avanzados cN0 por técnicas de imagen.

La biopsia selectiva del ganglio centinela en estadios IA tiene tasas aceptables de falsos negativos y buena sensibilidad y especificidad [27]. Su papel en el resto de estadios se está evaluando en el EC SENTICOL III, aún en curso.

Tratamiento

Visión general de indicaciones y tratamiento por estadios

	Indicación quirúrgica	Tratamiento estándar
IA1 LV-	Operable	Conización / Histerectomía simple
	No operable	BQT exclusiva
IA1 LV+	Operable	Histerectomía radical y linfadenectomía
	No operable	BQT exclusiva
IA2	Operable	Histerectomía simple / Traquelectomía radical / Conización y linfadenectomía
	No operable	BQT exclusiva
IB1, IB2, IIA1	Operable	Histerectomía radical / Traquelectomía radical y linfadenectomía
	No operable	RTE/QTconcomitante →BQT
IB3, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IVA	No operable	RTE/QT concomitante →BQT
IVB	No operable	Quimioterapia paliativa
Valorar tratamiento adyuvante si tras histerectomía existen factores de riesgo: márgenes quirúrgicos positivos, afectación ganglionar, infiltración parametrial, tamaño tumoral superior a 4 cm, invasión linfovascular y/o invasión estromal profunda.		

Estadios localizados: IA1

Sin invasión linfovascular:

- Si deseo genésico, conización o traquelectomía simple
- En caso contrario, histerectomía simple.
Dado el bajo riesgo de afectación ganglionar (<1%) no es preciso realizar linfadenectomía.

Con invasión linfovascular → Histerectomía radical + disección ganglionar (BSGC/LA pélvica).

En casos no operables → braquiterapia exclusiva.

Estadios localizados: IA2

Los estadios IA2 se pueden tratar mediante histerectomía radical o conización o traquelectomía en caso de deseo genésico.

Se debe asociar estudio ganglionar mediante linfadenectomía pélvica o BSGC.

En casos no operables se puede plantear braquiterapia exclusiva.

Estadios localizados: IB1, IB2, IIA1

La cirugía es la modalidad de tratamiento preferida mediante histerectomía radical con disección ganglionar.

- En casos IB1 puede limitarse a linfadenectomía pélvica (BSGC opcional)
- En casos IB2 y IIA1 es preciso realizar linfadenectomía para-aórtica.

En pacientes no operables se puede plantear tratamiento con radioterapia y braquiterapia como alternativa.

La indicación de tratamiento adyuvante se ha de decidir en función de los factores de riesgo tras la evaluación de la pieza quirúrgica.

- Criterios de riesgo intermedio de recurrencia (Sedlis [28])
 - o Diámetro tumoral > 4cm
 - o Profundidad de infiltración estromal
 - o ILV

La presencia de 2 de los 3 es indicación de tratamiento con RT adyuvante (GOG-092 [29])

- Criterios de alto riesgo de recurrencia (Peters [30]):
 - o Afectación ganglionar
 - o Márgenes positivos
 - o Infiltración parametrial

La presencia de 1 de estos factores es indicación de tratamiento con QTRT adyuvante (GOG-109 [31]).

Estadios localmente avanzados: IB3, IIA2, III, IVA

La QTRT concomitante constituye el tratamiento estándar de las pacientes de esta categoría. Secuencialmente se indica BT secuencial adaptada guiada con RM, según las recomendaciones de la GEC-ESTRO publicadas en 2005, derivadas de la experiencia retrospectiva institucional, posteriormente validadas por el EC multicéntrico y prospectivo EMBRACE I [32-34]

Diferentes estudios recomiendan que el tiempo total de tratamiento (TTT) no supere los 55 días, dado a impactar en la supervivencia global en estas pacientes. Tanderup et al en 2016 reportaron que el efecto de acortar el TTT en una semana es equivalente a aumentar la dosis de CTV-HR en 5Gy (D90), lo que resulta en un aumento del control local en 1.0% para el volumen de CTV-HR de 20 cm³, 1.2% para 30 cm³ y 2.5% para 70 cm³.

En 2016 se inicia el estudio multicéntrico, prospectivo e intervencionista EMBRACE II con el principal objetivo de implementar un protocolo de dosis prescritas adaptadas al riesgo en cáncer de cérvix localmente avanzado [37].

La QT adyuvante a la QTRT no se recomienda, pues existe evidencia limitada sobre un potencial beneficio que justifique la toxicidad asociada.

Hasta el momento, la evidencia disponible no ha conseguido mostrar superioridad de una estrategia con quimioterapia neoadyuvante en comparación con el tratamiento estándar. Aún se encuentran pendientes los resultados del fase III randomizado INTERLACE (NCT0156624) que compara QT neoadyuvante con Carboplatino semanal y Paclitaxel previo a la QTRT con la QTRT sola en estadios IB a IVA [38].

Principios básicos del tratamiento radioterápico

Radioterapia adyuvante a la cirugía

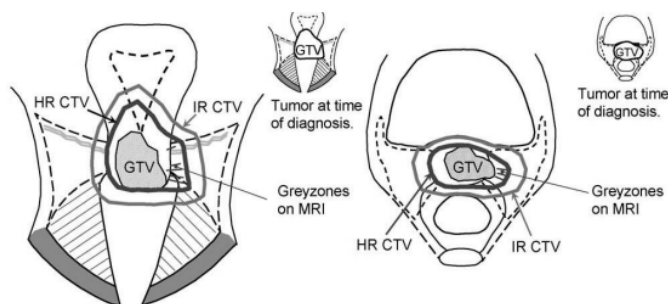
- Radioterapia externa:
 - Volumenes [Small et al. 19,20]:
 - Lecho quirúrgico + parametrios + tercio superior vagina
 - Cadenas ganglionares según grupos de riesgo (ver tabla).
 - Dosis y fraccionamiento: 45 Gy en 1.8 Gy / fracción; 5 fracciones / semana.
- Braquiterapia endocavitaria:
 - Volumen: 1/3 superior vagina (lecho quirúrgico).
 - Técnica: Cilindro vaginal.
 - Tasa de dosis: HDR.
 - Dosis y fraccionamiento: 11 Gy en 2 fracciones de 5.5 Gy ó fraccionamientos equivalentes.
- En caso de asociar QT: Cisplatino semanal 40mg/m² durante 6 semanas concurrente a la radioterapia, dentro de un período máximo de 50-55 días

Radioterapia radical

En un tiempo total de tratamiento de 6-7 semanas, el esquema general es:

- Radioterapia externa (dosis 45 Gy a 1.8 Gy/fracción con técnica IMRT) concomitante con quimioterapia (esquema CDDP 40mg/m² semanal).
 - Volumenes [Lim et al 38*]:
 - CTV-T: cérvix, parametrios, 2 cm superiores de vagina y utero.
 - CTV-E: cadenas ganglionares según grupos de riesgo (ver tabla).
- Braquiterapia secuencial con sonda intrauterina + anillo/ovoides +/- intersticial guiada por imagen ecográfica transabdominal y transrectal y planificación con RM.
 - Volumenes [ICRU 89, IBS-GEC ESTRO-ABS ;39,40]
 - GTV-T_{res}: tumor residual en el momento de la BQT (áreas de hiperseñal en RM + exploración clínica)
 - CTV-T_{HR}: cervix y extensión tumoral extracervical en el momento de la BQT (áreas de hiperseñal y zonas grises en la RM + exploración clínica).
 - CTV-T_{IR}: CTV-T_{HR} + 10 mm y 5mm AP ajustado a órganos de riesgo y teniendo en cuenta la extensión tumoral en el momento del diagnóstico.
 - Dosis:
 - HDR en cuatro fracciones de 7 Gy/fracción en dos implantes separados una semana a EQD2 D90 HR-CTV >85Gy (ICRU 89).
 - PDR a 0.6-0.8Gy/pulso en uno o dos implantes hasta llegar a EQD2 D90 HR-CTV >85Gy

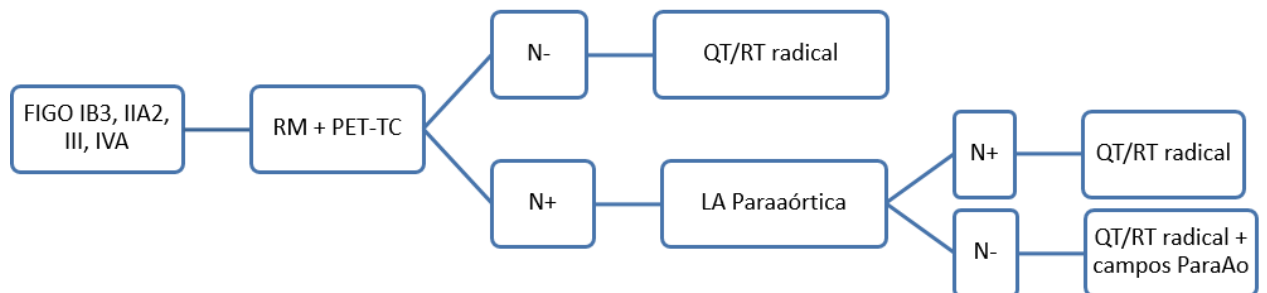
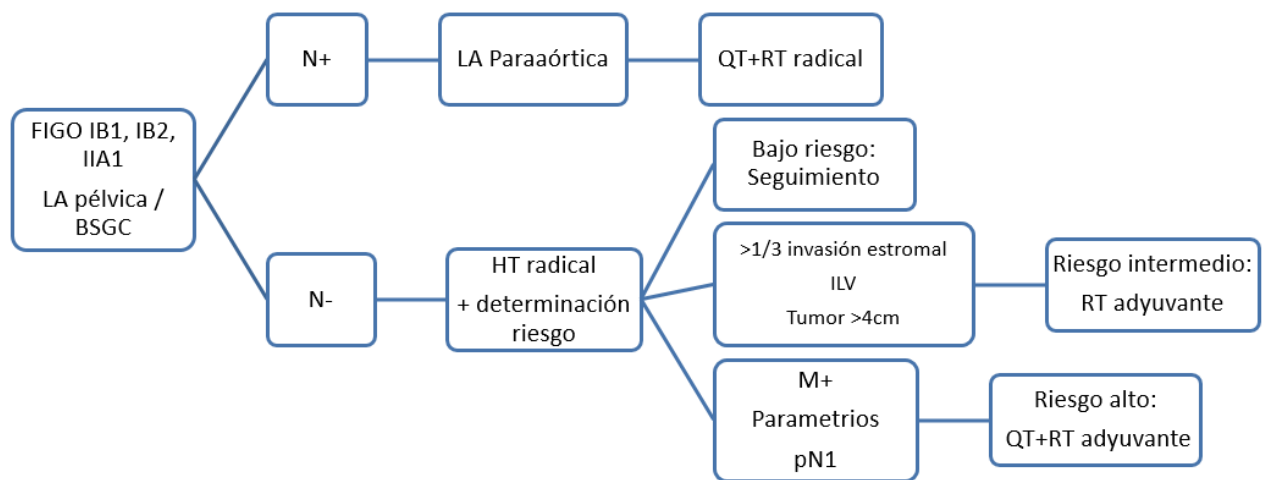
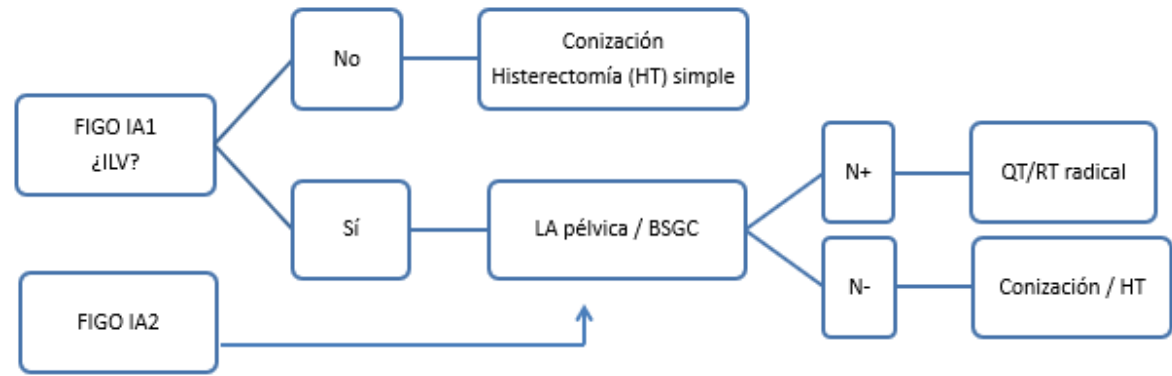
Volúmenes de tratamiento con BQT



Volúmenes de tratamiento con RTE según grupo de riesgo ganglionar

Grupo de riesgo	Definición	Volúmenes de tratamiento (PTV1)
Riesgo bajo	Tumor $\leq$ 4cm + Estadio IA/1B1/IIA1 y N0 + Carcinoma escamoso + No invasión uterina	<u>Pelvis menor</u> - Ilíaca interna - Ilíaca externa - Ganglios obturadores - Ganglios presacros (S2)
Riesgo intermedio	No riesgo bajo ni alto	<u>Pelvis mayor</u> - Desde bifurcación aórtica - Adicionalmente: • Ganglios inguinales cuando hay afectación vaginal distal • Espacio mesorectal cuando afectación ganglionar a ese nivel y IVA.
Riesgo alto	Según patología nodal (pN): • $\geq$ 1 ganglio patológico en común ilíaca o niveles superiores • ó $\geq$ 3 ganglios afectados	<u>Pelvis mayor + Para-aórtico</u> Pelvis mayor y región para-aórtica incluyendo L2 y al menos 2 cm craneales por encima del ganglio patológico más craneal en caso de ser para-aórtico.

Algoritmo resumen



CÁNCER DE VAGINA

Epidemiología

El cáncer de vagina es un tipo de cáncer ginecológico raro, representando cerca del 3% de todos los tumores ginecológicos [41]. Es una neoplasia típica de mujeres postmenopáusicas, aunque su incidencia está aumentando en mujeres jóvenes probablemente por aumento de la tasa de infección por HPV, especialmente en regiones donde el HIV es prevalente.

Fisiopatología

El cáncer de vagina se define estrictamente como un cáncer que se encuentra en la vagina, sin evidencia clínica o histológica de cáncer cervical o vulvar, o sin una historia previa de estos cánceres durante los cinco años previos [42].

Los principales factores de riesgo son infección por HPV y los factores asociados ya mencionados, exposición a dietilestilbestrol en útero, histerectomía previa, cáncer anogenital previo y radiación pélvica previa.

La histología más frecuente es el carcinoma escamoso de vagina, asentando habitualmente en el tercio superior de la vagina y en su pared posterior. El adenocarcinoma vaginal menos frecuente, la mayoría de tipo célula clara, casi siempre en la pared vaginal anterior.

Presentación clínica

El síntoma más común es el sangrado vaginal en un 70% de pacientes (posmenopausia, poscoital), seguido de la disuria, leucorrea, masa palpable, dispareunia o dolor perineal. En un 14% de los casos las pacientes están asintomáticas.

Diagnóstico

En pacientes con sospecha de neoplasia vaginal, adicionalmente a la historia y examen físico completo, debe realizarse la biopsia de la lesión sospechosa.

La resonancia magnética es el examen de elección para la evaluación de la extensión locorregional.

Para valorar la enfermedad a distancia, la PET-TC tiene mayor sensibilidad y especificidad en la detección de afectación ganglionar. La afectación ganglionar del cáncer de vagina se encuentra en alrededor de un 30% en enfermedad avanzada [43].

Estadificación

Se recomienda la estadificación mediante la clasificación FIGO revisada en 2009 [44] asociando el estadio TNM de la AJCC correspondiente.

Estadificación del cáncer de vagina según la AJCC (8ªed, 2019) y la FIGO (2009)

Tx: no evaluable. T0: no evidencia de tumor. Tis: Carcinoma in situ.

FIGO	TNM	Definición
Estadio I	T1N0M0	Tumor confinado a vagina.
Estadio II	T2N0M0	El tumor invade tejido paravaginal, sin invasión de la pared pélvica.
Estadio III	T3N0M0	El tumor se extiende a pared pélvica.
Estadio IVA	T4 Cualquier N M0	El tumor invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.
Estadio IVB	Cualquier T Cualquier N M1	Presencia de metástasis a distancia.

Factores pronósticos

Los factores pronósticos en cáncer primario de vagina son [45]: estadio al diagnóstico, histología, tamaño del tumor primario, localización del tumor (mejor pronóstico si se localiza en tercio superior), edad y afectación ganglionar.

Tratamiento

El cáncer primario de vagina es poco común, por lo que la evidencia clínica para definir las recomendaciones de su manejo es insuficiente.

Tratamiento quirúrgico

No existen ensayos clínicos aleatorizados y la mayor parte de la literatura es de naturaleza retrospectiva. Además el tratamiento del cáncer de vagina se orienta siempre a preservación del órgano, por lo que la cirugía no es la primera opción.

En casos muy seleccionados se puede plantear la cirugía en estadios I con lesiones confinadas a mucosa vaginal de menos de 2 cm de tamaño.

Tratamiento preservador de órgano

La radioterapia + braquiterapia +/- quimioterapia es el tratamiento de elección [46-48].

La combinación con braquiterapia permite llegar a dosis en el tumor residual de 70-80Gy [49]

Debido a las similitudes entre el tratamiento de cáncer de cérvix y de vagina, la braquiterapia adaptada y guiada por la imagen de RNM ofrece resultados clínicos prometedores en cáncer de vagina, debido a la adaptación del volumen blanco a tratar y la protección de los órganos de riesgo [50-52]. Recientemente, los resultados del EC multicéntrico RetroEMBRAVE [53] mostraron altas tasas de control local con aceptable morbilidad en el uso de radio(quimio)terapia seguido de braquiterapia secuencial, mostrando un mayor beneficio en control local los estadios T2-T4 en los que se alcanzaron dosis >80Gy.

Principios de tratamiento radioterápico

Radioterapia externa:

- Volúmenes (ABS consensus Guideline 2012, [53])
 - o Cadenas ganglionares ilíacas comunes, externas, internas y presacros.
 - o Se añaden inguinales si hay infiltración del 1/3 inferior de vagina.
 - o Vagina completa + tejido paravaginal y parametrios
- Dosis: 45-50.4Gy a un fraccionamiento de 1.8Gy/fx.

Braquiterapia [53]:

- Aplicador: Mupit / Venezia / Ovoides + sonda uterina +/- agujas intersticiales
- Dosis a GTV EQD2₁₀ 70-75Gy para estadios iniciales y dosis de > 80Gy para estadios avanzados o tumores grandes. En lesiones de tercio inferior de vagina se intenta disminuir la dosis para no aumentar riesgo de complicaciones en órganos de riesgo.

CÁNCER DE VULVA

Epidemiología

El cáncer de vulva es una neoplasia poco frecuente, suponiendo el 4% de todas las neoplasias ginecológicas [55]. Suele diagnosticarse entre los 65 y 70 años, aunque en los últimos años se ha objetivado un incremento del número de carcinomas intraepiteliales de vulva, presentándose en mujeres más jóvenes (entre 45 y 50 años).

Fisiopatología

Los principales factores de riesgo para desarrollar la neoplasia son el hábito tabáquico, la infección por el HPV 16-18-31 de alto riesgo y el liquen escleroso vulvar.

El carcinoma escamoso es el tipo histológico presente en el 70% de las pacientes. Normalmente está asociado a neoplasia intraepitelial (VIN), de la cual se distinguen los siguientes subtipos:

- VIN indiferenciada:
 - o Frecuentemente relacionado con infección por HPV.
 - o Mujeres jóvenes (< 45 años).
 - o El 53-66% de las pacientes progresan a carcinoma invasivo.
- VIN diferenciado:
 - o Frecuentemente relacionado con liquen escleroso.
 - o Mujeres mayores (> 65 años).
 - o El 70-80% de las pacientes progresan a carcinoma invasivo.

La localización más frecuente es en labios mayores, aunque pueden afectar a los labios menores, clítoris, vagina y periné-ano en su extensión por contigüidad.

Presentación clínica

Cerca del 50% de las pacientes están asintomáticas a la presentación. El síntoma más común es el prurito vulvar.

En situaciones más avanzadas puede existir una masa que puede extenderse localmente e invadir la vagina, uretra, ano e incluso afectar la pelvis ósea adyacente, comportando clínica de sangrado, dolor, disuria, defecación dificultosa y/o secreción vulvar.

Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación es mediante biopsia, recomendándose una biopsia mediante punch para alcanzar en profundidad el tejido graso subcutáneo; dicha biopsia puede ser incisional o escisional.

Siempre se debe realizar una exploración cervicovaginal y una colposcopia, si procede. La exploración de las regiones inguinofemorales bilaterales es fundamental.

En el caso de no existir afectación inguinal clínica se utilizan estudios de imagen, como la ecografía inguinal o la TC, con el objetivo de detectar ganglios patológicos o no accesibles a la exploración clínica.

Para el estudio de la afectación a distancia, la radiografía de tórax se incluye dentro del estudio y se complementará con una TC de tórax si hay sospecha de metástasis pulmonares. Otros estudios opcionales son la resonancia magnética y la PET-TC.

Estadificación

Estadificación del cáncer de vulva según la AJCC (8ªed, 2019) y la FIGO (2009)

Tx: no evaluable. T0: no evidencia de tumor. Tis: Carcinoma in situ.

FIGO	TNM	Definición
Estadio I	T1N0M0	Tumor confinado a vulva, de 2 cm o menos de diámetro mayor, sin ganglios sospechosos.
IA	T1aN0M0	Invasión del estroma < 1 mm.
IB	T1bN0M0	Invasión del estroma > 1 mm.
Estadio II	T2N0M0	Tumor confinado a vulva, de más de 2 cm de diámetro mayor con extensión a estructuras adyacentes (tercio inferior de uretra, tercio inferior de vagina, ano), sin ganglios sospechosos.
Estadio III		Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a estructuras adyacentes (tercio inferior de uretra, tercio inferior de vagina, ano), con ganglios inguinofemorales positivos.
IIIA	T1-2 N1a-1b M0	(i): 1 ganglio metastásico (≥ 5 mm). (ii): 1-2 ganglios metastásicos (< 5 mm).
IIIB	T1-2 N2a-2b M0	(i): ≥ 2 ganglios metastásicos (≥ 5 mm). (ii): ≥ 3 ganglios metastásicos (< 5mm).
IIIC	T1-2 N2c M0	Ganglios metastásicos con extensión extracapsular.
Estadio IV		Tumor con extensión a otras estructuras regionales (dos tercios superiores de uretra, dos tercios superiores de vagina) o estructuras distantes.
IVA	T1-4 N1-2 M0	Tumor que invade alguna de las siguientes estructuras:

		(i): Uretra superior y/o mucosa de la vagina, mucosa de la vejiga, mucosa rectal o fijado a los huesos pélvicos. (ii): Ganglios linfáticos inguinofemorales bilaterales.
IVB	T1-4 N1-2 M1	Metástasis a distancia.

Tratamiento

Diferentes modalidades de tratamiento pueden ofrecerse, incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia o su combinación [55].

Tratamiento quirúrgico

En estadios iniciales, el tratamiento de elección es la cirugía, siempre que el tamaño del tumor, la edad de la paciente y la comorbilidad asociada lo permitan.

- Cirugía del primario mediante hemi/vulvectomy
- BSGC en casos seleccionados: cN0, unifocales, <4cm, invasión estromal >1mm [56,57]
 - Si es positivo, se ha de realizar linfadenectomía reglada.
- Linfadenectomía inguinofemoral bilateral.

Tratamiento adyuvante

Las principales indicaciones de la radioterapia adyuvante después de la cirugía son:

- Presencia de márgenes afectos o próximos (no ampliables): no existe claro consenso. La mayor parte de la bibliografía es retrospectiva. Historicamente se recomienda RT adyuvante en caso de márgenes a < 8mm, pero hay estudios que valoran indicar RT a partir de <3mm teniendo en cuenta otros factores de riesgo.
- Afectación ganglionar con 2 o más ganglios afectos y/o extensión extracapsular tras una linfadenectomía reglada (GOG-037 [58], AGO Care-1 [59]). También existen diferencias pronósticas según el tamaño de la afectación (micro/macrometástasis, ≤2mm o >2mm) [60].

Otros factores estudiados son, la presencia de ILV y/o perineural, la invasión estromal superior a 5 mm), el tamaño tumoral y la asociación a VIN/liquen plano y HPV [61]. Dado el carácter retrospectivo de la evidencia disponible, se recomienda valorar adyuvancia en presencia de varios de estos factores en comité multidisciplinar.

La radioterapia adyuvante se considera a dosis de 50.4 Gy. Las dosis de sobreimpresión en presencia de márgenes próximos deben alcanzar los 60-65 Gy en función de la proximidad y los 65-70 Gy en presencia de márgenes positivos. Para ello se puede asociar BQT secuencial.

La quimiorradioterapia adyuvante basada en CDDP 40 mg/m² semanal por 6 ciclos concomitante con la radioterapia se reserva para casos con factores de riesgo de recidiva: histología de riesgo, afectación ganglionar (GROINS-V-II), márgenes afectos, etc [62,63].

Tratamiento con radioterapia radical

Debe plantearse la radioterapia con intención radical como tratamiento primario en estadios que no se pueden intervenir:

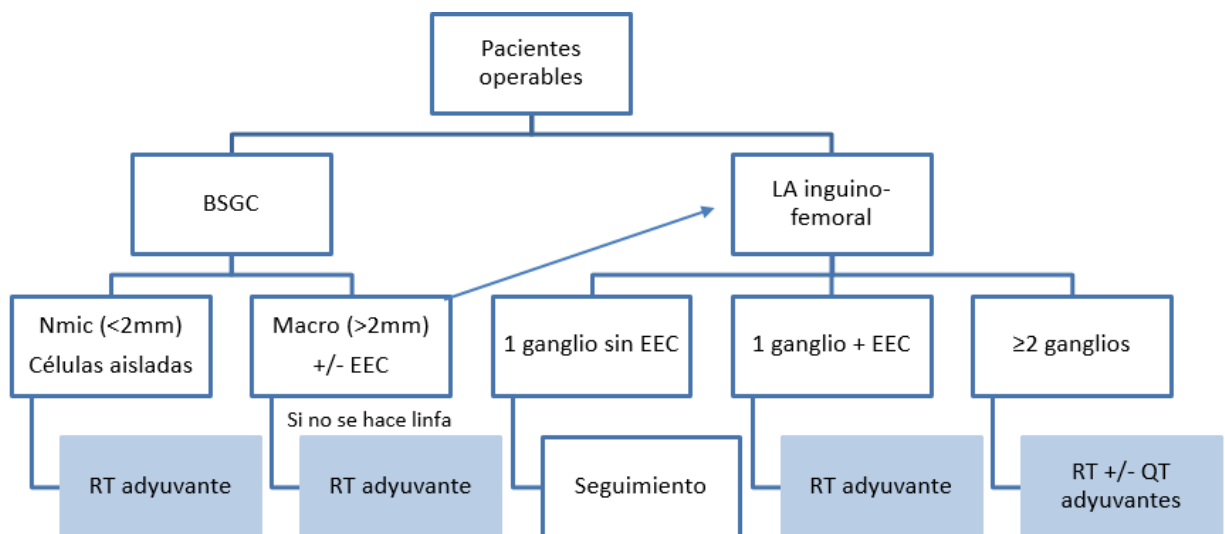
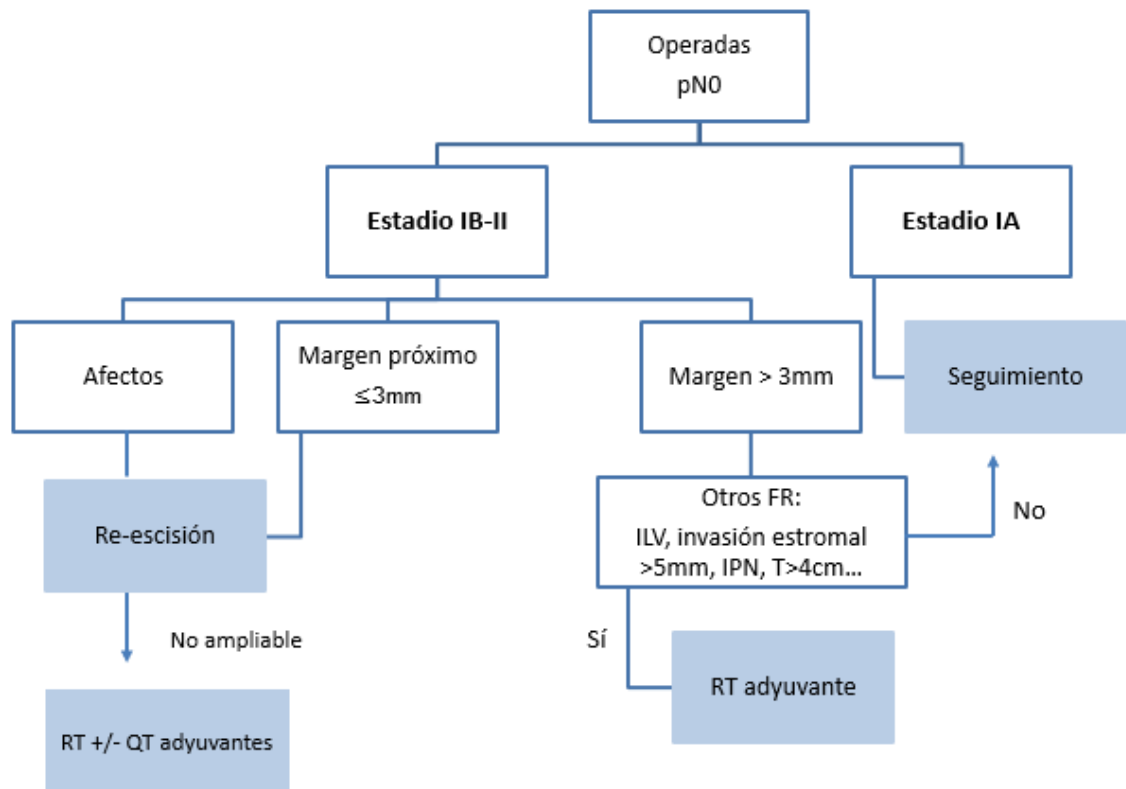
- Con adecuados márgenes de seguridad
- Evitando la creación de estomas
- Sin causar una alta mutilación

Se suele asociar la quimioterapia de modo concomitante en caso de tumores superiores a 2 cm (estadios II-IVA) [64].

Volúmenes y dosis (Gaffney IJROBP 2016 [70])

- Vulva (50.4 Gy a 1.8 Gy/fr)
- Cadenas ganglionares internas, externas, comunes y obturadores (45 Gy a 1.8 Gy/fr)
- Cadenas inguinales bilaterales (50.4 Gy a 1.8 Gy/fr)
- Sobreimpresión de ganglios sospechosos o afectados mediante boost integrado
- Sobreimpresión del primario vulvar mediante boost integrado con RTE (2.2-2.3 Gy/fr) o secuencial con BQT mediante tubos plásticos, agujas rígidas o técnica de MUPIT. Mediante la combinación de RTE y BQT se pueden alcanzar dosis en el tumor primario de 70-75Gy.

Algoritmo de tratamiento adyuvante en cáncer de vulva



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] World Health Organization. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/> [Consultado: 16/05/2022]
- [2] Colombo N., Preti E., Landoni F., Carinelli S., Colombo A., Marini C., Sessa C., Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 23; vi33-vi38, 2013.
- [3] Sánchez Lorenzo L., Cáncer de endometrio-útero. SEOM. Febrero 2020. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?showall=1&start=0> [Consultado: 16/05/2022]
- [4] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-12
- [5] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms. v1.2022-4.11.2021.
- [6] Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. a, Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016; 387(10023), 1094-1108
- [7] Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017; 18:384–392.
- [8] Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017; 146:234–239.
- [9] Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*. 1980 Oct;56(4):419-27
- [10] Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1404–11.
- [11] 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;92:744–51.
- [12] Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, Pras E, van de Poll-Franse LV, van Putten WL; PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e631-8.
- [13] Nout RA, Smit V, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet* 2010;375:816–23.
- [14] Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119:1067–74.
- [15] De Boer S.M. et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1273–85
- [16] Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med Overseas Ed* 2019;380:2317–26
- [17] Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:1810–8.
- [18] Van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Dec;30(12):2002-2007.
- [19] Small W, Mell KL, Anderson P, et al. Clinical investigation uterus consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, 2008;71:428-434.
- [20] Small W Jr, Bosch WR, Harkenrider MM, et al. NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(2):413-424.
- [21] Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch*. 2021 Feb;478(2):153-190.
- [22] World Health Organization. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/> [Consultado: 16/05/2022]
- [23] Sánchez Lorenzo L., Cáncer de cérvix. SEOM. Febrero 2020. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=2>.

- [24] De Juan A, Redondo A, Rubio MJ, García Y, Cueva J, Gaba L, Yubero A, Alarcón J, Maximiano C, Oaknin A. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):270-278.
- [25] Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerCervix.htm>
- [26] Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER, FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005; 97(1): 183-91.
- [27] Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2018; 28:641-655
- [28] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus 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 May;73(2):177-83.
- [29] Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Mudderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(1): 169-76.
- [30] Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, 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. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the ASCO* 2000; 18: 1606-1613.
- [31] Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TN, Hegarty SE, Grover S. Postoperative Chemoradiation Therapy in High-Risk Cervical Cancer: Re-evaluating the Findings of Gynecologic Oncology Group Study 109 in a Large, Population-Based Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Dec 1;93(5):1032-44.
- [32] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMA). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1:CD008285.
- [33] EMBRACE study. www.embracestudy.dk.
- [34] ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. ICRU Report 88. 2015, in press.
- [35] Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016 Sep;120(3):434-440.
- [36] Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol*. 2016 Sep;120(3):428-433.
- [37] Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, et al; EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018 Jan 11;9:48-60.
- [38] Lin J, Hua L, Ya L, Jian L, Lifei S et al. Comparison of outcomes and side effects for neoadjuvant chemotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel followed by chemoradiation vs chemoradiation alone in stage IB-IVA cervical cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2022;23:29.
- [38*] Lim K, Small W, Portelance L, Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011. Feb 1;79(2):348-55.
- [39] ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. ICRU Report 89. 2017, in press
- [40] Mahantshetty U, Poetter R, Beriwal S, et al. IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2021 Jul;160:273-284.
- [41] Adhikari P, Vietje P, Mount S. Premalignant and malignant lesions of the vagina. *Diagn Histopathology*. 2016; 23:28–34.
- [42] Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(Suppl.2): S84–87).
- [43] Westerveld H, Fokdal L, Schmid MP, et al. Image guided adaptive brachytherapy for primary vaginal cancer: results of a retrospective international multicentre study. *Brachytherapy* 2016;15:S78; Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. *Gynecol Oncol* 2013;131:380–5.
- [44] Rajaram S, Maheshwari A, Srivastava A. Staging for vaginal cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29:822–832.
- [45] Orton A, Boothe D, Williams N, et al. Brachytherapy improves survival in primary vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2016;141:501–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.011>. Epub 2016 Apr 1.

- [46] Miyamoto DT, Viswanathan AN. Concurrent chemoradiation for vaginal cancer. *PLoS ONE*. 2013;8: e65048.
- [47] Schmid MP, Fokdal L, Westerveld H et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working-group – ACROP: Target concept for image guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancer. *Radiother Oncol*. 2020 Apr;145:36-44.
- [48] Westerveld H, Nesvacil N, Fokdal L, et al. Definitive radiotherapy with image-guided adaptive brachytherapy for primary vaginal cancer. *The Lancet Oncol*. 2020 March; 21(3):157-167.
- [49] Gerbaulet A, Pötter R, Haie-Meder C. Primary vaginal cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, editors. *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. Brussels: European Society of Therapeutic Radiology and Oncology; 2002. p. 403–17
- [50] Vargo JA, Kim H, Houser CJ, et al. Image-based multichannel vaginal cylinder brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy* 2015;14:9–15.
- [51] Manuel MM, Cho LP, Catalano PJ, et al. Outcomes with image-based interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Radiother Oncol* 2016;120:486–92.
- [52] Fokdal L, Tanderup K, Nielsen SK, et al. Image and laparoscopic guided interstitial brachytherapy for locally advanced primary or recurrent gynaecological cancer using the adaptive GEC ESTRO target concept. *Radiother Oncol* 2011;100:473–9.
- [53] Beriwal S, Demanes DJ, Erickson B, Jones E, et al; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy*. 2012 Jan-Feb;11(1):68-75. doi: 10.1016/j.brachy.2011.06.008.
- [54] Westerveld H, Schmid MP, Nout RA, et al. Image-Guided Adaptive Brachytherapy (IGABT) for Primary Vaginal Cancer: Results of the International Multicenter RetroEMBAVE Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 23;13(6):1459.
- [55] Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(Suppl.2): S76–83.
- [56] ESGO Vulvar Cancer Guidelines 2016. Disponible en:
<https://www.esgo.org/media/2016/10/ESGO-Vulvar-cancer-Brochure.pdf>
- [57] Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*. 2010 Jul;11(7):646-52.
- [58] Keys H. Gynecologic Oncology Group randomized trials of combined technique therapy for vulvar cancer. *Cancer*. 1993 Feb 15;71(4 Suppl):1691-6.
- [59] Prieske K, Woelber L, Muallem MZ, et al. Age, treatment and prognosis of patients with squamous cell vulvar cancer (VSCC) - analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol*. 2021 May;161(2):442-448.
- [60] Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW, et al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 10;39(32):3623-3632.
- [61] Zapardiel I, Iacoponi S, Coronado PJ, et al; VULCAN Study coinvestigators. Prognostic factors in patients with vulvar cancer: the VULCAN study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Sep;30(9):1285-1291.
- [62] Gill BS, Bernard ME, Lin JF, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol Oncol*. 2015;137:365- 372
- [63] Olawaiye AB, Cuello M, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. FIGO CANCER REPORT 2021. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(Suppl. 1):7–18
- [64] Gadducci A, Aletti GD, Locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A challenging question for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2020 Jul;158(1):208-217.
- [65] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Vulvar Cancer. v1.2022-7.10.2021.
- [70] Gaffney DK, King B, Viswanathan AN et al Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jul 15;95(4):1191-200.

TUMORES DIGESTIVOS. RECTO

Dr. Mira, Dr. González.

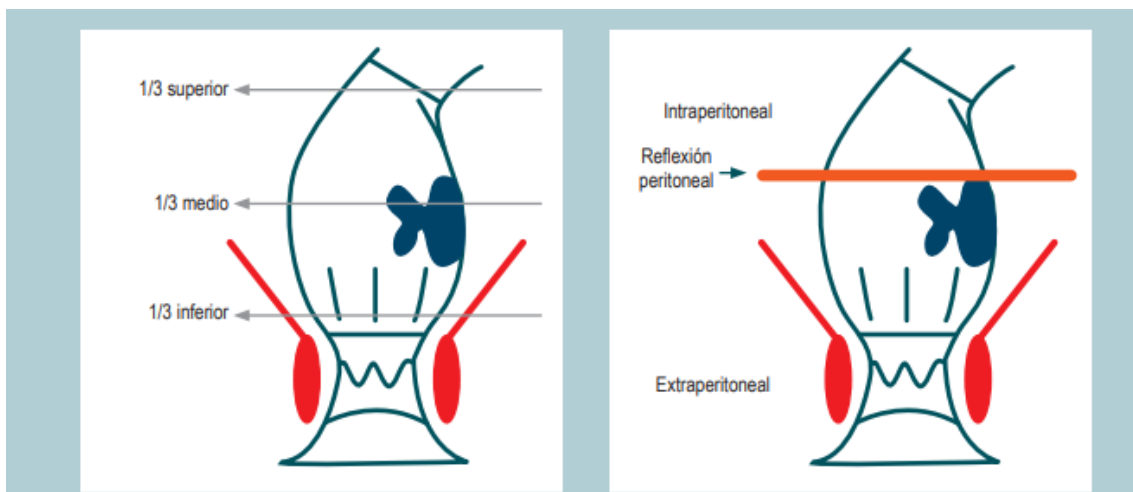
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

¿Dónde está el recto?

Es importante diferenciar el recto de sigma por que la estrategia de tratamiento varía de manera considerable según donde se localice el tumor. El tratamiento recomendado para los tumores de sigma es la cirugía, mientras que en los tumores de recto el tratamiento puede ir desde cirugía únicamente en tumores de bajo riesgo hasta quimiorradioterapia neoadyuvante en los de alto riesgo

Clásicamente se ha empleado la distancia en cm medidas desde el margen anal dividiendo el recto en superior, medio e inferior.

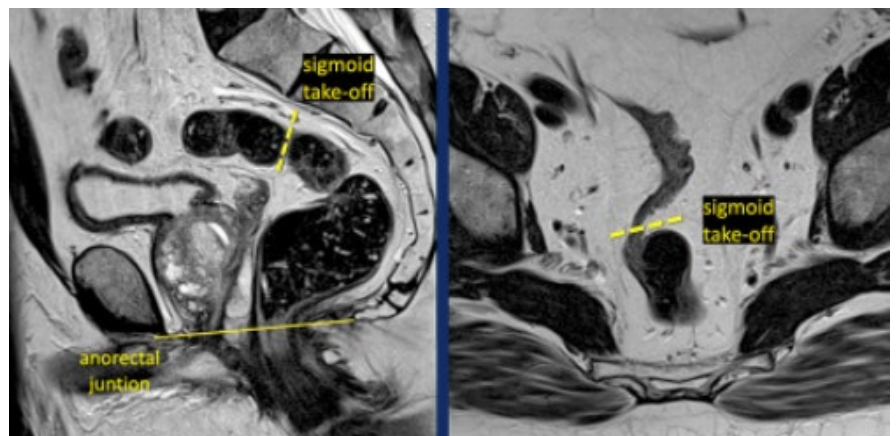
Con la utilización de la RM y la valoración de la reflexión peritoneal podemos diferenciar mejor lo que es recto del sigma.



En 2019 tuvo lugar un consenso internacional de expertosⁱ y se acordó que el punto que separa el recto de sigma es el “sigmoid take off”. Este se puede diferenciar en la RM en plano sagital como el punto en el que sigma se aleja horizontalmente del sacro

La unión anorrectal marca la transición entre el canal anal y el recto y se encuentra a nivel del ángulo anorrectal.

En el plano sagital de la RM la unión anorrectal se encuentra situado a nivel de una línea imaginaria trazada entre el borde inferior del hueso sacro y el pubis.



¿Qué es imprescindible para el diagnóstico?

A la hora de realizar el diagnóstico es imprescindible que se haya realizado una colonoscopia completa con la correspondiente biopsia del tumor y analítica que incluya marcadores tumorales (CEA). Así mismo se requiere para el estudio de extensión y estadiaje la ecoendoscopia, el TC toraco-abdominal y la RM rectal.

La RM rectal es la prueba que más información nos aporta para la estadificación dado que nos sirve para valorar la distancia a la que se encuentra el tumor, la invasión venosa extramural (EMVI) y los depósitos tumorales (+riesgo de metástasis sobretodo hepáticas), la invasión perineural, la diseminación linfática y principalmente la afectación de la fascia mesorrectal, que nos servirá para decidir cuál es el mejor tratamiento en cada caso.

Actualmente la PET no está indicada como prueba para el proceso diagnóstico.

¿Hay que irradiar todos los tumores rectales?

No. No todos los tumores rectales se irradian. En estadíos precoces (cT1 cN0 y cT2 cN0) el tratamiento recomendado es el quirúrgico de entrada. En estos casos si tras la cirugía se detectan factores de mal pronóstico (márgenes positivos, invasión linfovascular, tumores pobremente diferenciados, invasión del tercio inferior de la submucosa) habría que valorar el tratamiento adyuvante con quimioradioterapia.

En base a las últimas recomendaciones de ASTRO en los pacientes estadio IIA (cT3a/b N0) de tercio superior se podría obviar la indicación de la radioterapia y optar por cirugía de entrada siempre y cuando cumpla las siguientes condiciones:

- Que el tumor se encuentra a >10 cm del margen anal (tercio superior)
- Que el margen circunferencial (CRM) sea de al menos 2mm
- La ausencia de EMVI por RM

Indicaciones para RT Neoadyuvante

En estadios avanzados (cT1-2 N+ y cT3 N0/+) con margen circunferencial negativo por RM (CRM) el tratamiento recomendado es la radioterapia neoadyuvante ya sea con ciclo largo (quimioradioterapia concomitante) o ciclo corto (RT neoadyuvante).

En los casos con margen circunferencial positivo por RM (CRM) y en los cT4 es preferible utilizar el tratamiento neoadyuvante total (TNT)

¿Qué es mejor ciclo corto o radioquimio?

Numerosos estudios han demostrado que ambos esquemas presentan una eficacia similar, tanto en cuanto a OS, toxicidad, y recurrencias.

El último ASTRO Annual Refresher de 2022 se concluye:

- El ciclo corto (SCRT) es seguro y efectivo (*Polish I, TROG 01.04, Stockholm III*)
- SCRT como parte de la TNT puede disminuir las metástasis a distancia y la recidiva. (*Polish II, RAPIDO*)
- SCRT es más cómodo para los pacientes y más económico
- SCRT disminuye el tiempo total de tratamiento (ventajas durante el COVID)

- SCRT presenta mayor porcentaje de recurrencia local respecto al ciclo largo (*TROG 01.04, Polish 2 and RAPIDO*)

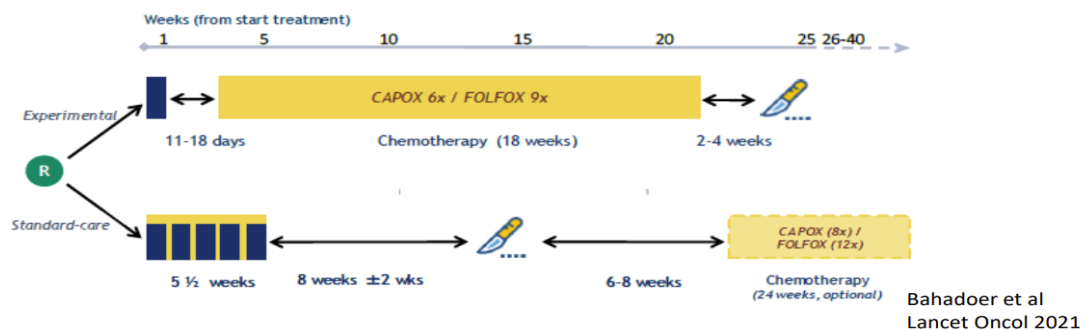
Terapia total neoadyuvante (TNT)

El tratamiento neoadyuvante total (TNT) es una estrategia que incorpora la quimioterapia y la radioquimioterapia administrada antes de la cirugía. Con esta “intensificación” del tratamiento lo que se pretende es conseguir mayores tasa de respuestas completas, mejoría en las tasas de supervivencia/recidiva y una mayor adherencia al tratamiento con quimioterapia. Secundariamente podría permitir un programa de conservación de órgano en aquellos pacientes que se obtenga la respuesta completa.

Los 3 estudios que han demostrado la efectividad del TNT en los pacientes de peor pronóstico (cT3 con CRM afectado, cT4, y N2+) son el *PRODIGE*ⁱⁱ, *RAPIDO*ⁱⁱⁱ y *STELLAR*^{iv}.

RAPIDO: Study Design

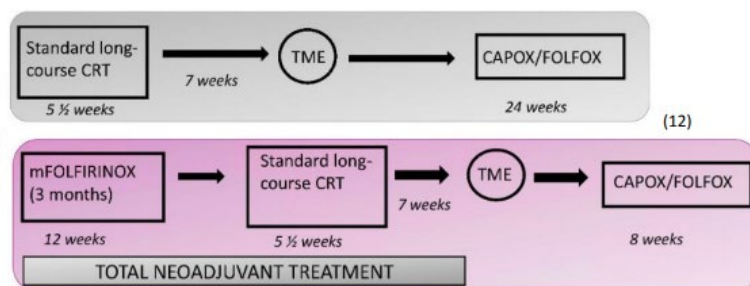
Inclusion criteria: rectal adenoCA w/ ≥ 1 of the following:
 T4a/b
 EMVI+
 N2+
 MRF+
 Enlarged lateral LNs



Inclusion criteria:
 cT4
 cT3 at high risk of local recurrence

PRODIGE 23

MRI staging
 cT3 with risk of local recurrence or cT4,
 Primary endpoint:
 DFS



12. Conroy T et al. Lancet Oncol 2021 May; 22(5):702-715
 13. Bahadoer R et al. Lancet Oncol 2021 Jan; 22(1):29-42

Los 3 esquemas son validos, aunque el que cuenta con mas seguimiento y pacientes con factores de peor pronóstico es el *RAPIDO*.

Una comparación de los estudios se recoge en la siguiente tabla:

			Stage		TNT				Surgery		Postoperative		3-Year		3-Year		3-Year		3-Year		
Study	Eligibility (total number)	Treatment Schedules	cT4, %	N+, %	RT	CRT	Regimen	Completion, %	≥ 3	% of ITT	Chemotherapy	DFS, %	OS, %	DM, %	LRR, %						
									Toxicity, %												
STELLAR	cT3-4 or N+ (n = 599)	TNT: 298	15.9	84.8	5 Gy × 5f	—	4 CAPOX	82.6	26.5	77.8	2 CAPOX	64.5	86.5 ^a	22.8	8.4						
		CRT: 293	12.8	83.5	50 Gy/25f	CAP	—	95.2	12.6	77.4	6 CAPOX	62.3	75.1 ^a	24.7	11.0						
RAPIDO ¹⁶	cT4 or N2/+ EMVMRF+ (n = 912)	TNT: 462	32	91	5 Gy × 5f	—	8 CAPOX/12 FOLFOX	84.6	47.6	92	—	23.7 ^b	89.1	20.0 ^a	8.3						
		CRT: 450	30	92	50 Gy/25f	CAP	—	90.0	24.7	89	8 CAPOX/12 FOLFOX	30.4 ^b	88.8	26.8 ^a	6.0						
Polish II ¹⁵	Fixed cT3, cT4 (n = 515)	TNT: 256	63	—	5 Gy × 5f	—	3 FOLFOX	72	24.2	84	—	53	73 ^a	30	22						
		CRT: 259	64	—	50 Gy/25f	CAPOX	—	64	23.5	81	—	52	65 ^a	27	21						
PRODIGE 23 ¹⁴	cT3-4 or N+ (n = 461)	TNT: 231	18	90	50 Gy/25f	CAP	6 FOLFIRINOX	89.6	46.9	92	6 mFOLFOX6/4 CAP	76 ^a	91	17 ^a	4						
		CRT: 230	16	90	50 Gy/25f	CAP	—	98.7	35.6	95	12 mFOLFOX6/8 CAP	69 ^a	88	25 ^a	6						

Abbreviations: c, clinical; CAP, capecitabine; CAPOX, capecitabine, oxaliplatin; CRT, chemoradiotherapy; DFS, disease-free survival; DM, distant metastasis; EMVI, extramural vascular invasion; FOLFIRINOX, oxaliplatin, irinotecan, leucovorin, fluorouracil; FOLFOX, fluorouracil, oxaliplatin; ITT, intention-to-treat; LRR, locoregional recurrence; mFOLFOX6, modified FOLFOX6, oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil or capecitabine; MRF, mesorectal fascia; N, regional lymph node; OS, overall survival; RT, radiotherapy; T, primary tumor; TNT, total neoadjuvant therapy.

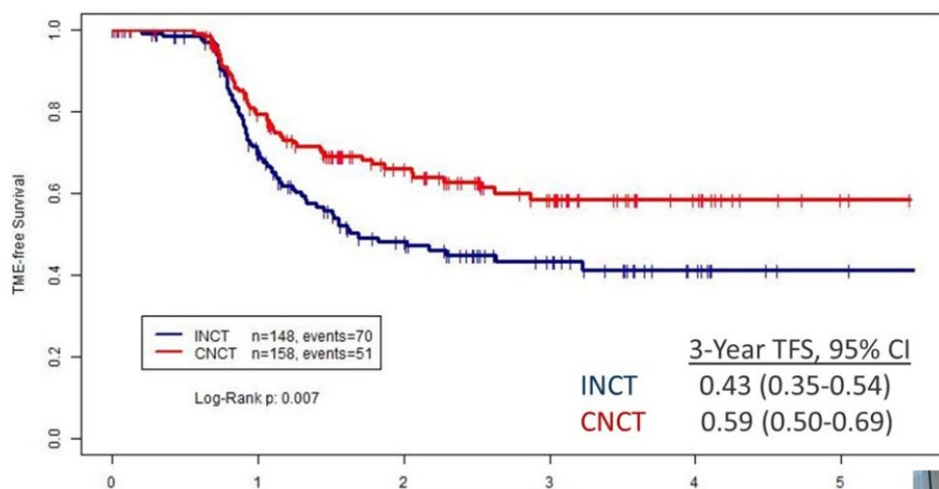
^aP < .05.

^bThree-year disease-related treatment failure.

¿Se puede hacer conservación de órgano?

Cada vez hay más interés y bibliografía en el tratamiento conservador en el cáncer de recto evitando la cirugía en aquellos pacientes que han conseguido respuesta completa tras un TNT.

Los datos del International Watchand Wait Data Base con una mediana d seguimiento de 3,3 años y resultados preliminares del estudio *OPRA* demuestra que el Watch and Wait (WW) tras remisión completa tras TNT no empeora la supervivencia. Además dentro de la TNT la secuencia óptima de tratamiento sería la QT de consolidación.



Volúmenes

Las guías de contorno revisadas se recomiendan los siguientes volúmenes:

GTV: masa tumoral + ganglios linfáticos afectados

CTV: GTV con 15 mm de expansión, con margen distal de 20mm ; incluir el mesorecto, área presacra y CTV ganglionar. Evitar hueso e intestino delgado.

El CTV ganglionar debe incluir siempre los iliacos internos, presacros y perirectales. En caso de enfermedad T4 y extensión al canal anal, también los iliacos externos. Está más discutida la inclusión de los inguinales.

SAGITTAL VIEW



CORONAL VIEW



¿IMRT para todos?

La planificación habitual en el cáncer de recto es la 3D, pero con el objetivo de reducir toxicidad y optimizar la dosis, se ha incorporado tanto la IMRT como la VMAT

El estudio de *Jun Zhao et al.* Compara VMAT, IMRT y 3DCRT y demuestra que las 2 primeras son superiores en la mayoría de endpoints (índice de conformidad, protección de órganos de riesgo y toxicidad)

IMRT sería superior a VMAT a la hora de disminuir la toxicidad. VMAT es superior a IMRT a la hora de conformar el volumen. VMAT e IMRT han demostrado ser superiores a 3DCRT en todos los casos.

Estas técnicas son las recomendables cuando se incluyen en el volumen a tratar los ganglios ilíacos externos y en el tratamiento post-operatorio

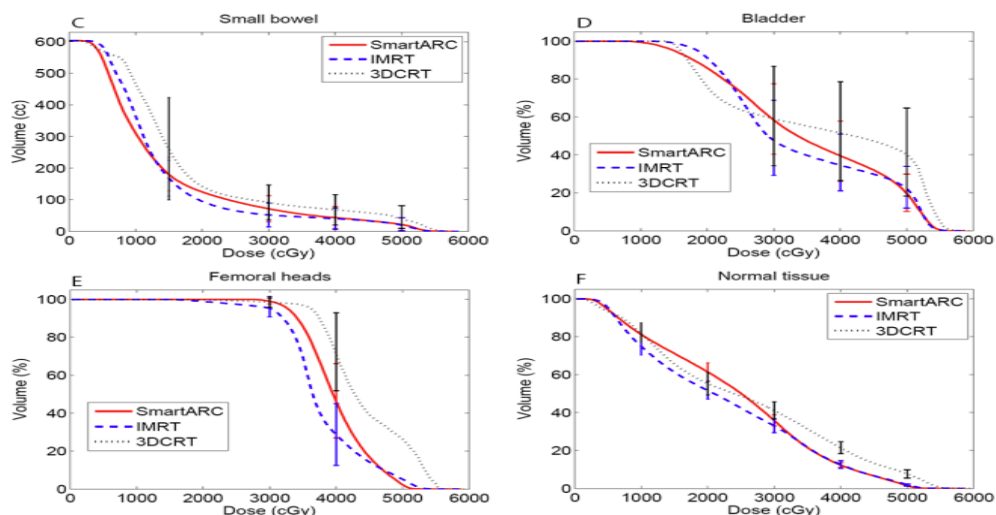


Figure 2: Cumulative DVH of the target (A: PTV-G; B: PTV-C), the OARs (C: Small bowel; D: Bladder; E: Femoral heads) and normal tissue (F: Normal tissue) of the three treatment planning techniques.

Constrains

Así como para la radioquimioterapia los constrains están más estandarizados para el ciclo corto hay más diversidad dependiendo de los estudios analizados. Appelt propone los siguientes constrains con vistas a mejorar la cobertura y disminuir la toxicidad :

Ciclo corto

Intestino delgado: $V25 < 65\text{cc}$ $V22.2 < 100\text{cc}$, $V19.5 < 190\text{cc}$

Vejiga: delgado: $V25 < 15\%$ $V22.2 < 40\%$

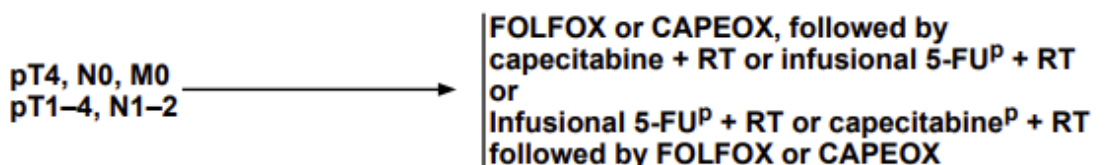
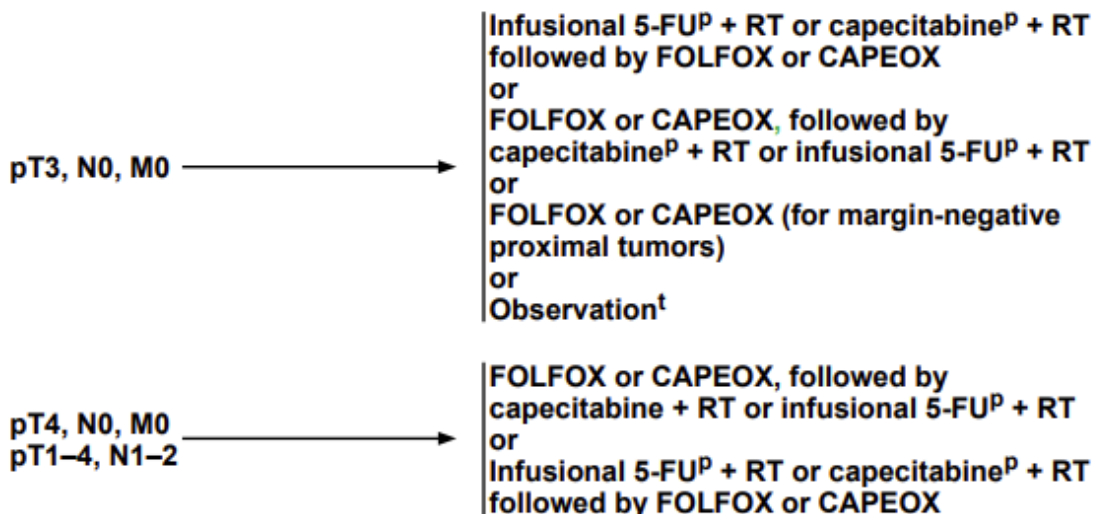
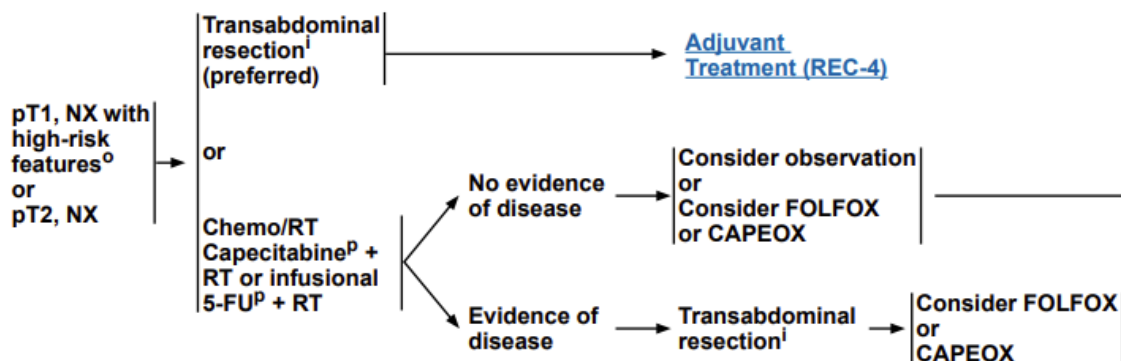
Cabezas femorales: $V25 < 25\%$ $V22.2 < 40\%$

Ciclo largo

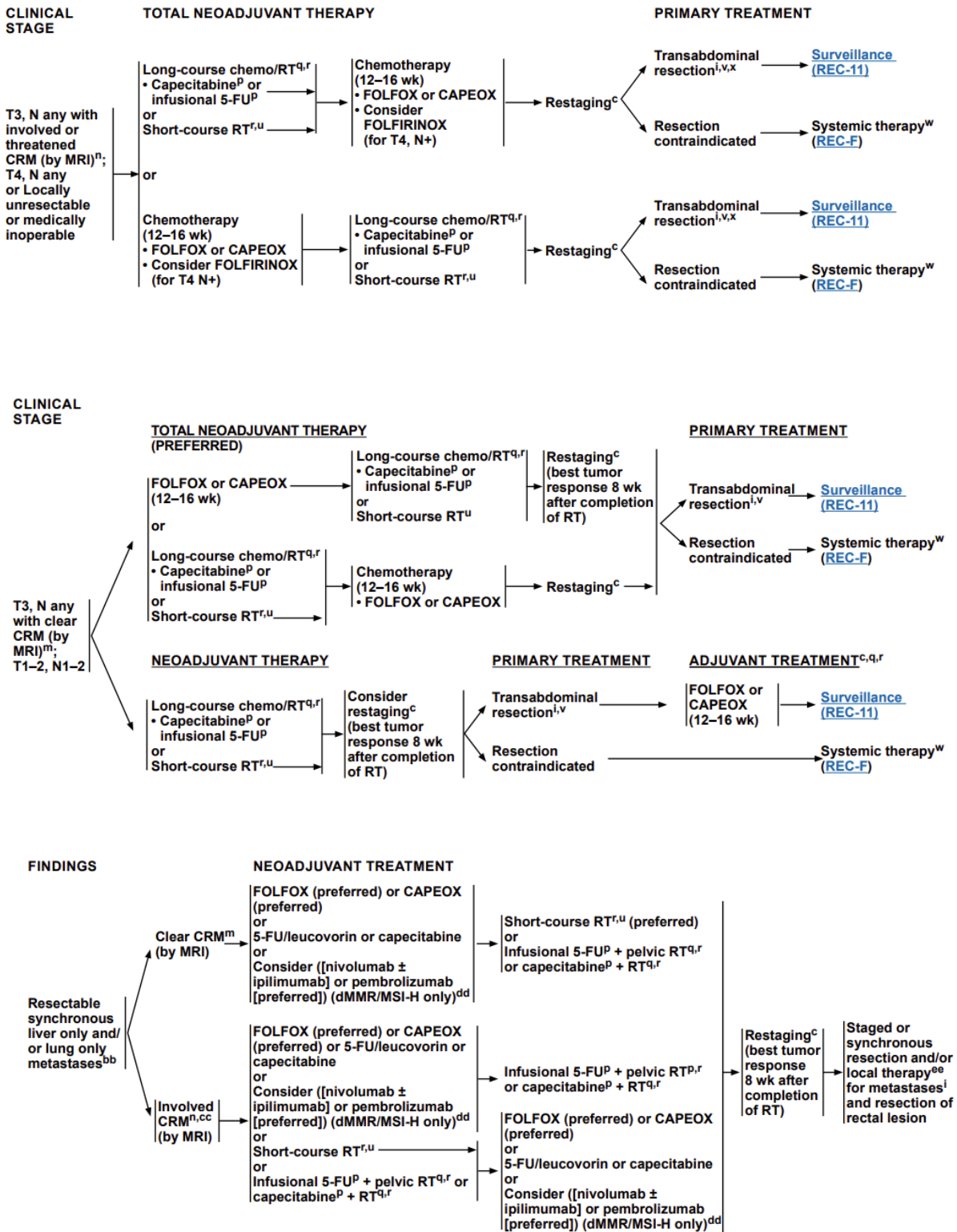
Intestino delgado: $V35 < 180\text{cc}$ $V40 < 100\text{cc}$, $V45 < 65\text{cc}$ ($D_{\text{max}} < 54\text{Gy}$)

Vejiga: $V40 < 40\%$ $V45 < 15\%$ $D_{\text{max}} < 50\text{Gy}$

Cabezas femorales: $V40 < 40\%$ $V45 < 25\%$ $D_{\text{max}} < 50\text{Gy}$



ESQUEMAS NCCN



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Radiology Assitant: Rectal Cancer
2. Santiago et al. Insights into Imaging (2020) 11:100
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
4. Radiation Therapy for Rectal Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline Jennifer Y. Wo, MD,a Christopher J. Anker, MD,b Jonathan B. Ashman, MD, PhD,c Nishin A. Bhadkamkar, MD,d Lisa Bradfield, BA,e Daniel T. Chang, MD,f Jennifer Dorth, MD,g Julio Garcia-Aguilar, MD,h David Goff,i Dustin Jacqmin, PhD,j Patrick Kelly, MD,k Neil B. Newman, MD, MS,l Jeffrey Olsen, MD,m Ann C. Raldow, MD, MPH,n Erika Ruiz-Garcia, MD,o Karyn B. Stitzenberg, MD,p Charles R. Thomas Jr, MD,q Q. Jackie Wu, PhD,r and Prajnan Das, MD, MS, MPHs,
5. 2022 Annual Refresher Course, Lower GI Cancers: New Data, Current. Controversies and the Importance of Patient Selection. Emma Holliday, MD The University of Texas MD Anderson Cancer Center
6. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):e42. PMID: 33301740.
7. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):702-715.
8. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022 May 20;40(15):1681-1692. doi: 10.1200/JCO.21.01667. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263150; PMCID: PMC9113208
9. Julio Garcia-Aguilar, Sujata Patil, Jin K. Kim, Jonathan B. Yuval, Hannah Thompson, Floris Verheij, Meghan Lee, Leonard B. Saltz, and on behalf of the OPRA Consortium Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 4008-4008
10. Countouring For Rectal cancers. Dr. Ashutosh Mukherji Additional Professor Department of Radiotherapy, Regional Cancer Centre, JIPMER
11. https://econtour.org/training/rectal_cancer_module.pdf
12. Dosimetric comparisons of VMAT, IMRT and 3DCRT for locally advanced rectal cancer with simultaneous integrated boost. Jun Zhao, Weigang Hu, Gang Cai, Jiazhou Wang, Jiang Xie, Jiayuan Peng, Zhen Zhang
13. Robust dose planning objectives for mesorectal radiotherapy of early stage rectal cancer – A multicentre dose planning study. Ane L. Appelt a, Ellen M. Kerkhof b, Lars Nyvang c, Ernst C. Harderwijk b, Natalie L. Abbott d, Mark Teo e, Femke P. Peters b, Camilla J.S. Kronborg c, Karen-Lise G. Spindler c, David Sebag-Montefiore a, Corrie A.M. Marijnen b, On behalf of the STAR-TREC collaborative group

RADIOTERAPIA PALIATIVA

Carla Sánchez Cortés, Javier Valencia Julve.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

Dados los avances en el tratamiento de los pacientes oncológicos que se están aplicando en los últimos años, y el consiguiente incremento de la supervivencia de estos pacientes, cada vez son más los subsidiarios de recibir tratamiento radioterápico sobre lesiones metastásicas. Se considera que el 30-40% de los pacientes tratados, en nuestro medio, en un Servicio de Oncología Radioterápica son con intención paliativa. Estos pacientes constituyen un grupo heterogéneo con diferentes histologías, extensión de la enfermedad, expectativa de vida y estado general. La radioterapia con intención paliativa constituye un tratamiento de primer orden para ellos, con el objetivo de aliviar síntomas para intentar mejorar su calidad de vida, ya sea en solitario o asociada a otros tratamientos, médicos, quirúrgicos o intervencionistas.

La tendencia a los esquemas más hipofraccionados ha ganado terreno debido a la pandemia por COVID-19, no sólo por el riesgo de que nuestros pacientes adquiriesen la enfermedad o la transmitan a otros pacientes que asistan a nuestros Servicios, sino también por la necesaria optimización de nuestros recursos hospitalarios.

Mención aparte requieren aquellos pacientes oncológicos que durante su evolución o como primera manifestación de su enfermedad presentan una complicación aguda que precisan de nuestra actuación preferente. Son las tres “urgencias” que se pueden presentar en un Servicio de Oncología Radioterápica: el sangrado, la compresión medular y el Síndrome de vena cava superior.

METÁSTASIS ÓSEAS

La enfermedad metastásica ósea es la causa más frecuente de dolor (70%) y otros síntomas significativos con el consecuente deterioro de calidad de vida de nuestros pacientes. Según la OMS, entre un 30 y un 50% de los pacientes con cáncer experimentan dolor, siendo una de las principales causas de hospitalización. Según diferentes estudios, entre un 56 y un 82.3% de los pacientes no reciben el tratamiento adecuado.

Etiología y clínica

El tumor primario en la mayoría de casos suele ser mama, próstata y pulmón. La localización más frecuente es el esqueleto axial, especialmente la columna lumbar seguido de la pelvis, costillas y fémur. El síntoma más común es el dolor generalmente intenso (EVA 8-10 hasta en un 30% de los pacientes), lentamente progresivo e insidioso, con irradiación a áreas próximas, que empeora con el movimiento y de predominio nocturno. Entre un 10 y un 20 % de los pacientes sufrirá fracturas patológicas, con mayor probabilidad en los huesos largos.

Diagnóstico

La evaluación inicial del dolor es fundamental para determinar las pruebas de imagen a solicitar para alcanzar el diagnóstico de metástasis óseas, siendo de elección la radiografía simple y la gammagrafía ósea. El TAC o la RMN permiten valorar con mayor exactitud la extensión de la lesión y la posible afectación de estructuras vecinas.

Tratamiento

Simultáneamente al tratamiento farmacológico (controlar el síntoma) que suelen ser opioides, debemos plantearnos el tratamiento del origen del dolor (controlar la carga tumoral de la metástasis). En cualquier caso, la irradiación de las lesiones óseas aparece como un tratamiento de primera línea, mejorando la sintomatología del paciente en un corto espacio de tiempo, con una tasa de respuestas parciales del 60-90%, y una tasa de respuestas completas del 30-40%, con total alivio del dolor a la vez que disminuimos la carga tumoral del paciente.

En el trabajo de Van der Velden et al¹, se evalúa la eficacia del tratamiento radioterápico en 500 pacientes (432 evaluables) a las 2 y a las 12 semanas tras la irradiación de metástasis óseas no complicadas con dos esquemas de tratamiento, 30 Gy en 10 fracciones o una sesión única de 8 Gy, teniendo en cuenta también la necesidad del uso de opiodes. Del total de pacientes, un 61% mostró respuesta, con mayor proporción en los que recibieron un ciclo largo de radioterapia que los que recibieron una sesión única (72 vs 55%, $p=0.001$). El tiempo medio hasta la respuesta fue de 4 semanas. La mediana de supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes respondedores (13 vs. 5 meses, $p=0.001$). La tasa de reirradiación fue de un 24%, sin diferencias entre ambos grupos (30 Gy vs. 8Gy), aunque si fue más tardía la del grupo que recibió 30 Gy (17 semanas vs. 81 semanas, $p=0.000$).

El primer gran estudio diseñado para investigar diferentes fraccionamientos en el tratamiento de metástasis óseas fue llevado a cabo por la RTOG entre 1974 y 1980 sobre 1016 pacientes metastásicos. En global, un 89% obtuvieron algún beneficio en el control del dolor, con un 54% alcanzando respuesta completa, sin diferencias entre los grupos en términos de grado o duración del control del dolor, si bien se observó que los pacientes con cánceres primarios de próstata o mama tenían tasas de respuesta superiores, y que, independientemente del fraccionamiento o la dosis, la respuesta se iniciaba en las primeras cuatro semanas, pero la respuesta máxima se objetivaba más allá de las 4 semanas.

Tampoco el estudio del grupo británico mostró diferencias entre la administración de una única fracción de 8 Gy vs. 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10, excepto en la tasa de reirradiación, que fue el doble en el grupo de pacientes tratados con 8 Gy.

La dosis y el fraccionamiento fue nuevamente investigado por el RTOG 9714² en pacientes con metástasis óseas por tumores de próstata o mama, randomizados a una sesión de 8 Gy frente a 30 Gy en 10 fracciones. La respuesta del dolor a 3 meses fue equivalente en ambos grupos, aunque con mayor grado de toxicidad en el grupo de 30 Gy y mayor tasa de reirradiación en el grupo de 8 Gy (18% vs. 9%).

Toda la evidencia científica, incluyendo dos revisiones sistemáticas, soporta la igualdad de la eficacia para el control del dolor en metástasis no complicadas, de la irradiación con una única sesión de 8 Gy frente a fraccionamientos prolongados,

especialmente en tumores de próstata y mama, y en pacientes con una expectativa de vida inferior a 3 meses. La única diferencia que se ha objetivado es la necesidad de reirradiación, siendo mayor tras la sesión única.

Como consecuencia del tratamiento, puede ocurrir un aumento autolimitado del dolor, que puede requerir un reajuste de la analgesia, descrito como el fenómeno de empeoramiento paradójico transitorio del dolor (pain flare) en la localización metastásica irradiada, en un porcentaje de pacientes que oscila entre el 2 y el 44%. Está descrito que generalmente ocurre desde el tratamiento hasta los 10 primeros días después, aunque puede ocurrir incluso 3 semanas después de finalizar tratamiento. En pacientes con dolor persistente o recurrente tras 1 mes después de finalizar la RTE, se debe contemplar la posibilidad de la reirradiación, bien con RTE o con SBRT.

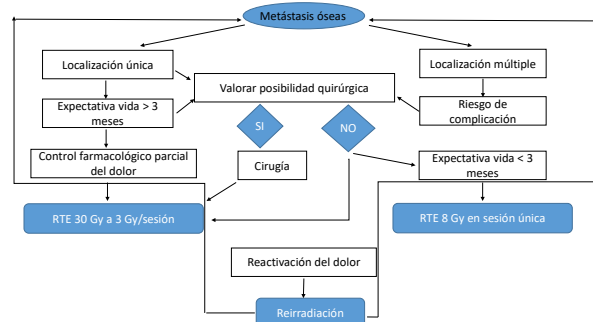


Figura 1. Algoritmo manejo de metástasis óseas.

FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL VS SBRT CON INTENCIÓN ANTIÁLGICA EN METÁSTASIS ÓSEAS

En los últimos años, el avance en las pruebas de imagen ha conducido a un cambio de paradigma del manejo del paciente oligometastásico, con un número de metástasis limitado, entre 1-5 y que se considera un estadio intermedio entre la enfermedad localizada y la ampliamente diseminada.

La SBRT permite aumentar la DBE y con ello el control local, teniendo especial interés en tumores menos radiosensibles, por lo que podría impactar también en la SLP y en la SG de estos pacientes. Por lo que es una herramienta útil en el contexto de un manejo radical de la enfermedad oligometastásica.

Un 60% de los pacientes oligometastásicos tendrán dolor. En términos de respuesta analgésica, que es el tema que nos compete, existe evidencia basada en ensayos fase III en metástasis vertebrales, no siendo así para no vertebrales, aunque los resultados obtenidos en estas últimas también resultan prometedores⁴. Un estudio canadiense publicado recientemente³ compara SBRT 24 Gy/2fx vs 20 Gy/5 fx, objetivando mejor control del dolor con SBRT a los 6 meses (CR 32 vs 16% p.0036). En cuanto a efectos secundarios, en metástasis no vertebrales, el porcentaje de fractura se sitúa en torno al 1-6%, frente al 3-6% del fraccionamiento convencional⁴. En metástasis vertebrales, la mielopatía se sitúa en torno 0-3% y la tasa de compresión por fractura vertebral 1-39%, siendo mayor en pacientes que presentan factores de riesgo como: lesiones líticas extensas, elementos de inestabilidad de columna, dosis por fracción elevada (≥ 20 Gy/fx). Por lo que la

SBRT ofrece buen perfil de toxicidad, sin diferencias en relación a esquemas convencionales.

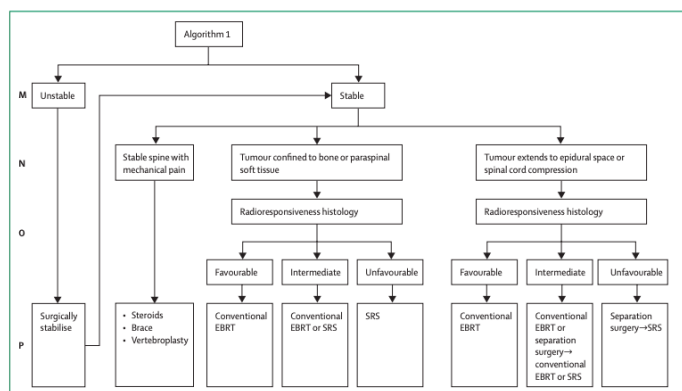


Figure 3: MNOP algorithm for spinal metastasis management
MNOP=mechanical, neurological, oncological, preferred treatment. EBRT=external-beam radiotherapy. SRS=stereotactic radiosurgery.

Figura 2. Algoritmo manejo de metástasis espinales.

A día de hoy no existe un esquema de fraccionamiento óptimo, pero algunos de los más mencionados en la literatura son 24 Gy en 2 fx en metástasis vertebrales³ y 30-50 Gy en 5 fracciones en no vertebrales⁴.

Por lo tanto, la SBRT ósea se trata de un tratamiento coste-eficaz y debe considerarse en pacientes oligometastásicos en contexto de un manejo radical pudiendo mejorar la SG y la SLP. Pero tiene la desventaja de ser una técnica compleja, más costosa y menos práctica en el contexto de un dolor no controlado, por lo que la adecuada selección de los pacientes resulta imprescindible.

METÁSTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más frecuentes (aparecen en el 20-40% de los pacientes oncológicos). El origen más frecuente son los de pulmón, mama y melanoma. Se producen por diseminación hematógena y su localización habitual es el parénquima cerebral. La clínica neurológica que presentan consiste en cefalea, déficits motores, convulsiones y disfunción cognitiva, secundaria al crecimiento tumoral y al edema cerebral que lo acompaña.

La técnica de elección en su diagnóstico es la resonancia magnética (RM) con contraste. En más del 50% de los casos hay múltiples lesiones.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) realizó una escala pronóstica de las metástasis cerebrales (RPA) que clasifica a los pacientes en función del índice Karnofsky (KPS), la edad y el control de la enfermedad primaria. Los pacientes con un KPS <70, o la clase III, tenían una supervivencia media de 2,3 meses mientras que los pacientes más favorables, o clase I, con un KPS de 70 o más, enfermedad primaria controlada y edad inferior a 65 años, tenían una mediana de supervivencia de 7,3 meses.

La escala GPA (Evaluación Pronóstica Graduada), desarrollada posteriormente, también incluye variables como el número de metástasis craneales y la presencia de metástasis extracraneales. Los pacientes con GPA score de 4 son los de mejor pronóstico.

El tratamiento de elección de las metástasis cerebrales múltiples es la radioterapia holocraneal. Los fraccionamientos más empleados son 30Gy/10 fx y 20 Gy/5 fx. 70-90% experimentan mejoría clínica y la media de supervivencia es de 3 a 5 meses⁵.

Uno de los principales efectos secundarios de la radioterapia holocraneal es el deterioro neurológico. La radioterapia holocraneal con protección de hipocampo (RTOG 0933) ha demostrado mejorar la preservación de la memoria.

En caso de pacientes con un número limitado de metástasis, hasta 3-5 en la mayoría de estudios y teniendo en cuenta otros factores como el volumen tumoral total, el estado de la enfermedad primaria, la presencia o no de metástasis viscerales...debemos considerar la radiocirugía como opción de tratamiento radical, consiguiendo un excelente control local y disminuyendo el riesgo de disfunción cognitiva.

URGENCIAS EN RADIOTERAPIA

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

La Vena Cava Superior (VCS) es un vaso sanguíneo que resulta de la unión de los troncos braquiocefálicos y es la responsable de conducir la sangre de la cabeza, los brazos y la parte superior del tronco hasta el corazón, a través de la aurícula derecha, suponiendo un tercio del retorno venoso.

El SVCS es el conjunto de signos y síntomas clínicos resultantes del bloqueo parcial o completo del flujo sanguíneo a través de la VCS, que puede ser debido a una compresión extrínseca o intrínseca como la presencia de un tumor intraluminal o trombosis de la misma. Ocupa el segundo lugar en urgencias oncológicas que precisa tratamiento con radioterapia urgente⁶.

Etiología

La etiología neoplásica es la causa más común, representando más del 90% de los casos, especialmente el carcinoma de pulmón que supone el 80% de los casos. La histología más frecuente es el cáncer microcítico, con una prevalencia del 10% de pacientes, debido a su rápido crecimiento y la tendencia a afectar a nivel mediastínico. En orden de frecuencia le sigue el linfoma no Hodgkin (LNH), el carcinoma epidermoide de pulmón, el adenocarcinoma de pulmón, y el carcinoma de pulmón de células grandes. Otras posibles causas son tumores metastásicos con afectación mediastínica, como el carcinoma de mama o de testículo, que representa alrededor del 5%.

En ocasiones, el SVCS puede ser debido a causas benignas, como la trombosis intracava, especialmente las asociadas a catéteres intravasculares y marcapasos.

La gravedad del cuadro depende de la velocidad de instauración de la obstrucción y del nivel al que se produce. Si se produce de forma crónica puede crearse circulación colateral que minimiza las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, a mayor velocidad de instauración, mayor gravedad de síntomas. Así mismo, el nivel al que tiene lugar la obstrucción también es importante, si está por debajo de la ácigos, ésta no se puede compensar y la circulación colateral debe ir a la vena cava inferior, apareciendo venas dilatadas en el abdomen.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa principalmente en los antecedentes personales y hallazgos clínicos del paciente. El síntoma más frecuente es la disnea que aparece hasta en dos tercios de los pacientes. En cambio, el más característico es el edema en esclavina, que comprende la región facial, cervical y braquial. Otros síntomas acompañantes son ortopnea, dolor torácico, circulación colateral a nivel cervical, torácico y abdominal superior, tos y cianosis. Estos signos empeoran al elevar los brazos por encima de la cabeza, lo que se conoce como signo de Boterman.

Aunque el diagnóstico del SVCS es clínico, es preciso confirmación por prueba de imagen. La primera prueba diagnóstica que hay que llevar a cabo ante su sospecha es una radiografía de tórax, siendo el hallazgo radiológico más típico un ensanchamiento mediastínico, asociado o no a una masa hiliar o pulmonar, derrame pleural o adenopatías supraclaviculares. La venografía es aceptada como gold estándar para visualizar y diagnosticar una obstrucción venosa. El TAC con contraste es hoy en día el estudio de elección y el más usado, porque además de confirmar el diagnóstico e incluso esclarecer su causa, permite valorar el nivel y la gravedad de la obstrucción. La presencia de vasos colaterales es un referente importante en el diagnóstico del SVCS, con sensibilidad y especificidad del 96% y 92%, respectivamente.

Aunque en el pasado el SVCS se consideraba una emergencia médica potencialmente mortal y la RT inmediata, sin considerar el diagnóstico histológico, era el tratamiento de elección, en la actualidad, existen suficientes evidencias que sugieren que es una urgencia médica y es necesario un diagnóstico histológico antes del tratamiento⁶, salvo que nos encontremos ante una situación de riesgo vital, ya que la realización de determinados tratamientos de urgencia podría alterar el tratamiento definitivo posterior de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento consiste en el alivio de los síntomas y en el tratamiento de la causa subyacente. El pilar del tratamiento sintomático incluye elevación del cabecero de la cama a 45° y oxigenoterapia para disminuir el gasto cardiaco, así como la pauta de corticoides, optándose por dexametasona 4 mg/8h iv, y diuréticos parenterales (generalmente furosemida 40 mg/24h). Para el tratamiento de la causa puede emplearse radioterapia, quimioterapia, terapia endovascular o cualquier combinación de estos tratamientos, no existiendo estudios aleatorizados que comparen estas técnicas en relación al alivio de síntomas. En caso de emergencia vital, la colocación de una prótesis vasculares (stents) produce mejoría sintomatológica entre las 0-72h posteriores, con elevada tasa de respuestas, en comparación con la RT y QT cuya mejoría se evidencia entre 3-9 días tras finalizar el tratamiento.

En el caso de tumores quimiosensibles, como el carcinoma microcítico de pulmón o los linfomas, es fundamental la instauración rápida de tratamiento con quimioterapia. La tasa de respuestas completas o parciales alcanza el 80% en el carcinoma microcítico de pulmón, aunque se asocia con muy mal pronóstico a largo plazo.

La radioterapia es un tratamiento eficaz en todos los casos de SVCS de causa oncológica que no hayan recibido tratamiento con radioterapia previa. Se suelen emplear esquemas de tratamiento hipofraccionados, con dosis de 30 Gy en 10 fracciones, aunque según el caso, sobre todo dependiendo de la histología y el estado funcional del paciente, se pueden hacer esquemas normofraccionados

hasta dosis de 45-50 Gy, los cuales se han relacionado con respuestas más mantenidas en el tiempo. En general, en el cáncer de pulmón se aconsejan fracciones diarias de 2-3 Gy, no habiendo observado diferencias significativas en la respuesta con dosis superiores a 3 Gy. En cambio, en linfomas se aconsejan dosis inferiores, de 1,8-2 Gy/fracción⁶.

Es un tratamiento que presenta muy buenos resultados, lográndose un alivio de los síntomas en el 70% de pacientes cuyo tumor primario es de origen pulmonar y en más del 95% de pacientes con linfoma. La respuesta clínica precede en la mayoría de casos a la respuesta radiológica.

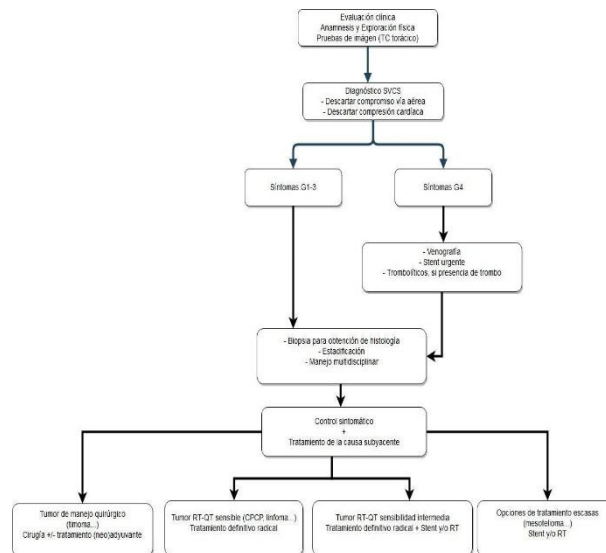


Figura 3. Algoritmo manejo de SVCS.

HEMORRAGIA

Se estima que el 6-10% de los pacientes con cáncer avanzado, tienen episodios de sangrado clínicamente significativo. El sangrado tumoral puede aparecer en cualquier localización, sin embargo la mayoría de las publicaciones se centran en el sangrado ginecológico, gastrointestinal y de vías aéreas.

Etiología

La hemorragia puede ser debida a una causa anatómica local, como el daño vascular producido por la invasión tumoral, o ser consecuencia de un proceso sistémico, como la infiltración de la médula ósea, alteración de las plaquetas y/o coagulación. Puede estar también relacionada con los tratamientos, especial atención merecen fármacos como Bevacizumab, AINES ó anticoagulantes, de uso frecuente en pacientes oncológicos.

Clínica

El sangrado en pacientes oncológicos, puede manifestarse desde sangrado crónico oculto, a hemorragia macroscópica que puede comprometer la vida del paciente. Puede aparecer como primera manifestación de la enfermedad, o a lo largo de su evolución, teniendo además un impacto negativo notable en la calidad de vida del paciente y su familia, y siendo motivo de hospitalizaciones prolongadas.

Tratamiento

El tratamiento del paciente oncológico con sangrado, debe ser individualizado, y depende de diversos factores, como situación de riesgo vital para el paciente, la posibilidad de control de la causa del sangrado, la situación clínica actual, el pronóstico vital del paciente, la existencia de episodios previos y su respuesta al tratamiento recibido, además de sus valores y preferencias.

El efecto hemostático de la radioterapia, habitualmente es visible con pocas sesiones de tratamiento, y suele ser explicado por el incremento en adhesión de las plaquetas al endotelio vascular⁴. El efecto a largo plazo, sin embargo, parece ser consecuencia de la fibrosis vascular, normalmente asociada a la regresión tumoral.

Aunque el tratamiento RT ha sido utilizado durante décadas como tratamiento no invasivo en paciente oncológicos con sangrado, hay poca literatura específica de la RT hemostática. La mayoría de los estudios son revisiones retrospectivas que describen la eficacia de la RT en sangrados en distintas localizaciones.

Por lo tanto, la dosis y fraccionamiento óptimos, al igual que en los escenarios anteriores, son controvertidos. No parece que ninguno de estos esquemas sea superior a los demás, por lo que hay que adaptarse a las circunstancias de cada paciente. Los esquemas empleados con radioterapia externa con intención hemostática son esquemas hipofraccionados, siendo los más frecuentes el de 8 o 10 Gy en dosis única, 15 Gy en 3 fracciones de 5 Gy, 20 Gy en 5 fracciones de 4 Gy y 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy. Generalmente los esquemas más hipofraccionados se emplean en pacientes con una esperanza de vida muy corta y pacientes muy ancianos o con dificultad para la movilización, ya que este tipo de fraccionamientos presentan similares resultados en control sintomático y toxicidad, pero resultan más cómodos para el paciente y tienen mejor cumplimentación, habiendo diferencias en algunas series en interrupción de tratamiento en pacientes > 5 fracciones.

La respuesta a la radioterapia suele ser muy buena, con tasas de mejoría descritas de alrededor del 70%. La respuesta depende del tipo de tumor:

- En tumores pulmonares se ha descrito una respuesta de hasta un 80%. En el caso del carcinoma no microcítico de pulmón, la hemoptisis es el síntoma que mejor responde al tratamiento con radioterapia.
- En el caso de tumores rectales, se ha descrito un control de la rectorragia de hasta un 85%, siendo este el síntoma más frecuentemente tratado en los casos de recidivas.
- En tumores ginecológicos y urológicos con clínica de metrorragia y hematuria, se ha descrito hasta un 65% de respuestas tras tratamiento con radioterapia con intención hemostática.

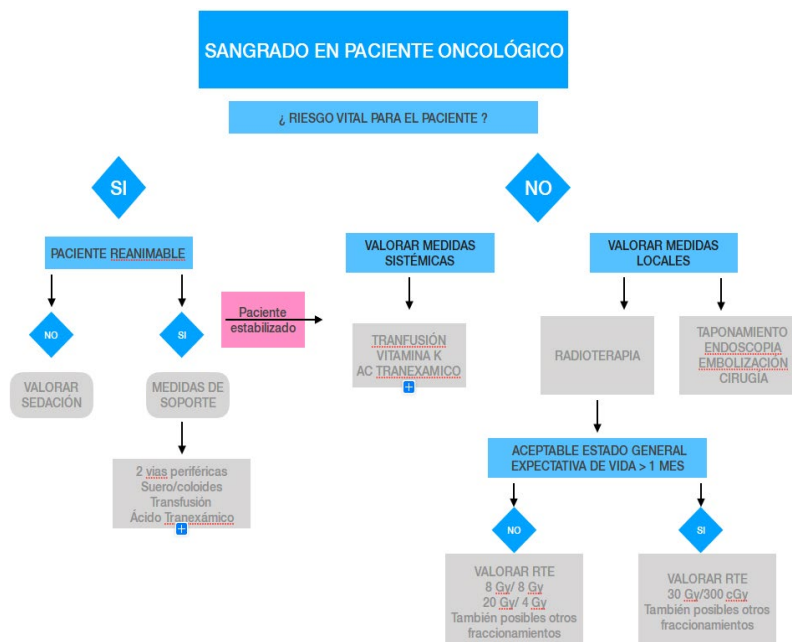


Figura 4. Algoritmo manejo de sangrado en paciente oncológico.

COMPRESIÓN MEDULAR NEOPLÁSICA

La compresión medular oncológica (CM) se trata de una emergencia médica ya que el retraso en el inicio del tratamiento puede dar lugar a la instauración de una parálisis irreversible o a una pérdida del control de esfínteres y por lo tanto la detección y diagnóstico precoces son claves en el manejo de esta urgencia oncológica.

Es la segunda complicación neurológica más frecuente en el paciente oncológico tras la metástasis cerebral, aparece en el 5% de los pacientes con cáncer en situación avanzada y es más frecuente en el cáncer de mama, pulmón y próstata, representando estos tres tumores más de la mitad de los casos.

Aunque la CM ocurre mayormente en pacientes con patología oncológica ya diagnosticada, es la forma de presentación inicial hasta en un 20% de los pacientes, especialmente en cáncer de pulmón, cáncer de origen desconocido, mieloma y linfoma no Hodgkin.

La causa más frecuente de compresión es el colapso vertebral debido a una metástasis ósea, que está presente en hasta el 75% de los casos vertebrales (osteolíticas 70%, osteoblásticas 8% y mixtas 22%). Más de la mitad de las CM se desarrollan en la columna torácica (60%) seguidas por la columna lumbosacra (30%) y la columna cervical (10%), aunque entre un 10-38% de los pacientes tendrá más de un nivel afecto.

El dolor es generalmente el primer síntoma de CM y está presente en un 80 -95% de los pacientes al momento del diagnóstico. Este dolor puede preceder al déficit neurológico en unas 7 semanas. La claudicación es el segundo síntoma más frecuente (61-89%) y generalmente aparece de forma gradual y de predominio en musculatura proximal, aunque progresivamente se afectará también la musculatura distal, lo que comprometerá la deambulación. Las alteraciones de la sensibilidad se presentan en un 46-80% de los pacientes y se producen de forma más tardía. Incluyen síntomas como parestesias e hipoestesias, incontinencia de esfínteres y ataxia.

Una buena historia clínica nos ayudará a enfocar el cuadro clínico así como a orientar el nivel de la afectación, aunque la confirmación del diagnóstico se basa en pruebas de imagen, siendo la RMN el método diagnóstico “gold standard”, con una especificidad mayor al 90% y una sensibilidad del 95%. Debe realizarse de manera inmediata y dentro de las primeras 24 horas desde la sospecha de compresión. Las secuencias empleadas son T1 y T2. En T1 el tumor es hipointenso en relación con la médula espinal normal. En cambio en T2 el tumor mostrará una señal hiperintensa. Se recomienda realizar RMN de toda la columna vertebral porque aproximadamente en un tercio de los pacientes con CM se puede encontrar enfermedad en otras localizaciones óseas, lo que afecta de manera significativa tanto al tratamiento como al pronóstico y porque la localización clínica es imprecisa para los niveles medulares y la lesión compresiva puede estar varios niveles más alta que lo que la exploración sensorial nos sugiere.

Manejo sintomático

Glucocorticoides: Se considera el tratamiento estándar de la CM sintomática previo al tratamiento definitivo para el control del dolor. Se recomienda una dosis inicial de 10-16 mg de dexametasona IV, manteniendo 4-8 mg IV/6 h las siguientes 48 h y pasándolo finalmente a vía oral, hasta suspenderlo con una pauta descendente. No se ha demostrado que dosis más altas tengan efectos superiores en pacientes con paraparesia o paraplejia pero sí mayor toxicidad.

Tratamiento definitivo

Una vez determinada la radiosensibilidad del tumor primario y el grado de CM es necesario evaluar la estabilidad de la columna (SINS SCORE), el compromiso epidural (BILSKY SCORE) y el número de lesiones contiguas para decidir la modalidad de tratamiento definitivo.

Según la puntuación alcanzada en la escala de inestabilidad espinal SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) se clasifica a las CM oncológicas de la siguiente manera:

- score 0-6: estabilidad.
- score 7-12: potencialmente inestable.
- score 13-18: inestable.

Los scores de 7 a 18 requieren de una valoración quirúrgica para determinar el grado de inestabilidad previo a cualquier procedimiento de radioterapia.

Existe una escala (Bilsky) que nos permitirá clasificar las compresiones, así como la elección de la técnica terapéutica.

- Grado 0: Sólo afecta a hueso.
- Grado 1a: Afectación del espacio epidural sin deformación del saco tecal.
- Grado 1b: Deformación del saco tecal sin desplazar la médula espinal.
- Grado 1c: Deformación del saco tecal, desplazando la médula espinal, pero sin compresión medular.
- Grado 2: Compresión medular con visualización de líquido cefalorraquídeo en el canal medular.
- Grado 3: Compresión medular sin visualización de líquido cefalorraquídeo en el canal medular.

Esta graduación nos permite clasificar las compresiones en dos niveles que influyen en la urgencia terapéutica, la selección de pacientes para cirugía descompresiva y la elección de la técnica de radioterapia.

- Bajo grado: imagen radiológica grado 1.
- Alto grado: imagen radiológica grados 2 y 3.

En la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica conocida no es necesaria la biopsia para confirmación histológica para iniciar el plan de tratamiento, basta con la sospecha por imagen radiológica.

Tabla 1. Propuesta de selección de tratamientos para compresión medular.

<u>Cirugía</u>	<u>SBRT</u>	<u>RTE</u>
• Inestabilidad biomecánica • Compresión medular • Afectación neurológica aguda-progresiva • Diagnóstico incierto, necesidad de histología • KPS>70% • Esperanza de vida >3 meses	• Estabilidad biomecánica • Mínimo daño neurológico • Diagnóstico cierto, no necesidad de histología • Menos de 2 niveles vertebrales • KPS>70% • Esperanza de vida >3 meses • Poco volumen tumoral (<5cm) • Dolor severo • Reirradiación	• Más de 2 niveles vertebrales • Déficit neurológico estable • Diagnóstico cierto, no necesidad de histología • KPS<70% • Esperanza de vida <3 meses

Radioterapia externa: Debe considerarse el tratamiento inicial para pacientes con la deambulación conservada y estabilidad de la columna vertebral y para aquellos que no cumplen los criterios para cirugía descompresiva.

La dosis y esquema óptimos de radioterapia externa para el tratamiento de la CM sigue en debate. La radioterapia de ciclo corto (una o dos fracciones) se podría considerar para pacientes con CM con una esperanza de vida menor a 3-6 meses especialmente si mantienen la capacidad de deambulación y tienen tumores radiosensibles⁷.

Las revisiones sistemáticas indican que los pacientes que no mantienen la capacidad de deambulación tienen tan sólo un 16% de probabilidad de recuperar la deambulación con una sesión única de radioterapia y un 29% con un ciclo corto. Dado que los ciclos cortos de radioterapia (8-16 Gy en 1-2 fracciones) pueden estar asociados con un mayor riesgo de recaída local que los ciclos largos (30 Gy/10 fracciones), los fraccionamientos largos deberían considerarse en aquellos pacientes con mejor pronóstico⁷.

SBRT: El marco de decisión utilizado en el Memorial Sloan-Kettering, denominado marco neurológico, oncológico, mecánico y sistémico (NOMS), recomienda la cirugía de descompresión seguida de SBRT como tratamiento de primera línea para la CM de alto grado⁸.

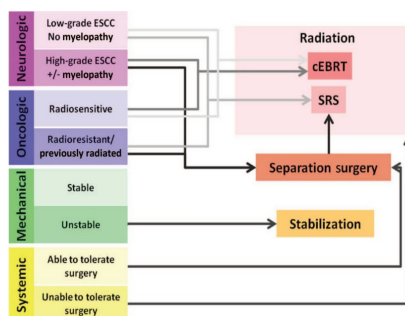


Figure 6. Schematic depiction of the neurologic, oncologic, mechanical, and systemic (NOMS) decision framework. Abbreviations: cEBRT, conventional external beam radiation; SRS, stereotactic radiosurgery.

Figura 5. Marco de decisión NOMS.

Sin embargo, en base a la evidencia clínica, el tratamiento estándar para la CM es la cirugía de descompresión seguida de RTE de 30 Gy en 10 fracciones.

En el futuro, debería realizarse un ensayo clínico que compare la RTE y la SBRT después de la cirugía de descompresión.

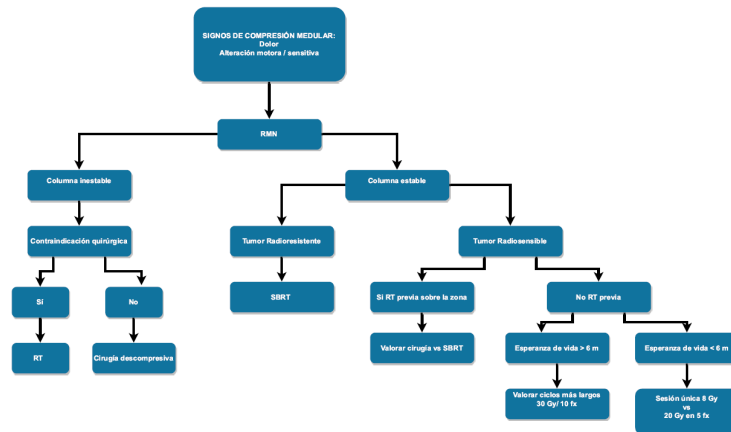


Figura 6. Manejo de CM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van der Velden JM, van der Linden YM, Versteeg AL et al. Evaluation of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases: a prospective cohort study. *J Radiat Oncol* 2018; 7:325-333
2. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW et al. Randomized trial of short versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:798-804
3. Sahgal A, et al. CCTG SC.24/TROG 17.06: A Randomized Phase II/III Study Comparing 24Gy in 2 Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Fractions Versus 20Gy in 5 Conventional Palliative Radiotherapy (CRT) Fractions for Patients with Painful Spinal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Dec 1;108(5):1397-1398.
4. Nguyen TK, Sahgal A, Dagan R, Eppinga W, Guckenberger M, Kim JH, Lo SS, Redmond KJ, Siva S, Stish BJ, Tseng CL. Stereotactic Body Radiation Therapy for Nonspine Bone Metastases: International Practice Patterns to Guide Treatment Planning. *Pract Radiat Oncol*. 2020 Nov-Dec;10(6):e452-e460.
5. Tsao MN, Xu W, Wong RK, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, Rakovitch E, Chow E. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 25;1(1):CD003869.
6. Klein-Weigel PF, Elitok S, Ruttloff A, Reinhold S, Nielitz J, Steindl J, Hillner B, Rehmenklau-Bremer L, Wrase C, Fuchs H, Herold T, Beyer L. Superior vena cava syndrome. *Vasa*. 2020 Oct;49(6):437-448.
7. Donovan, E. K., Sienna, J., Mitera, G., Kumar-Tyagi, N., Parpia, S., & Swaminath, A. (2019). Single versus multifraction radiotherapy for spinal cord compression: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*, 134, 55–66. doi:10.1016/j.radonc.2019.01.019.
8. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, Bilsky MH. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist*. 2013 Jun;18(6):744-51.

Guías de contorno de SBRT recomendadas:

- Metástasis espinales: Cox BW et al. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e597-605.
- Metástasis sacras: Dunne EM et al. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother Oncol*. 2020 Apr;145:21-29.

TUMORES PEDIÁTRICOS

Gomis Sellés, Elías; Delgado León, Blas David

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

INTRODUCCIÓN

Los tumores pediátricos son patologías poco frecuentes, con una incidencia acumulada de 1100 nuevos casos/año en España. La leucemia comprende la mayor parte de los diagnósticos (26%), seguida de tumores del SNC (21,3%) y linfomas (13,5%).

El desarrollo de grupos de trabajo multicéntricos y de la medicina de precisión ha permitido aumentar la supervivencia, sin embargo, el cáncer representa la primera causa de muerte por enfermedad en niños mayores de un año y adolescentes (figura 1).

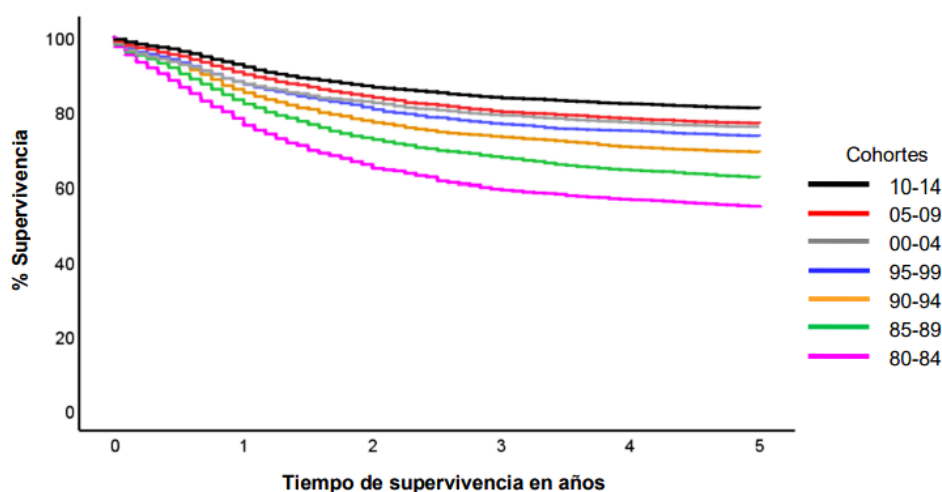


Figura 1. RETI-SEHOP. Todos los tumores. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2014.

PARTICULARIDADES DE LA RADIOTERAPIA EN PEDIATRIA

Es fundamental entender que un niño no es un adulto pequeño, y, por tanto, precisará de un entorno y un seguimiento completamente adaptado. Por tanto, será imprescindible el trabajo en equipo de médicos, padres y técnicos para conseguir que el paciente pierda el miedo tanto al hospital como al hecho de quedarse solo en la sala durante los minutos que dura la irradiación. Se debe de adaptar el entorno para hacerlo confortable utilizando elementos que sean familiares al paciente y material audiovisual que le permitan estar distraído.

En pacientes menores de 3 años, suele preferirse la sedación (habitualmente con sevoflurano) para cada sesión de tratamiento, para ello se debe de contar con toma de oxígeno en la sala de tratamiento y con anestesista.

La relajación y el confort no son solo beneficiosos para la tranquilidad del paciente, sino que también es fundamental para lograr un tratamiento de precisión. El llanto,

por ejemplo, provoca que se acumule gran cantidad de aire dentro del estómago lo que puede provocar que se desplacen nuestros volúmenes de tratamiento.

Finalmente, es importante destacar que la radioterapia en la infancia se ha relacionado con efectos crónicos y segundas neoplasias en largos supervivientes, siendo esta la causa más común de fallecimiento a los 20 años del seguimiento. Por tanto, deben optimizarse los tratamientos para evitar complicaciones a largo plazo.

Indicaciones

Meduloblastoma

El meduloblastoma es la patología maligna más común del SNC en pediatría. El tratamiento dependerá del riesgo de la enfermedad y comprende cirugía, radioterapia y quimioterapia, en este orden.

	Irradiación craneoespinal	Fosa posterior
Riesgo estándar (cumple al menos 2) - ≥ 3 años - M0 - $\leq 1,5\text{cm}^2$ resto postquirúrgico - No anaplásico	23,4Gy/13 fracciones con vincristina semanal concomitante	Lecho tumoral + margen hasta 54-55,8Gy (cambio reciente tras la publicación del ensayo clínico ACNS0331)
Alto riesgo (cumple 1) * - M1 - $> 1,5\text{cm}^2$ resto postquirúrgico - Anaplásico	36Gy/20 fracciones con vincristina semanal concomitante	Toda la fosa posterior hasta 54-55,8Gy
*Niños <3 años se consideran de alto riesgo. Se realiza un enfoque adaptado con cirugía, quimioterapia y cirugía "second look", retrasando la radioterapia.		

Gliomas de bajo grado

El 70% de los gliomas de bajo grado son astrocitomas. Se relacionan con alteraciones en BRAF, MAPK y patologías como la neurofibromatosis tipo 1. Se clasifican en dos grados: grado I (habitualmente en vías ópticas y cerebelo), grado II (difuso).

La radioterapia tiene su papel en pacientes mayores de 8 años con cirugía incompleta que continúan sintomáticos o progresan. Se administran 50-54Gy (1,8Gy/fx) utilizando como GTV el tumor visible/lecho quirúrgico en la imagen fusionado TC-RM. Para el CTV se añade un margen de 5-10mm y de 2-3mm para el PTV.

Glioma de alto grado

Representan el 7% de los tumores del SNC. El tratamiento comprende cirugía, radioterapia y quimioterapia en todos los casos.

Se administran 54-59,4Gy (1,8Gy/fx). El GTV lo forma el tumor residual (hiperintenso en T1), el lecho quirúrgico (hiperintenso en T2 y FLAIR) y la extensión tumoral previa. Para el CTV se añade un margen de 2cm y de 3-5mm para el PTV.

Aunque por protocolo no se administra concomitancia, hay diferentes ensayos que proponen el uso de fármacos como temozolomida, bevacizumab o olaparib.

Tumor difuso de tronco (DIPG)

Esta lesión comprende el 80% de los tumores del tronco. La radioterapia es el único tratamiento radical, que ha demostrado cambiar el curso de la enfermedad. Sin embargo, la supervivencia sigue siendo pobre (SG a los 3 años del 4%).

Se emplea un fraccionamiento de 54Gy a 1,8Gy/fx a la lesión tumoral (GTV, intenso en T2), añadiendo 0,5-1cm para el CTV y 3-5mm para el PTV. En caso de progresión, la reirradiación hasta 20Gy ha demostrado un control de síntomas con mínima toxicidad.

También pueden valorarse terapias moleculares como bevacizumab o ONC201 dentro de ensayo clínico o como uso expandido.

Ependimoma

El 90% de los ependimomas son intracraneal, y de estos, el 60% se encuentran en la fosa posterior. El tratamiento consta de:

- Cirugía. Conseguir la mayor resección posible con restos de <5mm.
- Quimioterapia. Su uso no está estandarizado, podría emplearse para demorar la radioterapia en pacientes < 3 años con cirugía subóptima.
- Radioterapia. Indicada en todos los casos tras la cirugía. En el ependimoma mixopapilar espinal con cirugía completa puede valorarse la observación. Dosis: 54Gy (lecho), 59.5Gy (resto tumoral) en ambos casos a ritmo de 1,8Gy/fx. La irradiación del neuroeje se realizará solo si hay diseminación leptomeningea.

El GTV lo constituye el lecho tumoral +- resto (valorable en RM T2). El CTV se obtiene con el GTV + 5mm y el PTV añadiendo 3mm.

Craneofaringioma

Se trata de una patología benigna muy rara (<4% de tumores del SNC en niños). El tratamiento consiste en cirugía + radioterapia al lecho quirúrgico. El esquema empleado es de 54Gy a 1,8Gy/fx, siendo el GTV el lecho y añadiendo 1cm para el CTV. También puede valorarse el uso de fármacos como el IFNa o la bleomicina.

La cirugía subóptima más radioterapia consigue resultados similares al a cirugía completa.

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing es el segundo tumor primario de hueso en niños. El 50% se dan en extremidades (mayormente diáfisis) y el otro 50% a nivel de tronco. Debido a la agresividad y rápida replicación tumoral, el tratamiento es multimodal y prolongado.

Esquema general de tratamiento	
Inducción (semana 1)	VDC+IE x6c
Control local (semana 13)	Cirugía/RT o ambas
Consolidación	VDC+IE x11c

Indicaciones de tratamiento con radioterapia			
Situación	Dosis	GTV	¿QTc?
Precirugía (se prevén márgenes positivos)	36Gy	Pre-quimioterapia	VC+IE
Definitivo	<55,8Gy	Pre-quimioterapia	VC+IE
Postcirugía (restos microscópicos, rotura tumoral, necrosis <90%)	50,4Gy (>90% necrosis)	Post-quimioterapia	VC+IE
	55,8Gy (<90% necrosis)	Pre quimioterapia	

A su vez, estos pacientes recibirán radioterapia con intención profiláctica a dosis de 15Gy (1,5Gy/fx) desde los vértices pulmonares hasta cúpulas diafragmáticas. Las metástasis óseas se tratarán con 45-56Gy. Es imprescindible evitar el uso de doxorubicina y actinomicina D concomitante al tratamiento.

Linfoma de Hodgkin

Su incidencia es baja (<6%) y con tratamiento logramos >90% de curación. El tratamiento fundamental en esta patología es la quimioterapia. La radioterapia queda relegada en función de la valoración de la respuesta y dependiendo de los grupos de riesgo.

Se delimitan dos volúmenes de tratamiento con diferentes dosis:

- Volumen 1: áreas ganglionares afectas + 1-2cm. 20Gy/10fx.
- Volumen 2: tumor residual +1-2cm. 10Gy/5fx

Tumor de Wilms

Representa el 6% de los tumores pediátricos y la mayoría (75%) se dan en menores de 5 años de edad. El tratamiento consiste en:

- Quimioterapia preoperatoria: vincristina semanal x4
- Cirugía (semana 5).
- Radioterapia. En grupo de riesgo alto (estadio II, estadio III) e intermedio (estadio III).

El grupo de riesgo dependerá de la histología, clasificándose en:

- Riesgo intermedio: nefroblastoma epitelial, estromal, mixto, regresivo, anaplasia focal
- Riesgo alto: nefroblastoma blastemal, nefroblastoma con anaplasia difusa, carcoma de células claras, tumor rabdoide

En cuanto a los estadios, se clasifica en:

- Estadio I: limitado al riñón o rodeado de una pseudocápsula.
- Estadio II: se extiende más allá del riñón o a través de la grasa perirrenal
- Estadio III: resección incompleta, infiltración de ganglios o biopsia incisional previa al tratamiento
- Estadio IV: metástasis hematógenas.
- Estadio V: bilateral.

Tratamiento	Indicación	Volumen	Esquema
Irradiación del flanco	Riesgo intermedio y alto	Volumen prequirúrgico +1cm	14,4Gy + boost 10,8Gy residual (1,8Gy/fx)
Baño abdominal	Difusos/ruptura tumoral	Desde cúpulas hasta pelvis	21Gy (1,5Gy/fx) + boost 10,8Gy flanco
Irradiación pulmonar	No RC	Ambos pulmones	15Gy (1,5Gy/fx)

Neuroblastoma

El neuroblastoma es el tumor extracraneal sólido más frecuente en la infancia. Se categoriza según el riesgo dependiendo de factores moleculares, siendo considerados de alto riesgo aquellos pacientes metastásicos mayores de 18 meses al debut o con amplificación del protooncogén n-myc. En estos casos el tratamiento será multimodal y secuencial:



La valoración del tratamiento dependerá del riesgo de este modo:

- Muy bajo y bajo riesgo: 4,5Gy/3fx solo si en caso de urgencia vital.
- Riesgo intermedio: 21Gy en 14 fracciones.
- Riesgo alto: 21Gy en 14 fracciones (se puede valorar escada de dosis hasta 36Gy a la enfermedad residual).

La radioterapia debe administrarse antes del día +100 desde el trasplante de progenitores hematopoyéticos y nunca antes del día +60 debido a la toxicidad de los agentes alquilantes (busulfan, melfalan) empleados durante el trasplante.

Los volúmenes de tratamiento quedan definidos como:

- GTV. Enfermedad post-QT y prequirúrgica.
- CTV. GTV + 10mm.
- PTV. CTV + 5mm.

Rabdomiosarcoma

Es el tumor de tejido blando más frecuente en la infancia. La estadificación se realiza prequirúrgica y el grupo de riesgo se establece según la cirugía.

El tratamiento consiste en:

- Cirugía. Resección completa con márgenes >5mm. Si no fuera posible valorar QT neoadyuvante.
- Quimioterapia. Independientemente del riesgo o la resección, todos los pacientes reciben QT, cuyo estándar es el esquema VAC (vincristina, actinomicina-D y ciclofosfamida).
- Radioterapia. Todos los grupos tienen indicación salvo el grupo 1 embrionario. Se emplean diferentes dosis.

Dosis	Grupo
0Gy	1 – embrionario
36 Gy	Grupo 1 (Alveolar), Grupo IIA (enfermedad microscópica) tumor embrionario (completamente resecado después de CHT y márgenes microscópicos)
41,4 Gy	Enfermedad LN+ resecada o RC comprobada por biopsia a CHT (los ganglios brutos obtienen 50,4 Gy)
45 Gy	Enfermedad macroscópica en órbita con VAC CHT
50,4 Gy	Enfermedad macroscópica (no orbitaria), u órbita con VA CHT; Grupo III
15Gy	Metástasis pulmonares

Para delimitación del volumen de tratamiento debe utilizarse la RM con contraste (secuencia T1). Se debe incluir la cicatriz de la cirugía/biopsia, prestando atención a mantener dosis homogéneas en el hueso para evitar deformidades. En la delimitación del PTV se recomienda un margen de 1-2cm. En todos los casos, el fraccionamiento se mantiene en 1,8Gy/fx.

Tumores germinales

Los tumores germinales son muy poco frecuentes en nuestro medio (0,5%) sin embargo la radioterapia tiene indicación en su tratamiento y por tanto debemos conocerla.

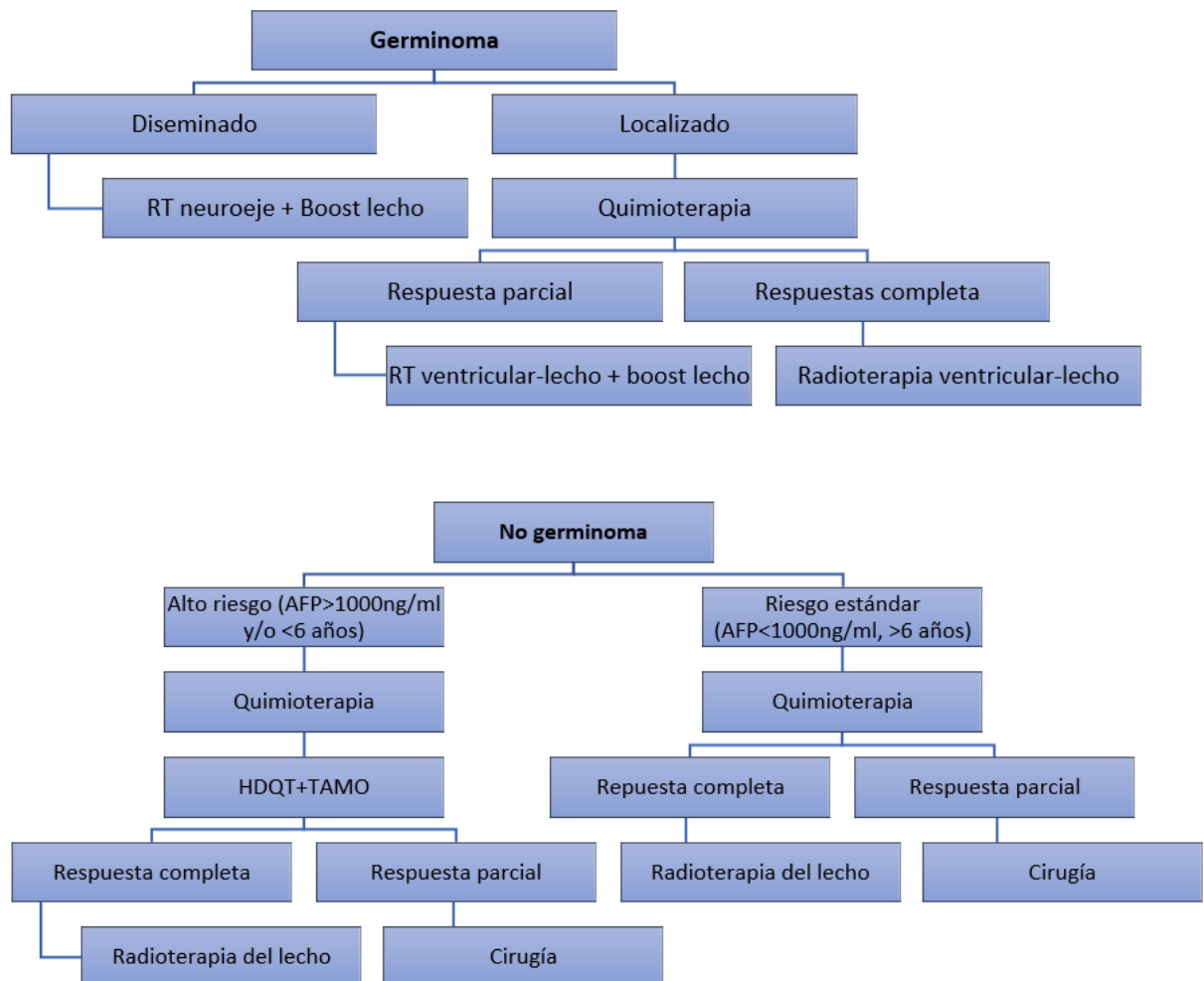
Hoy en día, se realiza un tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia (gran radiosensibilidad).

Las dosis empleadas son:

- Germinoma
 - o Radioterapia ventricular y neuroeje: 24Gy (1,6Gy/fx).
 - o Radioterapia en lecho (no si R0): 40Gy (1,6Gy/fx).
- No germinoma
 - o Radioterapia lecho quirúrgico: 54Gy (1,8Gy/fx).
 - o Neuroeje: 30Gy (1,6Gy/fx).

Volúmenes:

- Volumen ventricular. GTV: sistema ventricular y lecho tumoral. CTV: GTV + 5mm. PTV: CTV + 5mm
- Lecho tumoral. GTV: volumen pre-QT y resto tumoral. CTV: GTV + 5mm (si supraselar o pineal) o + 10mm si tálamo o GGBB. PTV: CTV + 5mm
- Neuroeje: cerebro, médula espinal y saco tecal. Protección facial (>5mm desde la lámina cribiforme y borde anterior de columna cervical y 1cm desde la base del cráneo). Solo se trata si existe diseminación.



Retinoblastoma

Se trata del tumor ocular más frecuente en el niño, representando un 3% del total de las neoplasias en la infancia, con un caso cada 24000 nacimientos.

El tratamiento consiste en quimioterapia de inducción (carboplatino-vincristina-etopósido durante 6 ciclos) y valoración de la respuesta según la cual se decidirá el tratamiento local:

- Fotocoagulación: si <4,5mm de base, <2,5mm altura, o posterior.
- Crioterapia: <3,5mm de base, <2mm altura, o anterior.
- Termoterapia: <4mm de base, <2mm altura.
- Braquiterapia: <16mm de base, <8mm altura.
- Radioterapia externa: >15mm de base, >10mm de altura, múltiples, con siembra vítrea o muy cerca de la mácula.

El tratamiento con radioterapia externa consistirá en administrar 45Gy (1,8Gy/fx) al CTV que estará formado por el globo ocular excepto el cristalino.

En cuanto a la braquiterapia, se emplean placas de oro con semillas de I125 o Ir192 que se colocan bajo anestesia en la localización tumoral. La dosis habitual es de 40-45Gy al ápex tumoral, requiriendo entre 48 y 96 horas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Universitat de València, 2021, Valencia.
2. Bermúdez Cortés, M, et al. Actualización en neuroblastoma para medicina. 1ª ed. Madrid: Canal Editorial; 2020.
3. Ward CM, Tendulkar RD, Videtic GM. Essentials of clinical radiation oncology. Springer Publishing Company. 2ª ed. New York; 2017.
4. Videtic GM, Vassil AD, Woody NM. Handbook of Treatment Planning in Radiation Oncology. Springer Publishing Company. 2ªed. New York; 2021.
5. Ramos Aguerri A, Martín Martín M, Montero Luis, A. Manual práctico de Oncología radioterápica. Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). 1ª ed. Madrid; 2017
6. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
7. Michalski J. Results of COG ACNS0331: a phase III trial of involved-field radiotherapy (IFRT) and low dose craniospinal irradiation (LD-CSI) with chemotherapy in average-risk medulloblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 96(5):937.
8. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3187–3193.
9. Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2936–2941
10. Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. *Neuro Oncol*. 2016;18(7):902–913.
11. Pajtler KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell*. 2015;27:728–743.
12. Klimo P, Jr., Pai Panandiker AS, Thompson CJ, et al. Management and outcome of focal low-grade brainstem tumors in pediatric patients: the St. Jude experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;11(3):274–281.
13. Fontanilla HP, Pinnix CC, Ketonen LM, Woo SY, Vats TS, Rytting ME, Wolff JE, Mahajan A. Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *Am J Clin Oncol*. 2012 Feb;35(1):51-7. doi: 10.1097/COC.0b013e318201a2b7. PMID: 21297433.
14. Ermoian RP, Breneman J, Walterhouse DO, et al. 45 Gy is not sufficient radiotherapy dose for Group III orbital embryonal rhabdomyosarcoma after less than complete response to 12 weeks of ARST0331 chemotherapy: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(9). doi: 10.1002/pbc.26540
15. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, et al. Twenty-five-year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(7):1210–1216.
16. Werier J, Yao X, Caudrelier J-M, et al. A systematic review of optimal treatment strategies for localized Ewing's sarcoma of bone after neo-adjuvant chemotherapy. *Surg Oncol*. 2016;25(1):16–23. Doi:10.1016/j.suronc.2015.11.002
17. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localized standard-risk Ewing sarcoma? an observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;61:128–136. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.075
18. Hattangadi J.A., Rombi B., Yock T.I., Broussard G., Friedmann A.M., Huang M., Chen Y-L.E., Lu H-M., Kooy H, and MacDonald S.M. Proton Radiotherapy for High-Risk Pediatric Neuroblastoma: Early Outcomes and Dose Comparison. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2012; 83(3): 1015-22.
19. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, Haase GM, Seeger RC, Gerbing RB, Stram DO, Matthay KK (2003) Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 28–39

PATOLOGÍA BENIGNA

Karla Rossi, Ángel Montero.

Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid.

INTRODUCCION

El concepto de radioterapia en enfermedades benignas hace referencia al uso de radiación ionizante de energía moderada a alta como parte del tratamiento en enfermedades no malignas, aunque estas enfermedades no entran en el grupo de enfermedades malignas esto no quiere decir que sean inocuas. Afectan a una gran población del mundo, disminuyendo su calidad de vida. Su uso se ha extendido desde los años ochenta, cuando en 1898 Sokoloff y Stenbeck estudiaron por primera vez el uso de radiación ionizante para el alivio del dolor en artritis juvenil. A partir de esa fecha el uso de radioterapia en patología no maligna tuvo altibajos, ya sea por escepticismo de los radio-oncólogos o el miedo a los tumores radio inducidos, exceptuando países como Alemania y el este de Europa. En la actualidad nuevamente está resurgiendo, debido a la eficacia que demuestran estos tratamientos, así como la ganancia en calidad de vida para los pacientes, superando con mucho el mínimo riesgo potencial asociado al empleo terapéutico de radiación ionizante.

FUNDAMENTOS RADIOBIOLÓGICOS

Se han propuesto diferentes hipótesis de los mecanismos radiobiológicos que explican los efectos de la radioterapia en patología benigna y son:

Efecto antiinflamatorio

Este mecanismo explica la eficacia de las dosis bajas de radioterapia en el tratamiento de la sinovitis, la osteoartritis, la tendinitis y otros procesos asociados con la inflamación de las membranas sinoviales, la hiperplasia leucocitaria y la infiltración de linfocitos.

La respuesta inflamatoria después de la exposición a la radiación es un proceso estrechamente regulado que implica la interacción de los leucocitos con el endotelio capilar. Inicialmente, los leucocitos ruedan a lo largo de la pared capilar que activa las células a través de activación de mediadores inflamatorios; eventualmente se unen y migran a través de las uniones celulares endoteliales hacia el espacio intersticial. Esta infiltración resulta en la acumulación de una serie de células inmunocompetentes que causan múltiples efectos. La activación de los macrófagos es crítica, ya que conduce a la producción de niveles patológicos de óxido nítrico (NO) y citocinas proinflamatorias, causando eritema, edema y dolor. Las células endoteliales también tienen un papel importante en la inflamación, ya que expresan una variedad de citocinas que tienen efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios(1)(2)

Las dosis bajas de radiación (2-6 Gy a 0,5 Gy/fracción) son especialmente eficientes en el proceso inicial de inflamación, caracterizadas por el desarrollo de

vasodilatación, edema e infiltración de leucocitos. El efecto antiinflamatorio se ha relacionado con una reducción del NO, factor de necrosis tumoral- α y/o interleucina-1 β (revisado por Arenas et al 2012).(1)(2)

Los estudios de Hildebrandt et al. demostraron que dosis por debajo de 1 Gy inhibieron la expresión de NO-sintetasa de macrófagos y redujeron la interacción célula endotelial-leucocitos. (3)(4)

Efecto antiproliferativo

Este mecanismo se refiere que la irradiación es capaz de producir un retraso en el ciclo mitótico, que es ese momento donde las células son capaces de producir una proliferación celular, cuando esto se realiza de manera acelerada, como en por ejemplo en la osificación heterotópica se produce un daño, pero si somos capaces de parar esa repoblación celular acelerada seremos capaces de evitar el daño.

Se ha utilizado para explicar el efecto de la radioterapia en la prevención de la osificación heterotópica después del reemplazo protésico o la prevención de la recurrencia de queloides o pterigión después de su extracción. Las dosis recomendadas suelen ser de alrededor de 10Gy.(2)

Efecto inmunomodulador

El efecto de la radioterapia en los linfocitos circulantes desempeña un papel importante se postula que la radioterapia es capaz de producir liberación de TNF que facilita la infiltración por células T mejorando la respuesta local.

Las dosis recomendadas no están bien establecidas, pero generalmente se administran dosis superiores a 10Gy.(2)

Es muy probable que ningún mecanismo por si solo explique el efecto de la radioterapia en las enfermedades benignas, sino más bien una combinación de diferentes mecanismos.

Finalmente, a pesar de que la radioterapia de las enfermedades benignas emplea generalmente dosis inferiores a las utilizadas en el tratamiento de tumores malignos, la justificación debe ser particularmente clara en estos casos, el beneficio neto debe ser muy superior a los posibles riesgos, así como superior al uso de otras técnicas menos agresivas. El oncólogo radioterápico tiene idéntica responsabilidad acerca del establecimiento de la indicación, planificación, verificación, realización del tratamiento y posterior seguimiento del paciente, y que el paciente tiene que ser conocedor de los beneficios y los riesgos.

En esta revisión se han excluido intencionadamente todos aquellos tumores benignos en los que el papel de la radioterapia está claramente establecido (adenomas de hipófisis, neurinomas benignos, meningiomas clásicos, tumores desmoides entre otros) así como aquellos procesos que, por su comportamiento y su evolución, se sitúan entre un cuadro hiperproliferativo y una neoplasia (histiocitosis de células c Langerhans, enfermedad de Kimura, enfermedad de Rosai-Dorfman, etc)

RIESGO DE CARCINOGENESIS

El gran temor para el uso de radioterapia en patología no maligna ha sido la aparición de tumores radioinducidos. La susceptibilidad para la carcinogénesis radioinducida sumado a que la distribución de la dosis en el cuerpo durante la radioterapia no es homogénea, hace difícil estimar adecuadamente el riesgo. El concepto de dosis efectiva administrada a los tejidos introducidos por la Comisión Internacional de protección Radiológica (ICRP) contribuye a una estimación más acertada de este riesgo.(6-10)

Según la ICRP 2007, la incidencia de cánceres debidos a la radiación ionizante aumenta linealmente y es de alrededor del 5,5 % por Sievert (11), el número estimado de cánceres radioinducidos variaría entre el 0,5 y el 40 por 1000 pacientes tratados, Cuando la irradiación se realiza en pacientes de edad más avanzada el riesgo se reduce por un factor aproximado de tres (6-10).

Por lo que se ha calculado la dosis efectiva administrada a diferentes tejidos en enfermedades benignas (Tabla 1):

Tabla 1: Dosis efectiva de radioterapia calculada para distintas enfermedades benignas

	Dosis administrada (Gy)	Dosis Efectiva (mSv)
Gonartrosis	6	13
Espolón del calcáneo	6	5
Osificación heterotópica	7	163-293 H. / 203-303 M
Oftalmopatía de Graves	20	36-65

INDICACIONES

En el año 2007, el Grupo Alemán de Trabajo sobre Radioterapia en Enfermedad Benignas publicó en la revista roja un documento de consenso que establece posibles indicaciones de tratamiento con radiaciones ionizantes de estos procesos (5)

1. Trastornos inflamatorios agudos / crónicos: hidrosadenitis supurativa, forúnculos, panadizos, y otras infecciones que no responden al tratamiento con antibióticos.
2. Trastornos degenerativos dolorosos agudos / crónicos: tendinitis y bursitis de diferentes articulaciones, espolones del calcáneo
3. Trastornos proliferativos: enfermedad de Dupuytren, enfermedad de Ledderhose, enfermedad de Peyronie, enfermedad de Gorham Stout, prevención de la recidiva posquirúrgica de pterigion o queloides, profilaxis de la osificación heterotópica de cadera o de otras articulaciones tras reemplazo protésico, profilaxis de la reestenosis vascular tras dilatación y colocación de endoprótesis
4. Trastornos funcionales: oftalmopatía de Graves, malformaciones arteriovenosas (MAV), degeneración macular senil, neuralgia del trigémino, temblor, arritmias.

5. Otros trastornos: hemangiomas, mastocitosis, síndrome de Kasabach-Merrit, basalmomas, psoriasis resistente al tratamiento con PUVA

Alemania las dos indicaciones más frecuentes de radioterapia de las enfermedades

PATOLOGÍA DEGENERATIVA- INFLAMATORIA

La radioterapia es un tratamiento de eficaz en las enfermedades osteoarticulares inflamatorias o degenerativas y su uso ha ido in crescendo.

Durante las últimas dos décadas, los grupos alemanes han publicado los resultados de encuestas sobre los centros de atención que utilizan radioterapia para el tratamiento de diferentes patologías osteoarticulares degenerativas. En 2000, Seegenschmiedt et al. (12) analizaron pacientes afectados por diferentes patologías no tumorales que se trataron en Alemania entre 1994 y 1996 se vió que el 88% de las instituciones alemanas con instalaciones de radioterapia trataron enfermedades no tumorales. Se recopiló datos de un total de 20.082 pacientes, de los cuales el 63 % (12.600) correspondían a patología osteoarticular degenerativa. La dosis total media administrada fue inferior a 12 Gy (rango 3-12 Gy), en 2 a 3 fracciones por semana y dosis diarias de 0,3-1 Gy. En 2014 Seegenschmiedt et al. vuelve a analizar 116 instituciones con un total de 36.830 pacientes tratados por enfermedades benignas: 31.925 (87%) por enfermedades osteoarticulares degenerativas. Los resultados de estos análisis subrayan que el uso generalizado de la RT en el tratamiento de trastornos benignos en Alemania fue ampliamente aceptado (13)

Los autores observaron una respuesta sintomática en forma de alivio del dolor en el 79,5 % de los pacientes. No se observaron complicaciones agudas ni efectos adversos tardíos del tratamiento durante el seguimiento. Una de las principales limitaciones de la mayoría de estos estudios es la ausencia de un grupo de control con tratamiento estándar, aunque casi todos ellos incluían pacientes refractarios a otras terapias. (13)

Recientemente en el 2021(14) han publicado unas guías de contorno para enfermedades no malignas y desordenes de tejido blando

Osteoartritis:

Es una enfermedad ocasionada por la degeneración del cartílago articular por envejecimiento y pérdida de los condrocitos lo que conlleva una disminución progresiva en la síntesis de proteoglicanos y un aumento de su degradación por encimas lisosómicas lo que conlleva a cambios inflamatorios en la membrana sinovial de manera crónica. Esta sinovitis crónica es lo que produce clínica y es en este contexto en el que la radioterapia es de utilidad.

Glazel et al. [15] analizaron los resultados de la irradiación a dosis bajas (0,35-1 Gy, 3-6 Gy totales) de 151 rodillas afectas de gonartrosis dolorosa degenerativa. Un 60% de los pacientes experimentaron alivio del dolor a la finalización del tratamiento, cifra que se incrementó hasta el 70% de los mismos a los tres meses de la finalización. Además, un tercio de los pacientes aumentó la movilidad de la rodilla afectada y un 44% de los pacientes mantuvo el beneficio del tratamiento un año después de la realización del mismo.

Del mismo modo S. Keller et al. (16) evaluó 1037 pacientes con gonartritis dolorosa tratados con radioterapia entre 1981 y 2008, el 79,3 % de los casos experimentaron un alivio leve, marcado o completo del dolor inmediatamente o hasta dos meses después de completar la radioterapia. El sexo, la edad y la duración del dolor antes de la radioterapia no tuvieron una influencia significativa en la respuesta a la irradiación. Por el contrario, los signos graves de osteoartritis se asociaron con un alivio más eficaz del dolor. En más del 50 % de los pacientes (106 encuestas evaluables por correo para seguimiento a largo plazo) notificaron una respuesta positiva a la irradiación manteniendo un período sostenido de mejoría sintomática.

O. Micke et al (17), un análisis prospectivo en el que se reclutaron entre octubre de 2011 y octubre de 2013, 166 pacientes ≥ 70 años con trastornos degenerativos dolorosos de las articulaciones para un ensayo prospectivo cuyo objetivo era evaluar el dolor antes y después de la radioterapia y medir el dolor con la escala "von Pannewitz" durante el seguimiento. Se utilizaron dosis únicas de 0,5 a 1,0 Gy y una dosis total de 6,0 Gy. El valor medio de la escala analógica visual antes del tratamiento fue de 6,38 e inmediatamente después de completar la RT fue de 4,49 ($p < 0,001$). En cuanto al estado de von Pannewitz inmediatamente después de completar la RT, 6 pacientes estaban libres de dolor, 56 mejoraron mucho, 47 informaron de una ligera mejoría y 57 no experimentaron ningún cambio. Después de una mediana de seguimiento de 29 meses, se pudo contactar a 109 pacientes para evaluar los resultados del seguimiento. 33 pacientes estaban libres de dolor, 21 tenían una mejora notable, 18 tenían alguna mejoría y 37 no experimentaron ningún cambio. Por lo tanto, se podría lograr una buena respuesta inmediatamente después de completar la RT en 62 de 166 pacientes, y con el seguimiento en 54 de 109 pacientes ($p = 0,001$).

Periartritis:

Es un trastorno degenerativo de los tejidos blandos periarticulares. La eficacia de la irradiación con dosis bajas en el alivio del dolor parece relacionada con el efecto sobre el metabolismo del NO, más que con el efecto antiinflamatorio per sé. Los dos cuadros característicos de esta afectación son la epicondilitis humeral (EH), tanto lateral (codo de tenista) como medial (codo de golfista), y la periartritis escapulo-humeral (PEH) u hombro doloroso. La primera se diagnostica en torno a los 40-45 años de edad y se relaciona con causas mecánicas, neuroirritativas o neurógenas. El dolor se desencadena típicamente con los movimientos y el ejercicio. La PEH incluye trastornos del hombro como tendinitis de la musculatura infra o supraespinosa, subescapular o del biceps braquial así como bursitis. Su clínica es por inflamación de los tejidos blandos periarticulares, que produce limitación de la motilidad, especialmente abducción y rotación, y dolor persistente durante todo el día y la noche que impide el descanso.

Seegenschmiedt et al. (18] utilizando técnicas modernas de inmovilización y tratamiento, han observado resultados más que aceptables en el tratamiento de pacientes refractarios a otras muchas terapias previas. Se obtendrá un alivio completo del dolor en el 54% de casos y EH y el 49% con PEH con dosis totales de 1,5-12 Gy (0,3-2 Gy/fracción, 2-3 acciones/semana). Es necesario consignar que la latencia hasta la respuesta puede ser prolongada, y los síntomas pueden persistir durante 3-6 meses tras la finalización del tratamiento antes de experimentar mejoría. Los autores concluyen afirmando que bien la eficacia de la radioterapia

debe de ser balanceada frente a sus posibles sesgos, y más aún en pacientes de edad inferior a los 40 años, esta técnica no debe ser considerada tan solo como el último recurso de un dolor intratable, sino que debe considerarse como una medida terapéutica más eficaz.

Recientemente O.J. Ott et al. (19) entre febrero de 2006 y febrero de 2010, reclutaron 312 pacientes evaluables para analizar de manera prospectiva la reducción del dolor. El dolor se midió antes e inmediatamente después (respuesta temprana), 6 semanas después (respuesta tardía) y aproximadamente 3 años después (respuesta a largo plazo) de completar la radioterapia, utilizando una escala analógica visual (VAS) basada en cuestionario y una puntuación completa del dolor (CPS). Se utilizaron esquemas de 6 fracciones en 3 semanas dosis 0,5 o 1,0 Gy. En caso de remisión insuficiente del dolor después de 6 semanas, se administró un segundo ciclo. Los pacientes fueron asignados al azar.

La mediana de seguimiento fue de 35 meses (rango 11-57). Las tasas generales de respuesta temprana, retardada y a largo plazo para todos los pacientes fueron del 83, 85 y 82 %, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la calidad de la respuesta a largo plazo entre los grupos de 0,5 y 1,0 Gy ($p = 0,28$).

Espolón del calcáneo/Fascitis plantar:

El término espolón del calcáneo fue empleado por vez primera a principios del siglo X el cirujano alemán Plettner quien lo describió como la presencia de una exóstosis a nivel de la inserción de la fascia plantar y de la musculatura del talón.

Afecta al 8-10% de la población, usualmente por encima de los 40 años de edad, y su clínica es dolor intenso con el apoyo plantar que dificulta la deambulación. Su etiopatogenia no es del todo conocida se cree que se debe por microtraumatismos de repetición en la inserción de la aponeurosis plantar como consecuencia del ejercicio físico, obesidad o deformaciones del pie. Originando una pérdida de la elasticidad del cartílago de inserción y una subsiguiente invasión del mismo por células mesenquimales favoreciendo así la aparición de un tejido cicatricial que lentamente se osifica ocasionando el espolón.

Tradicionalmente el tratamiento del espolón del calcáneo combina medidas ortopédicas (plantillas), infiltración con corticoides y anestésicos locales, AINES, microondas y ultrasonidos así como diferentes técnicas quirúrgicas [20].

La radioterapia ofrece un adecuado control del dolor y se utiliza cuando otras técnicas no logran el objetivo, Micke et al. han publicado patrones de datos de atención para espolones dolorosos en el talón analizaron 76 instituciones diferentes, incluyendo un total de 7.947 pacientes a una dosis de 2,5 Gy-8,75 Gy (mediana de 6 Gy-1 Gy por fracción). Con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango 3-335), se vio que el 59 % de los pacientes informaron de una mejoría total o parcial del dolor y la motilidad [21].

El estudio de Canyilmaz et al. aleatorizó a 124 pacientes con fascitis plantar para recibir radioterapia (6 Gy en fracciones de 1 Gy) frente a inyecciones locales de corticosteroides y anestésicos. Con una mediana de seguimiento de 12,5 meses, el alivio del dolor fue significativamente mayor en aquellos que recibieron radioterapia, 68% frente a 28% con inyecciones locales, $p < 0,001$ [22].

PATOLOGÍA PROLIFERATIVA:

Prevención de osificación heterotópica articular

La osificación heterotópica (OH) fue descrita por vez primera por Riedel en 1883 quien la definió como la "presencia anómala de tejido óseo maduro en el seno de un tejido blando". La presencia de OH en distintas articulaciones es una secuela tras traumatismos de los tejidos blandos, lesiones medulares o cerebrales, fracturas y reemplazos articulares quirúrgicos en caderas, rodillas, codos u hombros. La mayoría son asintomáticos pero en el 10-30% de los mismos se asocian con cuadros de intenso dolor, disminución de la movilidad y/o pérdida de la función del miembro afecto [23]. La fisiopatología de la OH es poco conocida pero se ha relacionado su origen con presencia de células mesenquimales pluripotenciales ubicuas en los tejidos blandos. Se ha involucrado en su patogénesis distintos factores de riesgo como una predisposición genética, sexo masculino, antecedente de OH previa, hiperostosis esquelética idiopática, osteoartritis hipertrófica, espondilitis anquilopoyética [24].

Las osificaciones heterotópicas se pueden diferenciar en tres grupos principales:(25)

- Osificación heterotópica traumática más frecuente.
- Osificación heterotópica no traumática
- Osificación heterotópica neurológica

El grupo de osificación heterotópica causada por un trauma (accidente o cirugía). Se produce en hasta el 25 % de los pacientes después de la fractura de acetábulo, después del reemplazo de la articulación de cadera con endoprótesis, ocurre en el 16-90 % de los pacientes dependiendo del perfil de riesgo, después de la fractura de la articulación del codo en el 50 % de los pacientes y un 26% después de la dislocación de la articulación de la rodilla.

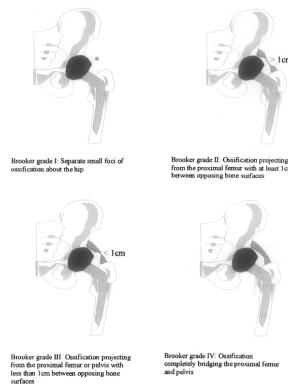
La osificación heterotópica no traumática es rara y generalmente ocurre después de quemaduras de al menos el 20 % de la superficie corporal solo y en estructuras de tejidos blandos cerca de las articulaciones, particularmente en la proximidad del codo. Su frecuencia habitual de ocurrencia oscila entre el 0,15 % y el 3 % [26].

El tipo neurológico de osificación heterotópica se produce en las partes blandas en hasta el 20 % de los pacientes con paroplejia traumática [25].

La extensión y gravedad de la OH se mide de acuerdo a la escala propuesta por Brooker et al. en 1973 para OH de la cadera (Tabla 2) [27]. Solo los grados III y IV son clínicamente relevantes con los síntomas.

Table 2 Brooker grading system of heterotopic ossification

Grades	Radiographic findings
0	No soft-tissue ossification
I	Separate small foci of ossification about the hip
II	Ossification projecting from the proximal femur or pelvis with ≥ 1 cm between opposing bone surfaces
III	Ossification projecting from the proximal femur or pelvis with < 1 cm between opposing bone surfaces
IV	Ossification completely bridging the proximal femur and pelvis



En una minirevisión narrativa Erika Galieta et al (28) en los que se incluyeron varios estudios sobre la eficacia de RT en la prevención de la HO de cadera, informaron de una ventaja significativa sobre la cirugía sola. Demostrando que tanto la RT preoperatoria (<24 h) como la postoperatoria (<72hrs) son eficaces para prevención OH. Observándose también que la incidencia de HO después de la RT profiláctica fue muy variable, con tasas globales entre el 6% y el 28% y tasas de HO de grado III-IV que oscilaron entre el 0% y el 5% Sin embargo, no se registraron casos de HO de cadera de grado III-IV en la mayoría de las series de pacientes tratados con RT .(28)

Finalmente, dos metanálisis mostraron la superioridad de la RT sobre los AINE (28-30) Pakos EE et al (29) analizó 7 estudios aleatorizados y compararon la RT con los AINEs arrojando resultados a favor de la radioterapia siendo esta más efectiva que los AINEs para prevenir Brooker 3 o 4 HO o cualquier HO ((RR 0,42; [IC95%] 0,18-0,97 y RR 0,75; IC95%, 0,37-1,71respectivamente). Los análisis de subgrupos mostraron que la RT preoperatoria temprana (16-20 horas antes de la cirugía) y el ácido acetilsalicílico eran menos eficaces. Para la RT postoperatoria, hubo una relación dosis-respuesta significativa ($p = 0,008$).

Se ha visto que dosis bajas de RT (4-5,5 Gy) parecen ser menos efectivas en comparación con las dosis intermedias (7-8 Gy), mientras que las dosis más altas no proporcionan más ventajas. Seegenschmiedt et al. (31) no encontraron diferencias significativas en un estudio multicéntrico realizado con más de 5.000 pacientes en relación con la administración de radioterapia antes o después de la cirugía pero si una mayor incidencia de fracasos cuando el intervalo en la administración preoperatoria fue superior a las 8 horas o superior a las 72 horas en la postoperatoria.

Enfermedades de Dupuytren y de Ledderhose:

Es un trastorno proliferativo del tejido conectivo que afecta a la fascia palmar (Dupuytren) o plantar (Ledderhose) y que se caracteriza por la aparición de nódulos fibrosos subcutáneos con fijación de la piel suprayacente y que posteriormente evoluciona a un cuadro de fibrosis que puede alcanzar al periostio dando lugar a la contractura de los dedos característica enfermedades y que condicionan una gran dificultad para la extensión de las mismas.

La enfermedad de Dupuytren afecta al 1-3% de la población de Europa Central, se inicia en la 4-5 década de la vida pero alcanza su máxima expresión en la 6^o-7^o década. La afectación es bilateral en dos tercios de los pacientes. En ocasiones

se ha relacionado con el antecedente de BNCO, abuso de alcohol o tabaco, diabetes mellitus o epilepsia.

La etiopatogenia de esta enfermedad aún no está clara es pero se ha sugerido un papel importante de los pericitos perivascuales como origen. El estrechamiento de la microcirculación ocasionaría fenómenos de isquemia local favoreciendo la formación de radicales libres en el estroma perivascular que estimularían a su vez la evolución de fibroblastos, principalmente miofibroblastos, con el consiguiente depósito de una matriz extracelular rica en fibronectina, laminina y colágeno tipo IV. Además se ha descrito un aumento en la expresión de factores de crecimiento, especialmente BFGF, TGF-B, PDGF, EGF y CTGF (32, 33).

El tratamiento incluye medidas farmacológicas, la administración de corticoesteroides, alopurinol, AINES, vitamina E, pero con escaso éxito. La cirugía se reserva para los estadios más avanzados cuando la lesión y deformidad ocasionada son muy evidentes. Sin embargo, la tasa de recidivas tras cirugía llega a ser del 30-50%. Por lo que es necesario el uso de otros tratamientos, siendo la radioterapia un método eficaz, la eficacia de la RT en la ED depende de la etapa, y el efecto antiproliferativo es más pronunciado en la etapa nodular temprana debido a la actividad biológica de los tejidos de alquitrán mesenquimatoso(34)

Kohler et al. [35] observaron hasta un 80% de precisión, e incluso regresión, de la enfermedad de Dupuytren utilizando dosis de 20 Gy en 10 fracciones de 2 Gy/día.

Keilholz et al. [36] administraron dos ciclos de 15 Gy (3 Gy/fracción) observando remisión o certeza de la enfermedad en el 7% y 92% respectivamente de los 96-pacientes (142 manos) tratados

Seegenschmiedtet al.(38) consiguieron resultados aceptables de validez (55%) y/o remisión (37%) empleando tanto dosis de 30 y en dos ciclos de 15 Gy (3 Gy/fracción) como de 21 Gy en siete fracciones consecutivas de 3 Gy/día en 129 pacientes (198 manos). El mismo grupo de Seegenschmiedt et al. [39] analizaron los resultados obtenidos al tratar 25 pacientes (36 pies) diagnosticados de enfermedad de Ledderhose con dos ciclos de 15 Gy (3 Gy/ fracción) y observaron estabilidad de la enfermedad en el 22% y mejoría de la sintomatología en el 78% restante.

Un estudio publicado recientemente comparó los resultados de los pacientes tratados con un solo ciclo de RT de 21 Gy ($7 \times 3,0$ Gy), un grupo tratado con una dosis total de 30 Gy aplicada en dos series de $5 \times 3,0$ Gy, repetidas a intervalos de 12 semanas, y un grupo de control sin tratamiento. Después de un seguimiento medio de 8 años, el grupo control progreso en un 35 %, un 7 % del grupo de 21-Gy y solo en el 4 % del grupo de 30-Gy (34-35)

Queloides:

Los queloides son una proliferación excesiva de tejido conectivo secundaria a traumatismo del tejido durante el proceso normal de cicatrización. Aparecen típicamente tras cirugías repetidas en la misma localización, quemaduras, heridas, acné severo. El tratamiento de elección es la cirugía, pero se han descrito tasas de recidiva superiores al 80% tras la misma. Ningún otro tratamiento adyuvante

(crioterapia, inyecciones de corticoesteroides, hialuronidasa, ácido retinoico, vendajes compresivos, láser de CO₂ o de Yag-Nd) han demostrado disminuir la incidencia de recidivas. La radioterapia sin embargo ha demostrado disminuir la recidiva local tras cirugía.

La eficacia de la RT permite reducir las tasas de recaída después de la escisión del 60-80 % al 10-30 % (33, 40) y es la patología benigna más frecuentemente tratada con radioterapia.

Se han utilizado técnicas tanto de braquiterapia como de radioterapia externa.

Las guías alemanas(40,41) recomiendan dosis únicas de 2,0-5,0 Gy y dosis totales de 16,0-30,0 Gy/serie con 5 fracciones por semana y debe iniciarse inmediatamente después de la escisión quirúrgica, preferiblemente dentro de las primeras 24 h.

Se recomienda generalmente en los 90 minutos tras la misma y siempre en las primeras 24 horas sobre el lecho quirúrgico con un margen de 4 mm y hasta una profundidad de 4 mm (41)

La radioterapia también se ha empleado como tratamiento único cuando la cirugía no es posible Malaker et al. (42) observaron, con un seguimiento mínimo de 5 años, una tasa de respuestas completas del 100% administrando una dosis de 37,5 Gy con un fraccionamiento de 7,5 Gy/semana durante 5 semanas, sobre la lesión bulky más 2mm de margen. [40]

Peter Mankowski et al (43) realizó una revisión de la literatura desde 1942 a octubre al 2014 , con intención de comparar las modalidades de tratamiento con braquiterapia, electrones o rayos X, este metanálisis incluyó 72 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, arrojaron resultados estadísticamente significativos en cuanto recurrencia a favor de la radioterapia después de la cirugía frente a la radioterapia sola (22 % y 37 %, respectivamente, P = 0,005). En cuanto a las modalidades de tratamiento reveló que la braquiterapia postoperatoria produjo menos tasa de recurrencia (15 %) en comparación con los rayos X y el haz de electrones (23 % y 23 %, respectivamente; P = 0,04, P = 0,1). El análisis de subgrupos por ubicación demostró que los queloides de tórax tienen la tasa de recurrencia más alta. El efecto secundario notificado con más frecuencia de la radioterapia fueron los cambios en la pigmentación de la piel.

Pterigión:

El término pterigion deriva del griego pterygion que significa "ala". Se trata de una alteración fibrovascular del tejido conjuntival que crece desde la conjuntiva bulbar hacia la córnea pudiendo llegar a sobrepasarla ocasionando disminución de la visión. Es más frecuente en zonas cálidas, con exposición solar elevada, secuela crónica y polución o contaminación ambiental. La cirugía es el tratamiento de elección, si bien las recidivas pueden ser entre el 20-60%. Con el fin de disminuir la tasa de recidivas se han intentado diferentes tratamientos adyuvantes como la administración postoperatoria de mitomicina C, 5-fluoruracilo o tiotepa con resultados discretos. La irradiación postoperatoria mediante un aplicador de contacto de Sr-90/Y-90 emisor de rayos βes capaz de disminuir la tasa de recidivas por debajo del 10% cuando se administran entre 3-6 fracciones de 10 Gy con periodicidad semanal [44-47].

Oftalmopatía de Graves:

Se trata de un trastorno inflamatorio de naturaleza autoinmune que afecta a los tejidos orbitarios y a los músculos extraoculares. Se asocia frecuentemente al hipertiroidismo pero también puede aparecer en pacientes eutiroideos e incluso hipotiroideos. Clínicamente se caracteriza por la presencia de edema periorbitario, proptosis y finalmente compresión del nervio óptico que puede traducirse en una disminución de la función del mismo, pérdida de agudeza visual y disfunción pupilar.

El tratamiento de la oftalmopatía de Graves puede ser médico (corticosteroides a altas dosis), cirugía (descompresión orbitaria, cirugía de la musculatura ocular o del párpado) o con radioterapia. Aunque el uso de la radioterapia es controvertido, diferentes estudios han demostrado beneficio de la administración de 20 Gy con fraccionamiento clásico de 2 Gy/día en la enfermedad de Graves, si bien la mejoría puede tardar varias semanas en observarse tras el tratamiento. La posibilidad de efectos adversos como cataratas, retinopatía o neuropatía ha hecho que la radioterapia se reserve actualmente para pacientes sintomáticos que no han respondido a otras medidas previas [46, 47].

En la mayoría de las instituciones de radioterapia de Alemania DREGRO (25), se utilizan dosis totales de 16-20 Gy y una fracción de cinco fracciones de 2 Gy por semana y se ha visto que alrededor del 65-75 % de los pacientes con GO muestran tasas de respuesta buenas o excelentes después de la radiación [25]

PATOLOGÍA FUNCIONAL:

Neuralgia del trigémino.

La neuralgia del trigémino es un trastorno del nervio trigémino o V par craneal que ocasiona episodios recurrentes de duración unos segundos, el dolor es paroxístico es intenso, agudo, superficial, de carácter punzante o eléctrico y por lo general afecta a la mitad de la cara.

Suele durar de un segundo a dos minutos y generalmente respeta el sueño.

El lado derecho suele afectarse más frecuentemente (60%), siendo bilateral en sólo 1-6% de los casos.

Su tratamiento puede ser farmacológico (antiepilépticos) Carbamazepina, Oxcarbazepina, lamotrigina, baclofeno, pero cuando los pacientes no responden a la terapia médica o tienen efectos adversos intolerables, la cirugía está indicada. Los tratamientos quirúrgicos incluyen descompresión microvascular (MVD), procedimientos ablativos percutáneos que producen una lesión parcial del nervio (termocoagulación, micro-compresión e inyección de glicerol). Los tratamientos quirúrgicos, aunque son la referencia para NT resistente, no están exentos de morbilidad y tampoco es aplicable a todos los pacientes, por eso en casos refractarios cuando la cirugía no estaría indicado la radiocirugía es una alternativa.

El concepto de radiocirugía fue introducido por primera vez por Lars Leksell en 1951 cuando trató a un paciente que sufría de neuralgia del trigémino. La neuralgia del trigémino puede ser abordada a través de la radiocirugía, tanto con Gamma Knife como con aceleradores lineales

J. Régis et al(48), analizaron la calidad de vida de los pacientes con neuralgia el trigemino antes y después de radiocirugía, y observaron una relación estadísticamente significativa entre la mejora del dolor y la ganancia de calidad de vida. Analizaron 737 pacientes tratados con gamma knife, se prescribió una mediana de dosis máxima de 85 Gy (rango de 70-90 Gy), con un seguimiento de al menos 12 meses, sus probabilidades actuariales de permanecer sin dolor sin medicación a los 3, 5, 7 y 10 años fueron del 71,8 %, 64,9 %, 59,7 % y 45,3 %, respectivamente

Existen pocas series que utilicen acelerador lineal (LINAC) y que informen un seguimiento a largo plazo, Bertrand Debono et al (49) analizaron 301 pacientes tratados con 90 Gy, entre 2006 y 2015 y se evaluó la respuesta clínica con una duración media de seguimiento de 54,6 meses (12-132 meses) se vió que en el 90,7% estaba libres de dolor, un 9,3 % permanecieron sin cambios y las tasas de control del dolor sin medicación es a los 0.5, 1, 2, 4, 5 y 10 años fueron 88,7 %, 85,0 %, 76,1 %, 68,8 %, 65,8 % y 48,1%, respectivamente

Las neuralgias como la del glosofaríngeo o del nervio esfenopalatino también han sido subsidiarias de tratamiento con radiocirugía. Dosis de 80Gy en la entrada de los nervios a nivel óseo harían desaparecer el dolor, pero de forma no inmediata. No se han reportado complicaciones de estos tratamientos, aunque en algunos casos son necesarias segundas irradiaciones para obtener el resultado deseado. [50, 51, 52)

Temblor

Se distinguen dos grandes tipos de temblor el temblor esencial (más frecuente) y temblor secundario (Enfermedad de Parkinson, encefalitis, accidentes cerebro-vasculares, esclerosis múltiple, epilepsia, entre otros).

Para su tratamiento existen fármacos como la L DOPA, técnicas intervencionistas como la estimulación cerebral profunda o la ablación por radiofrecuencia, y la radiocirugía estereotáctica craneal (mediante sistema Gamma Knife, GK).

La elección del tratamiento se intenta elegir en base a las características del paciente, sus comorbilidades y la resistencia a fármacos que obliga a plantear otras terapias. La estimulación cerebral profunda se caracteriza por lesionar el tejido de manera reversible, lo que confiere la posibilidad de que en caso de necesidad se podría parar la inhibición de las neuronas, aunque este procedimiento se realice con monitorización fisiológica y sea mas precisa, no deja de ser una técnica invasiva con importante morbilidad asociada. Por el contrario, la SRS no implica craniectomía y por ello no hay riesgo de sangrado o infección, pero en contra, es una técnica con efecto lesivo irreversible, por eso es de vital importancia que se haga de forma controlada y precisa sobre el núcleo o estructura anatómica oportuna: núcleo subtalámico, globo pálido interno o núcleo ventral intermedio del tálamo, todas ellas partes imprescindibles de la vía corticotalámica.

A. Niranjan et al. (53) compararon los resultados obtenidos en pacientes con temblor tratados con talamotomía con Gamma Knife, talamotomía por radiofrecuencia y estimulación profunda cerebral, se observaron 39 pacientes y se vio en los 3 grupos desaparición o mejoría notable del temblor estaba entre el 80-85%, siendo estas tres técnicas equivalentes e igualmente eficaces.

Ohye et al(54), presentó los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo en el que participaron 72 pacientes, los cuales presentaron temblor esencial. Aplicando 130Gy fueron evaluados pre y post-tratamiento mediante la escala UPDRS, de nuevo el 81% de los pacientes tuvieron una mejora del temblor entre bueno y excelente según la escala UPDRS. Las complicaciones aparecieron entre el 0-16% siendo las más comunes debilidad, hemiparesia y disfagia transitorias, aunque existen casos en la literatura de muerte (aspiración asociada a disfagia total) y persistencia de alteraciones neurológicas con el paso de los años. No existen datos que especifiquen si las peores complicaciones ocurrieron en pacientes que recibieron tratamiento de forma bilateral

No existen datos de calidad de vida.

Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Es la principal causa de ceguera en el primer mundo. Se conocen dos variantes de la misma la forma seca y la forma húmeda. La forma seca constituye cerca del 90% de todos los casos de DMS, ocasiona pérdida de la visión central y en la mayoría de los casos es autolimitada. Un 20% de los pacientes afectados de DMS seca progresarán a la forma húmeda. Esta es responsable de más del 90% de los casos de ceguera secundaria a la DMS. Se caracteriza por el desarrollo de una neovascularización macular aberrante subretiniana que en ocasiones sangra ocasionando una pérdida muy importante de la visión central. La etiopatogenia de la DMS es desconocida aunque se han involucrado factores de susceptibilidad genética, senescencia de la membrana de Bruch y anomalías en la perfusión ocular.

Numerosos tratamientos han sido ensayados en la DMS, incluyendo el tratamiento con láser, terapia fotodinámica y, más recientemente, el empleo de terapias biológicas con inhibidores del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR).

La radioterapia se ha utilizado con el objetivo de prevenir la destrucción del endotelio neovascular, inducir la regresión de la neovascularización e impedir la formación de nuevos vasos.

Recientemente se ha publicado INTREPID (55) un ensayo clínico aleatorizado con un seguimiento de 52 semanas, en el que se comparó diferentes esquemas de tratamiento 16Gy ó 24Gy ó placebo en pacientes que recibieron antiVEGF previamente, basal con RT y mensual si precisa. Las tres medidas de resultado utilizadas en el presente análisis fueron el número de inyecciones de ranibizumab PRN, el cambio medio en la agudeza visual y el cambio medio en el grosor del subcampo central OCT. Arrojaron resultados significativos con una disminución en la necesidad de antiVEGF y mejoró AV (ambos «p»), fue más eficaz para las

lesiones < 4 mm en la mayor dimensión lineal y con un volumen macular mayor que el valor medio de 7,4 mm³. Para el 26 % de los participantes con ambas características, la radioterapia dio lugar a una disminución del al menos un 55 % menos de inyecciones de ranibizumab (2,08 vs. 4,60; P = 0,0002), una mejora en la agudeza visual que fue 5,33 letras superior frente a placebo (+2,18 vs. -3,15 letras; P = 0,0284), y una reducción mayor de 71,1 mm en el grosor medio del subcampo central (-122,6 vs. -51,5 mm; P = 0,027).

Arritmias

Una arritmia es cualquier ritmo que no sea un ritmo sinusal normal con una conducción auriculoventricular (AV) normal. La documentación del ECG, la edad del paciente y el contexto clínico en el que se produce la arritmia son fundamentales para el tratamiento adecuado.

Estos fenómenos de reentrada condicionados por la fibrosis miocárdica causados por isquemia o no isquemia (inflamatoria, valvular, genética), pueden tener un impacto en el estilo de vida y las actividades diarias importantes.

El objetivo de la terapia para cualquier arritmia es mejorar los síntomas y prevenir un resultado potencialmente grave, principalmente la muerte súbita, la prevención del ictus también es un objetivo importante del tratamiento. La decisión de iniciar una estrategia de tratamiento a largo plazo, ya sea con un dispositivo o con un tratamiento farmacológico, depende de la gravedad y la frecuencia de los síntomas relacionados con la arritmia en comparación con los riesgos asociados con el tratamiento en sí.

De forma general para el tratamiento se utilizan antiarrítmicos (amiodarona, lidocaína, procainamida), DAI, ablación por radiofrecuencia y la radioablación estereotáctica de la arritmia. Aunque los DAI son capaces de prevenir la muerte súbita suele ser necesario terapias complementarias para mejor control de la arritmia.

La radioablación por catéter es la técnica más actual y aunque es muy útil muchas veces tiene sus limitaciones y esto es debido a que existe tejido arritmogénico inaccesible y con ello incapacidad de administrar energía ablativa adecuada de forma transmural a través del miocardio ventricular. Además, asocia alto riesgos de complicación del procedimiento y muerte(56)

La radioablación estereotáctica de la arritmia (STAR) tiene como objetivo reducir la carga de la arritmia a través de la administración no invasiva de dosis de radiación ablativa a través de la combinación del mapeo electrofisiológico 3D (EAM), las imágenes de cicatrices miocárdicas no invasivas (tomografía computarizada (TC), o tomografía por emisión de positrones (PET), o resonancia magnética cardíaca (cMR)(56)

Arjun Sharma et al 2010 (57) fue dentro de los primeros trabajos preclínicos y sugirieron que una sola dosis de 25-35 Gy es capaz de inducir fibrosis en el corazón de unos mini cerdos, lo que conduce a un bloqueo de la actividad eléctrica en el miocardio

Este método de tratamiento ha ido emergiendo y aunque no disponemos de evidencia con largo seguimiento a excepción de dos estudios de los que se hablará más adelante, se han ido publicando ensayos clínicos y reportes de caso.

Cvek et al. en 2014 [58], presento el primer reporte de caso de una mujer de 72 años tratada con STAR por TV recurrente y tormenta arrítmica (EA). No se observaron signos de toxicidad o arritmia maligna en los 120 días.

Cuculich et al. [56] publicó una serie de casos, donde cinco pacientes fueron tratados con STAR, este reporte incluía un flujo de trabajo. Los resultados arrojan que con una mediana de seguimiento de 12 meses se redujo la carga de TV, tanto durante las 6 semanas inmediatamente posteriores a la ablación (el "período de obtención", en el que pueden ocurrir arritmias debido a la inflamación posterior a la ablación), como después de las 6 semanas del periodo, con una reducción relativa del 99,9 % con respecto al inicio. A los 12 meses, de cada cuatro pacientes vivos, tres ya no recibían antiarrítmicos. Uno de los pacientes tuvo que reiniciar la amiodarona a los 9 meses. Otro paciente tuvo que recibir ablación con catéter a las 4 semanas debido a la interrupción incompleta de la TV. Un paciente murió de un accidente cerebrovascular 3 semanas después del tratamiento.

En el 2018 se publicaron resultados del primer ensayo prospectivo ENCORE-VT [59]. El estudio incluyó a 19 pacientes, la mayoría presentaban clase NYHA de III/IV (73,7%). Los criterios de valoración principales fueron la seguridad definida como hasta 90 días con $\leq 20\%$ de ocurrencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento que se cumplió en 17/19 pacientes (89,5%). En el 94 % (17 pacientes) a los seis meses se vio disminución de la carga de TV. Los dos eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (SAE) descritos en el artículo fueron una exacerbación de la insuficiencia cardíaca de grado III, que llevó a la hospitalización 65 días después de STAR, y la pericarditis de grado III, que llevó a la hospitalización a los 80 días y disminuyó después del tratamiento. Uno de los pacientes murió 17 días después del tratamiento debido a un accidente no relacionado.

Más tarde en la ASTRO 2019, dieron resultados a largo plazo [59, 60]. Las tasas de supervivencia a 12 y 24 meses fueron del 72 % y el 58 %, respectivamente. Entre las ocho muertes, una no estaba relacionada, tres poco probables (incluyendo un accidente, toxicidad por amiodarona y recurrencia de la TV) y finalmente cuatro muertes posiblemente relacionadas, incluidas dos insuficiencias cardíacas y dos recurrencias de TV. Además, se produjeron dos AEE tardíos (>6 meses), incluidos el derrame pericárdico de grado III a los 2,2 años y la fístula gastropericárdica de grado IV a los 2,4 años.

Neuwirth et al. [61] publicó datos a largo plazo con un seguimiento de 28 meses el mas largo de los publicados, en su serie de casos se incluyeron 10 pacientes clase II-III de la NYHA, se administraron 25 Gy al PTV usando CyberKnife. Después de la radiocirugía, cuatro pacientes experimentaron náuseas y un paciente presentó una progresión gradual de la insuficiencia mitral. Durante el seguimiento (mediana de 28 meses), la carga de TV se redujo en un 87,5 % en comparación con el valor

inicial ($P = 0,012$) y tres pacientes sufrieron muertes no arrítmicas. Después del período de seguimiento, la TV recurrió en ocho de 10 pacientes. El tiempo medio hasta la primera estimulación antitaquicardia y descarga fue de 6,5 y 21 meses, respectivamente.

La parte crucial para el éxito del tratamiento radica en una adecuada delimitación de volúmenes (parte crucial) y una delimitación de flujo de trabajo homogéneo entre centros que realizan este tratamiento.

La electrofisiología clínica, los métodos de imagen cardíaca no invasiva, como la resonancia magnética cardíaca (RM) y la tomografía computarizada (TC), ayudan a identificar y localizar la cicatriz miocárdica que puede tener un sustrato eléctrico anormal que causa taquicardia ventricular. Con el uso de la electrocardiografía multielectroda de la superficie corporal que crea una imagen cardíaca en combinación con las imágenes cardíacas estándar pueden identificar de manera no invasiva tanto la cicatriz miocárdica como la región arritmogénica de la que surgen las arritmias ventriculares. Con el uso de esta técnica es posible desarrollar un método totalmente no invasivo para la ablación de la taquicardia ventricular. (56)

La prescripción de dosis es un aspecto importante de la radiocirugía. La dosis de 25 Gy fue adoptada a partir del primer informe de caso humano por Lo, et al. [62,63, 64,65]; esta dosis se consideró segura. Blanck o et al, (66) estudio dosis mayores en corazones de cerdos que fueron capaces de producir mayor cicatriz siendo el tratamiento efectivo, sin aumento de toxicidad. El aumento de la dosis por encima de 25 Gy (30 Gy o más) conduce a la formación de cicatrices, por lo que el tratamiento podría ser más efectivo, según informaron Blanck, et al.

Otro dato a tener en cuenta que los volúmenes irradiados relativamente pequeños podrían ser suficientes para la reducción de la TV.

EPILEPSIA

No está claro de qué manera la radiocirugía afecta al metabolismo o anatomía implicados en los ataques epilépticos, pero son varios los grupos que han experimentado con animales y aplicado los resultados en humanos con disminución o incluso desaparición de los ataques epilépticos en algunos casos, aunque los resultados no son siempre satisfactorios. [67]

Una causa de epilepsia resistente al tratamiento farmacológico es la heterotopia periventricular (PVH), que consiste en un desorden migratorio neuronal lo que provoca acúmulos de sustancia gris a lo largo de los ventrículos laterales. Aunque las estructuras implicadas pueden variar, todos los pacientes con PVH presentan resistencia farmacológica. La resección de dichas zonas acarrea grandes consecuencias neurológicas, especialmente en área del lenguaje, sobre todo, cuando se trata del hemisferio dominante, por eso varios autores proponen la radiocirugía como forma alternativa de tratamiento. Las dosis óptimas a administrar se encuentran entre 30 y 37.5Gy, aunque dosis mayores se han aplicado con resultado satisfactorio si bien acarreando en algunos casos complicaciones

irreversibles. Los beneficios sólo se observarán cuando existan demostrados por resonancia magnética cambios tanto en secuencias convencionales (edema-radionecrosis) como en la espectroscopia, lo cual suele ocurrir a partir del 6°-9° mes desde el tratamiento. Aunque hay autores que demuestran desaparición de las crisis en el 50% de los pacientes, aunque hay estudios que no obtienen tal beneficio en el seguimiento a largo plazo, incluso se han descrito casos en los que la persistencia o empeoramiento de las crisis en posible relación al edema ocasionado por la radionecrosis a largo plazo que han requerido resecciones posteriores con mejoría sustancial de la clínica, pero sin cambios con respecto al inicio. [68,69]

En el caso de in epilepsia del área mesial temporal, se aplican 24-25Gy (Gamma Knife y acelerador lineal UNAC) en dosis única o en dos fracciones separadas 7 días, sobre al área afecta reconocible por EEG, generalmente, 4-6cm mesiales (amígdala hipocampo, el giro parahipocampal) y 4-6cm de neocórtex o sobre el lecho de lobectomía temporal con resultados dispares: desde la desaparición de las crisis en el primer año hasta empeoramiento de la frecuencia de las crisis así como aparición de complicaciones visuales en un alto porcentaje de pacientes, cefalea, depresión, afasia deterioro cognitivo Quizás las dosis son insuficientes y sin embargo los volúmenes tratados mayores de lo que deberían, lo que acarrea resultados insatisfactorios por un lado y fatales consecuencias por el otro. A pesar de los buenos y prometedores resultados comunicados en distintos trabajos, es preciso esperar al resultado de estudios actualmente en marcha antes de poder considerar la radiocirugía como una alternativa terapéutica estándar para el tratamiento de la epilepsia multirresistente. (67.69-71)

DESÓRDENES PSIQUIÁTRICOS

Es un campo en estudio por las características inherentes a los pacientes psiquiátricos que hacen especialmente difícil la inclusión de los mismos en protocolos nuevos de radiocirugía. Sin bien, existe cierta evidencia de que se podrían obtener buenos resultados a largo plazo en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, aplicando unos 110-120Gy sobre la cápsula interna.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La fisiopatología del Alzheimer se basa en la hipótesis de que existe un depósito de proteínas beta-amiloide, un acúmulo intracelular de ovillos neurofibrilares de proteína Tau y además una respuesta inflamatoria con activación de las células microgliales, que tiende a acumularse en las áreas de depósito de placas de beta-amiloide favoreciendo la liberación de mediadores de respuesta inflamatoria.

La radioterapia, como bien se sabe, es un potente antiinflamatorio y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de amiloidosis traqueobronquial, [79-81], amiloidosis orbitaria [150], o amiloidosis del párpado y conjuntiva [82].

Los investigadores del William Beaumont Research Institute de Michigan han presentado los resultados obtenidos con radioterapia sobre un modelo de enfermedad de Alzheimer en fase inicial en ratones transgénicos capaces de expresar placas de beta amiloide humano en la corteza cerebral y el hipocampo.

Los ratones recibieron dosis únicas de 5-15 Gy o tratamientos fraccionados (1 Gy/día x 10 días, 2 Gy/día x 5 días) sobre un hemisferio para poder luego comparar con el contralateral no tratado y a las 2-8 semanas se evaluó la presencia de placas de beta-amiloide mediante cortes histológicos del cerebro de los ratones. Ambos fraccionamientos fueron eficaces para reducir las placas de beta-amiloide. La reducción media en la presencia de placas de beta-amiloide a las 2-4-8 semanas del tratamiento fue del 29,3%, 45,7% y 56,9 % respectivamente para los tratamientos de dosis única y del 50,6% con esquema de 1 Gy/día x 10 días y del 72% con el esquema de 2 Gy/día x 5 días. La conclusión de los autores es que radioterapia a dosis bajas produce una reducción significativa en la expresión placas de amiloide y proteína Tau, relacionadas con la enfermedad de Alzheimer que estos datos sugieren que podría ser una nueva y prometedora alternativa e tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.[83,84]

Cl Roger et al (87) recientemente en el 2020 en la ASTRO, han publicado un estudio Fase II en el que se ha utilizado radioterapia holocraneal con DT de 10 Gy en 5 fracciones para la enfermedad de alzheimer , los resultados se han evaluado con test minimal validados MMSE -2, arrojando que en 3 pacientes de los 5 aleatorizados mejoraron su capacidad cognitiva, 1 se mantuvo estable, uno empeoro, no hubo toxicidad grado 3-4 relacionado con la radioterapia y en cuanto al PET mostraron estabilidad o ligera mejoría.

Nos hacen falta más estudios prospectivos, y actualmente hay otros estudios en marcha y probablemente los resultados estén más cerca de lo esperado.(Gráfico 2)

M. Chung and W.K. Chung / Clinical Approach of Low-Dose Whole-Brain Ionizing Radiation Treatment 5

Table 1
Clinical trials using LDIR for the treatment of Alzheimer's Disease

NCT No./ Institution	Inclusion criteria	RT dose	Primary outcome	Secondary outcome
02359864/Beaumont Hospital	N:30 MMSE; 10–20 Age: > 55 y	A: 10Gy/5fx B: 20Gy/10fx	Safety & Toxicity	PET, Neurocognitive test, 12 months after RT
02769000/University of Virginia Commonwealth	N:30 MMSE; not record prodromal- moderate stage Age: > 55 y	A: 10Gy/5fx B: 20Gy/10fx	Safety & Toxicity	Neurocognitive test, 12 months after RT
03352258/University of Geneva	N:20 MMSE; not record Age: 18–80 y	A: No RT B: 10Gy/5fx	Safety & Toxicity	Neurocognitive test, 12 months after RT
04203121/ Our Studies	N:10 KMMSE: 10–24 Age: 50–90 y	A: 9Gy/5fx B: 5.4Gy/3fx	Safety & Toxicity	MRI, PET, Neurocognitive test, 12 months after RT

RT, radiation therapy; MMSE, Mini-Mental Status Examination; KMMSE, Korean version Mini-Mental Status Examination.

PATOLOGÍA INFECCIOSA.

Neumonía por COVID 19:

La pandemia por COVID-19 causado por el virus SARS-CoV2, es una infección altamente contagiosa con alta morbilidad y mortalidad, que ha representado un problema de salud pública mundial, dentro sus complicaciones la mayor es la neumonía, que se caracteriza por tener un componente inflamatorio grave que conlleva a una disfunción respiratoria en algunos pacientes.

Desde los años 30 ya se usaba la radioterapia para tratar neumonía y se ha visto que la radioterapia de dosis bajas (LD-RT) no es invasiva y tiene efectos antiinflamatorios que pueden interferir con la cascada inflamatoria, reduciendo así la gravedad de la liberación de citoquinas asociada y podría ser útil en el tratamiento de la neumonía por COVID-19

Se ha visto que la infección presenta diferentes etapas la primera desencadenada por el propio virus y cursa como cuadro catarral y la segunda, por la respuesta del huésped. En la segunda etapa donde existe la enfermedad pulmonar establecida, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Durante esta etapa, los pacientes desarrollan neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia, produciendo imágenes de radiografía de tórax o tomografía computarizada con infiltrados bilaterales u opacidades de vidrio esmerilado. Una minoría de pacientes con COVID-19 progresará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. Se produce una liberación exagerada de citoquinas condicionando a una enfermedad más grave [72].

Hasta la fecha, no ha habido un tratamiento estandarizado para tal estado hiperinflamatorio. Las únicas opciones de tratamiento son las dirigidas a los efectos secundarios causados por el virus, como la inflamación y el SDRA pulmonar. Se ha demostrado que la supresión de los miembros proinflamatorios de la familia IL-1 e IL-6 tiene un efecto terapéutico en muchas enfermedades inflamatorias, incluidas las infecciones virales [72], [74]. Los corticosteroides se utilizan debido a su capacidad conocida para modular una variedad de citocinas comprometidas y aparentemente son eficaces para reducir el daño inmunopatológico. Otros tratamientos que han demostrado ser eficaces son el uso de inhibidores de las citocinas, como el anticuerpo monoclonal antirreceptor de interleucina humana (IL)-6, tocilizumab (inhibidor de la IL-6) o anakinra (antagonista del receptor IL-1) [75,76,77,78]. La falta de un tratamiento específico altamente efectivo, junto con el posible fracaso en la oferta de medicamentos de uso común debido a la gran demanda, hace necesario investigar nuevas terapias antiinflamatorias.

La LD-RT tiene un efecto antiinflamatorio, que podría ser útil en el tratamiento de las complicaciones respiratorias de la COVID-19. La eficacia antiinflamatoria de la LD-RT se ha demostrado en estudios clínicos y ha habido varios modelos experimentales, tanto in vitro como in vivo. (73). Este tipo de tratamiento no es invasivo y, por lo tanto, a priori, y se puede utilizar para todo tipo de pacientes.

Se han publicado diferentes estudios retrospectivos, así como reportes de caso, pero pocos ensayos clínicos aleatorizados, en estudio multicéntricos (74) no randomizado que se incluyeron 36 pacientes y se administraron dosis de 0,5 Gy en dosis única y se evaluaron en una primera fase parámetros oximétricos, inflamatorios y cambios radiológicos. Los valores fueron significativamente más altos ($p < 0,01$) en los supervivientes que las muertes por COVID-19 al inicio y 24 horas después de la LD-RT. 17 pacientes (50%) presentaron una mejora de SpO₂/FiO₂, (38,82 %). A la primera semana, 25/36 fueron evaluable, 21 pacientes (84%) tuvieron mejoría de SpO₂/FiO₂ del 76 %, mientras que los otros 4 pacientes no presentaron ninguna mejoría. 13 pacientes se evaluaron al mes ninguno de ellos necesitaban oxígeno suplementario. En todos los grupos se observó una disminución de la PCR. Siete pacientes (19,4%) murieron de COVID-19 en la primera semana y 1 paciente murió el día 11 después de la LD-RT. Todos los pacientes presentaron un alto valor CURB-65, 3 y 4 puntos, y se vio que en un 94% de los pacientes hubo mejoría significativa en dicho parámetro ($p < 0,01$),

CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA RADIOTERAPIA EN ENFERMEDADES BENIGNAS

El tratamiento no debe ser generalizado.

Obtener siempre consentimiento informado del paciente, asegurándose de éste ha comprendida por completo la información.

Se debe determinar el balance riesgo / beneficio en cada paciente individualmente.

Considerar la radioterapia si los tratamientos convencionales no han sido eficaces, o si son inaceptables las consecuencias de la abstención terapéutica.

Evaluar el riesgo a largo plazo del empleo de radiaciones ionizantes en función de la dosis total, fraccionamiento, órganos de riesgo, presencia comorbilidades y edad del paciente.

Seleccionar siempre, en la medida de lo posible, el campo de tratamiento más pequeño y la dosis efectiva más baja.

Establecer un adecuado seguimiento que permita evaluar tanto la respuesta y la eficacia del tratamiento como la aparición de complicaciones tardías.

Recomendar al paciente siempre la búsqueda de una segunda opinión alternativas terapéuticas ante cualquier mínima duda acerca del tratamiento.

CONCLUSIONES

Las enfermedades benignas aunque no presentan condiciones biológicas de enfermedad tumoral, son capaces de producir un grave deterioro en la calidad de vida del paciente, incluso en muchas ocasiones son limitantes, y esto no solo condiciona una inestabilidad personal si no también familiar y hasta social, incluso estas enfermedades suponen gastos excesivos en el sistema sanitarios sin alcanzar una mejoría en los síntomas de los pacientes, lo que conlleva a la búsqueda de nuevos tratamientos más eficaces como es el caso de la radioterapia que en muchas ocasiones supera su empleo en el tratamiento de patología benigna.

TABLA RESUMEN

	DOSIS TOTAL	DOSIS/ FX	FRACCIONAMIE NTO	DURACI ÓN TOTAL	OTROS
Osteoartritis	3-6 Gy	0,5-1 Gy/fx	2-3fx por semana	2- 3semana s, opcional 2do tto 4- 6 semanas después.	CTV Articulación afecta,0,5-1 cm según guías de contorneo.
Tendinitis/bur sitis/ sinovitis	3-6 Gy	0,5-1 Gy/fx	2-3fx por semana	2- 3semana s, opcional 2do tto 4- 6 semanas después.	CTV Articulación afecta,0,5-1 cm según guías de contorneo.
Osificación heterotópica	7-8 Gy como dosis única	D.U.	D.U.	DU	Articulación afecta más tejidos blandos periarticulare s
Queloides	D.U. 2- 5Gy 16-30 Gy	4-6Gy/fx	5fx /semana.	DU 2- 4semana s	Lecho Qx + 4mm Lesiones palpables + margen 2mm
Queloides braquiterapia	18 Gy	6Gy/fx	3fx/c/6horas	24 horas	5mm desde el centro del catéter

Dupuytren Ledderhose	DT 15- 30Gy	2-4Gy/fx	5fx semanal. 5fx/semanal en dos series, intervalos de 12 semanas	Repetir en 4-6 semanas después opcional	debe incluir los nódulos y cordones palpables + margen 3-5 mm.
Neuralgia Vpar.	70- 90Gy	90Gy/fx	Dosis Única	D.U.	Raiz de entrada del Vpar. Gasser
Temblor	130G y	130 SRS	Dosis única	DU	Talatomía
DMAE	16- 24Gy	1,8- 2Gy/fx	5fx/semanas	1-2 semanas	Retina coroide complejo.
Arritmias	25Gy	25Gy/fx	D.U.	D.U	Fusión TC+ mapeo electrofisioló gico
Neumonía covid 19	0.5– 1.5 Gy	0,5-1,5 Gy	D.U.	DU	Pulmón.
Alzheimer	10Gy	2Gy/fx	5f/semanas	1 semana	Holocráneo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. The Royal College Of Radiologists (2015). A review of the use of radiotherapy in the UK for the treatment of benign clinical conditions and benign tumours The Royal College Of Radiologists (RCR).
2. Ángel Montero Luis · Raúl Hernanz de Lucas · Asunción Hervás Morón · Eva Fernández Lizarbe · Sonsoles Sancho García · Carmen Vallejo Ocaña · Alfredo Polo Rubio · Alfredo Ramos Aguerri (2008). Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases. *Clin Transl Oncol* 10:334-346
3. Hildebrandt G, Radlimgmayr A, Rosenthal S et al (2003) Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats. *Int J Radiat Biol* 79:993– 1001
4. Hildebrandt G, Loppnow G, Jahns J et al (2003) Inhibition of the iNOS pathway in inflammatory macrophages by low-dose X-irradiation in vitro. Is there a time dependence? *Strahlenther Onkol* 179:158–166.
5. Oliver Micke 1 , M Heinrich Seegenschmiedt, German Working Group on Radiotherapy in Germany(2002) *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Feb 1;52(2):496-513
6. S. Broerse , Bartstre RW, van Bekkum DW, et al. The carcinogenic risk of high dose total bod irradiation in non-human primates. *Radiother Oncol*. 2000 Mar;54(3):247-53.
7. Broerse J, Van Bekkum DW. Animal models of radiation carcinogenesis and developments molecular biology, *Radiat Environ Biophys*. 1991;30(3):161-3.
8. Broerse J, Jansen JTM, Seegenschmiedt MH. Carcinogenic risks in radiotherapy of benign diseases from head to heel. *Radiother Oncol* 2004;71(supl. 1):1
9. Jansen JT, Broerse JI, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt HM. Estimation of the carcinogen risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. *Radiother Oncol*. 2005. 76(3):270-7
10. Broerse JI, Snijders-Kellholz A, Jansen JT, et al. Assessment of a carcinogenic risk for treatment of Graves' ophthalmopathy in dependence on age and irradiation geometry. *Radiother Oncol* 1999 Dec;53(3):205-8.
11. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37.
12. M.H. Seegenschmiedt, A. Katalinic, H.B. Makoski, W. Haase, G. Gademann, E. Hassenstein. Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47 (1) (2000), pp. 195-202
13. Beatriz Alvarez, Ángel Montero Luis; et al; Radiotherapy for osteoarticular degenerative disorders: When nothing else Works; *Osteoarthritis and Cartilage Open* Volume 1, Issues 3-4, January–February 2020.
14. Alvarez B, Montero A, et al. Radiotherapy CT-based contouring atlas for non-malignant skeletal and soft tissue disorders: a practical proposal from Spanish experience. *Br J Radiol* 2021.
15. Glatzel M, et al. Results of radiotherapy for gonarthrosis. *Benign News* 2002. 3:9-11.
16. S. Keller, K. Müller, R.D. Kortmann, U. Wolf, G. Hildebrandt, A. Liebmman, D. Baaske. Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthrosis: experiences from a retrospective East German bicenter study. *Radiat. Oncol.*, 8 (1) (2013), p. 29
17. O. Micke, M.H. Seegenschmiedt, I.A. Adamietz, G. Kundt, K. Fakhrian, U. Schaefer, R. Muecke. Low-dose radiation therapy for benign painful skeletal disorders: the typical treatment for the elderly patient? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 98 (4)(2017), pp. 958-963
18. Seegenschmiedt NH, et al, Epicondylitis humeri (EPH) and peritendinitis (PHS): evaluation of radiation therapy long term results and literature review. *Radiother Oncol*. 1998 Apr; 47(1): 17-28
19. O.J. Ott, S. Hertel, U.S. Gaipl, B. Frey, M. Schmidt, R. Fietkau. The Erlangen dose optimization trial for radiotherapy of benign painful shoulder syndrome. *Strahlenther. Onkol.*, 190 (4) (2014), p. 394
20. Boike AM, Snyder AJ, Roberto PD, Tabbert WG. Heel spur surgery. A transverse plantar approach. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1993 Jan;83(1):39-42
21. O. Micke, M.H. Seegenschmiedt. Radiotherapy in painful heel spurs (plantar fasciitis)—results of a national patterns of care study *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 58 (3) (2004), pp. 828-843
22. E. Canyilmaz, F. Canyilmaz, O. Aynaci, F. Colak, L. Serdar, G.H. Uslu, A. Yone Prospective randomized comparison of the effectiveness of radiation therapy and local steroid injection for the treatment of plantar fasciitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 92 (3) (2015), pp. 659-666
23. Seegenschmiedt et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy for prevention of heterotopic ossification (HO): first results of a randomized trial in high risk patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Aug 30;30(1):63-73
24. Heyd R, et al Radiation therapy for the prevention of heterotopic ossification at the elbow. *J Bone Joint Surg Am* 1973, Dec 55:1629-32.
25. Gabriele Reinartz · Hans Theodor Eich · Fabian Pohl. German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD) (2014) DEGRO practical guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders – Part IV Symptomatic functional disorders. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
26. Richards AM, Klaassen MF (1997) Heterotopic ossification after severe burns: a report of three cases and review of the literature. *Burns* 23:64-68
27. A F Brooker, J W Bowerman, R A Robinson, L H Riley Jr. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *Bone Joint Surg Am*. 1973 Dec;55(8):1629-32.
28. Erika Galieta et al (2022 Mar 3) Prophylactic Radiotherapy of Hip Heterotopic Ossification: A Narrative Mini Review. 2022 Mar-Apr; 36(2): 533–542.
29. Pakos EE, Ioannidis JP. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):888–895
30. Cai L, Wang Z, Luo X, She W, Zhang H. Optimal strategies for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A network meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;62:74–85
31. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Micke O; German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases. Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint—a multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):756-65.
32. Baird KS, Crossan JF, Ralston SH. Abnormal growth factor and cytokine expression in Dupuytren's contracture, *J Clin Pathol*. 1993 May;46(5):425-8.
33. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, et al. Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders. *J Invest Dermatol*. 1996 Apr;106(4):729-33.
34. M. Heinrich Seegenschmiedt, Oliver Micke, Marcus Niewald · Ralph Mücke · Hans Theodor Eich, Jan Kriz, Reinhard Heyd, The German Cooperative Group on Radiotherapy of Benign Diseases (GCG-BD) DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders Part III: Hyperproliferative disorders. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015.

35. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M et al (2012) Long- Term outcome of radiotherapy for early stage Dupuytren's disease: a Phase III clinical study. In: Eaton C et al (eds) Dupuytren's disease and related hyperproliferative disorders. Springer, Berlin, pp 349–371
36. Kohler AH. Et al. Radiotherapy of Dupuytren's contracture. 1984;25(6):851-3. Radiobiol Radiother (Berl).
37. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapy for prevention of disease progression in early-stage Dupuytren's contracture: initial and long-term results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 Nov 1;36(4):891-7.
38. Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Optimization of radiotherapy in Dupuytren's disease. Initial results of a controlled trial. Strahlenther Onkol. 2001 Feb;177(2):74-81.
39. Seegenschmiedt MH, Attassi M. Radiation therapy for Morbus Ledderhose indication and clinical results. Strahlenther Onkol. 2003 Dec;179(12):847-53.
40. Kutzner J, Schneider L, Seegenschmiedt MH (2003) Radiotherapy of keloids. Patterns of care study—results. Strahlenther Onkol 179:54–58
41. Guix B, Andres A, Salort P et al (2008) Keloids and hypertrophic scars. In: Seegenschmiedt MH et al (eds) Radiotherapy for non- malignant disorders. Springer, Berlin, pp 209–224
42. K Malaker 1, K Vijayraghavan, I Hodson, T Al Yafi. (2004) Retrospective analysis of treatment of unresectable keloids with primary radiation over 25 years. 2004. Oncol (R Coll Radiol) Jun;16(4):290-8.
43. Mankowski, Peter MD, MSc; Kanevsky, Jonathan MD, CM; Tomlinson, Jared MD; Dyachenko, Alina MSc; Luc, Mario MD . Optimizing Radiotherapy for Keloids A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities burn surgery and reserch. Ann Plast Surg. 2017 APR;78(4):403-411.
44. Paryani SB, Scott WP, et al. Management of pterygium with surgery and radiation therapy. The North Florida Pterygium Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28(1):101-3
45. Pajic B, Greiner RH. Long term results of non-surgical, exclusive strontium-90 beta irradiation of pterygia. Radiother Oncol 2005;74:25.
46. Bahn RS. Clinical review 157: pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(5):1939-46.
47. Alpert TE, Alpert SG, Bersani TA, et al. Radiotherapy for moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: improved outcomes with early treatment. Cancer J 2003;9(6):472-5.
48. Jean Régis, Constantin Tuleasca , Noémie Resseguier, Romain Carron, Anne Donnet, Jean Gaudart, Marc Levivier, Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study. Neurosurg. 2016 Apr;124(4):1079-87
49. Bertrand Debono¹, Jean-Albert Lotterie², Jean-Christophe Sol³, Philippe Bousquet⁴, Pierre Duthil², Sylvie Monfraix⁴, Yves Lazorthes², Jean Sabatier³, Igor Latorzeff Dedicated Linear Accelerator Radiosurgery for Classic Trigeminal Neuralgia: A Single-Center Experience with Long-Term Follow-Up. Neurosurg. 2019 Jan;121:e775-e785
50. Friehs G. et al. Stereotactic radiosurgery for functional disorders, 2001;23(6).
51. Stieber VW. et al Glossopharyngeal neuralgia treated with gamma knife surgery treatment outcome and failure analysis. Case Report. J Neurosurg 2005,102 suppl):155-157.
52. Pollock BE: et al. Stereotactic radiosurgical treatment of sphenopalatine neuralgia. Case report J Neurosurg 1997;87:450-453
53. A Niranjani 1 , A Jawahar, D Kondziolka, L D Lunsford. A comparison of surgical approaches for the management of tremor: radiofrequency thalamotomy, gamma knife thalamotomy and thalamic stimulation. Stereotact Funct Neurosurg. 1999;72(2-4):178-84
54. Chihiro Ohye 1, Yoshinori Higuchi, Toru Shibasaki, Takao Hashimoto, Toru Koyama, Tatsuo Hirai, Shinji Matsuda, Toru Serizawa, Tomokatsu Hori, Motohiro Hayashi, Taku Ochiai, Hirofumi Samura, Katsumi Yamashiro. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. Clinical Trial Neurosurgery. 2012 Mar;70(3):526-35; discussion 535-6.
55. Timothy L Jackson 1 , E Mark Shusterman, Mark Arnoldussen, Erik Chell, Kun Wang, Darius M Moshfeghi, INTREPID Study Group. Stereotactic radiotherapy for wet age-related macular degeneration (INTREPID): influence of baseline characteristics on clinical response, Retina. 2015 Feb;35(2):194-204
56. Phillip S. Cuculich, MD, Junjie Zhang, MS,* Yong Wang, PHD,* Kavita A. Desouza, MD, Ramya Vijayakumar, MS,* Pamela K. Woodard, MD,† Yoram Rudy, PHD. The Electrophysiological Cardiac Ventricular Substrate in Patients After Myocardial Infarction Noninvasive Characterization with Electrocardiographic Imaging. St. Louis, Missouri. Journal of the American College of cardiology Vol. 58, No. 18, 2011
57. Arjun Sharma , Douglas Wong, Georg Weidlich, Thomas Fogarty, Alice Jack, Thilaka Sumanaweera, Patrick Maguire. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. 2010 Jun;7(6):802-10. heart Rhythm.
58. Cvek J., Knybel L., Jiravsky O., Molenda L., Kodaj M., Fiala M., Peichl P., Feltl D., Januška J., et al. Radiocirugía estereotáctica para la ablación de la taquicardia ventricular. EP Eur.2019;21:1088-1095
59. Robinson C.G., Samson P., Moore K.M.S., Hugo G.D., Knutson N., Mutic S., Goddu S.M., Cooper D.H., Faddis M., Noheria A., et al. Resultados a más largo plazo de un estudio de fase I/II de la radioablación cardíaca no invasiva guiada por ep para el tratamiento de la taquicardia ventricular (ENCORE-VT)
60. Marcin Miszczyk,1,* Tomasz Jadczyk,2,3 Krzysztof Gołba,4,5 Wojciech Wojakowski,2 Krystian Wita,6 Jacek Bednarek,7 and Sławomir Blamek. Clinical Evidence behind Stereotactic Radiotherapy for the Treatment of Ventricular Tachycardia (STAR)—A Comprehensive Review. Int. J. Radiat. Oncol. 2019;105:682.
61. Neuwirth R., Cvek J., Knybel L., Jiravsky O., Molenda L., Kodaj M., Fiala M., Peichl P., Feltl D., Januška J., et al. Radiocirugía estereotáctica para la ablación de la taquicardia ventricular. EP Eur.2019;21:1088-1095
62. 73. Zei PC, Soltys SG, Loo B, et al.: First-in-man treatment of arrhythmia (ventricular tachycardia) using stereotactic radiosurgery. Heart Rhythm. 2013, 10:1–554
63. Lloyd M.S., Wight J., Schneider F., Hoskins M., Attia T., Escott C., Lerakis S., Higgins K.A. Clinical experience of stereotactic body radiation for refractory ventricular tachycardia in advanced heart failure patients. Heart Rhythm. 2019 doi: 10.1016/j.hrthm.2019.09.028
64. Chin R., Hayase J., Hu P., Cao M., Deng J., Ajijola O., Do D., Vaseghi M., Buch E., Khakpour H., et al. Non-invasive stereotactic body radiation therapy for refractory ventricular arrhythmias: An institutional experience. J. Interv. Card. Electrophysiol. 2020 doi: 10.1007/s10840-020-00849-0.
65. Palaniswamy C., Kolte D., Harikrishnan P., Khera S., Aronow W.S., Mujib M., Mellana W.M., Eugenio P., Lessner S., Ferrick A., et al. Catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia: Ten-year trends in utilization, in-hospital complications, and in-hospital mortality in the United States. Heart Rhythm. 2014 doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.012.
66. Blanck O, Bode F, Gebhard M, Hunold P, Brandt S, Bruder R, Grossherr M, Vonthein R, Rades D, Dunst J: Dose-escalation study for cardiac radiosurgery in a porcine model . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014, 89:590-8. 10.1016/j.ijrobp.2014.02.036
67. Friehs G. et al. Stereotactic radiosurgery for functional disorders, 2001;23.

68. Wu C. et al Radiosurgery for the treatment of dominant hemispheric periventricular heterotopia and intractable epilepsy in a series of three patients 2013;1:1-6
69. Chen N. et al. Delayed complications after Gamma Knife surgery for intractable epilepsy 2014;21:1525-1528
70. Liang S. et al Long-term follow up of very low-dose LINAC based stereotactic radiotherapy in temporal lobe epilepsy.
71. Yen Di, et al. Gamma knife radiosurgery for the treatment of recurrent seizures after incomplete anterior temporal lobectomy, 2009;18:511-514
72. Siddiqi Hasan K, Mehra Mandeep R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. J. Heart Lung Transp 2020;39(5):405–7.
73. M. Algara,^{a,1} M. Arenas,^{b,1} J. Marin,^c I. Vallverdu,^d P. Fernandez-Letón,^e J. Villar,^f G. Fabrer,^g C. Rubio,^h and A. Montero 2020. Low dose anti-inflammatory radiotherapy for the treatment of pneumonia by covid-19: A proposal for a multi-centric prospective trial. Clin Transl Radiat Oncol. 2020 Sep; 24: 29–33.
74. M. Arenas^{1,2,3} · M. Algara^{4,5,6} · G. De Febrer^{1,7} · C. Rubio⁸ · X. Sanz^{4,6,9} · M. A. de la Casa⁸ et al. Could pulmonary low-dose radiation therapy be an alternative treatment for patients with COVID-19 pneumonia? Preliminary results of a multicenter SEOR-GICOR nonrandomized prospective trial (IPACOVID trial).
75. Edward J. Calabrese, PhD*, and Gaurav Dhawan, MPH. How radiotherapy Was Historically used to treat Pneumonia: could it Be useful today?. YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE 86 (2013), pp.555-570.
76. Shivraj Hariram Nilea, Arti Nilea, Jiayin Qiu, Lin Lib, Xu Jiach, Guoyin Kaia. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. Cytokine and Growth Factor Reviews 53 (2020) 66–70.
77. Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. Ecanermedicallscience 14: 1022. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1022>.
78. Zhang Wen, Zhao Yan, Zhang Fengchun, Wang Qian, Li Taisheng, Liu Zhengyin, Wang Jinglan, Qin Yan, Zhang Xuan, Yan Xiaowei, Zeng Xiaofeng, Zhang Shuyang. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol 2020;214:108393.
79. Kurrus JA, Hayes JK, Holdal R, Menendez MM, Elstad MR. Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis Chest. 1998 Nov 114(5) 1489-92
80. Monroe AT, Walla R, Zlotnicki RA, Iantzi MA. Tracheobronchial Amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy. Chest, 2004 Feb 125(2) 784-9
81. Kaira S, Utz JP, Edell ES, Foote RL External-beam radiation therapy in the treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis. Mayo Clin Proc. 2002 Aug 76(8) 853-6
82. Pecora L Sambursky S, Vargha Z Radiation therapy in amyloidosis of the eyelid and conjunctiva a case report, Ann Ophthalmol. 1982 Feb 14(2):154-6
83. Wibon GO, Marples B. A New Use for an Old Treatment: Radiation Therapy and Alzheimer's Disease. Radiat Res 2016 Apr 19
84. Marples B, McGee M, Callen S, Bowen SE, Thibodeau B, Michael D8, Wilson GD, Maddens ME. Fontanesi 1, Martinez AA. Cranial irradiation significantly reduces beta amyloid plaques in the brain and improves cognition in a murine model of Alzheimer's Disease (AD) Radiother Oncol 2016 Mar;118(3):579-80 doi 10.1016/j.radonc.2015.01.010.
85. C.L. Rogers, S. Lageman, T.J. Harris, T. Thomas, P. Boling, J. Karis, J. Shi, J. Fontanesi. Low-Dose Whole Brain Radiation Therapy For Early Alzheimer's Dementia: Early Results From A Phase IIa Trial. POSTER Q&A SESSION| VOLUME 108, ISSUE 3, SUPPLEMENT , E747, NOVEMBER 01, 2020.

LINFOMAS

Daneli Ruíz, Ricardo Mendoza

Centro Universitario Contra el Cáncer. UANL. México

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un conjunto de neoplasias hematológicas derivadas del tejido linfático, linfocitos B para el Linfoma de Hodgkin (LH) y linfocitos B, T o NK para el Linfoma no Hodgkin (LNH). (1)

La incidencia en ambos sexos de linfoma de Hodgkin (LH) a nivel mundial es de 0.5 por cada 100,000 habitantes; con una mortalidad de 0.3.

Para el 2020 Globocan publicó 83,087 casos nuevos.

En España el LH se presenta en un 24 % de todos los linfomas, con una mortalidad de un 16.5% para ambos sexos. En México no existen datos concretos sin embargo en Instituto Nacional de Cancerología para el 2004 reportó una incidencia de alrededor 0.8 % de todos los casos anuales. Tiene una presentación bimodal siendo más frecuente en adultos con edad temprana (20-29 años) con otro incremento de incidencia después de los 55 años. En general la edad promedio al diagnóstico es de 39 años.

Dentro de los factores de riesgo se encuentra susceptibilidad genética, infección por virus de Epstein Barr (EBV) e inmunosupresión. (2,3)

Histológicamente el LH se caracteriza por las células de Reed-Sternberg: células grandes, binucleadas, con nucléolos prominentes y halo perinuclear; estas células habitualmente representan la minoría de las células encontradas. El LH puede categorizarse de acuerdo con la histología e inmunofenotipo. Se divide en clásico y no clásico, a su vez existen cuatro variedades de LH clásico. En este texto cuando se menciona LH se refiere exclusivamente al LH clásico.

Tabla 1. Linfoma de Hodgkin (LH): Tipo histológico			
	Frecuencia	Características	Marcadores
LH Clásico			
Esclerosis nodular	>70%	- Sin predilección por el género - Edad media 26 años - Involucro mediastinal frecuente 1/3 presenta síntomas B	CD 15 y CD 30 (+) CD 20 (+) ocasional
Celularidad Mixta	20%	- Más común en hombres de mayor edad - Frecuente involucro abdominal o enfermedad avanzada	

		• 1/3 presenta síntomas B	
• Rico en Linfocitos	5%	• Mejor pronóstico • Más común en hombres • Edad media 30 años • <10% con síntomas B • Poco común involucro mediastinal/abdominal	
• Depleción linfocitaria	<5%	• Peor pronóstico • Difícil de diferenciar del linfoma anaplásico de cel. Grandes. • Frecuente en hombres de edad avanzada • Generalmente diagnóstico en enfermedad avanzada • 2/3 presenta síntomas B	
LH no clásico			
• Nodular con predominio linfocítico	5%	• Historia natural similar a un LNH bajo grado • Tasas significativas de transformación (LNHDCGB) y frecuentes recaídas tardías • EBV negativo	CD 19, CD 10 y CD 45 (+) CD 15 y CD 30 (-)

La incidencia para Linfomas No Hodgkin (LNH) es de 2.7, con una mortalidad de 2.4.

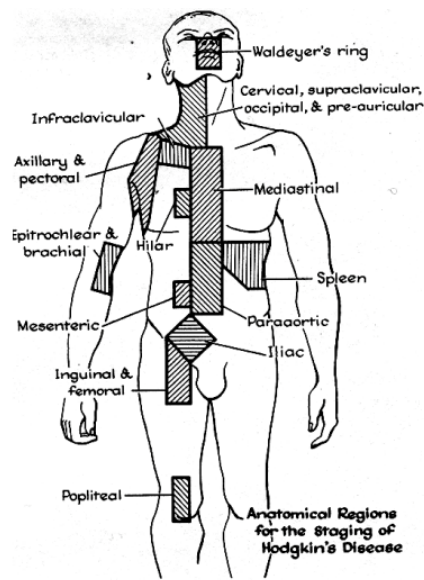
Es una patología originada de Linfocitos T o B, que se puede originar en la médula ósea o en los tejidos ganglionares periféricos. Durante el año de 2020 se reportaron 77,240 casos de LNH en los Estados Unidos con 19,940 muertes. El LNH es el séptimo cáncer no cutáneo más común y la novena causa de muerte. (43)(4)

Los LNH comprende una variedad de trastornos linfoproliferativos con un comportamiento biológico y clínico distinto dependiendo de cada subtipo. Se pueden dividir en linfomas indolentes y agresivos. Algunos agentes infecciosos se han asociado con subtipos específicos de linfomas: Virus de Epstein Barr (VEB) para el Linfoma de Burkitt (LB) y el Linfoma T/NK extranodal tipo nasal; virus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1) para Linfoma/leucemia de células T del adulto; Helicobacter pylori para el Linfoma de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT); y ciertos microorganismos para determinados linfomas de la zona marginal extranodales. (4,5)

Tabla 2. Clasificación del Linfoma No Hodgkin	
Bajo Grado (Indolentes)	
Linfoma Folicular	20-25%
Linfoma linfocítico pequeño	7%
Linfoma de la zona marginal extranodal MALT	7%
Linfoma de la zona marginal nodal	<2%
Alto grado (Agresivos)	
Linfoma difuso de células grandes B	30-35%
Linfoma de células T (diferentes subtipos)	10-12%
Linfoma de células del manto	6%
Linfoma Linfoblástico	<2%
Linfoma de Burkitt	<1%

La clasificación de Ann Arbor, utilizada desde 1971, se estableció con el fin de determinar la extensión del LH y LNH nodal. Fue modificada en 1989 en Cotswolds, Inglaterra y finalmente en 2014 por Lugano. (6,7)

Tabla 3. Clasificación modificada de Ann Arbor para linfomas primarios		
Estapa clínica	Involucro nodal	Involucro extranodal
Enfermedad limitada		
I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Lesión extranodal única sin involucro nodal
II	Dos o más grupos nodales del mismo lado del diafragma	EC I o II nodal con involucro limitado de un sitio extranodal contiguo
II bulky*	EC II con enfermedad bulky	N/A
Enfermedad avanzada		
III	Ganglios en ambos lados del diafragma	N/A
IV	Involucro extra-linfático adicional no contiguo	N/A
A: Sin síntomas sistémicos presentes B: Fiebre <30°C inexplicable, sudoración nocturna, pérdida >10% peso en los últimos 6 meses E: Involucro extranodal S: involucro esplénico X: Enfermedad voluminosa (>10 cm)		
N/A No aplica *La enfermedad bulky se puede tratar como limitada o avanzada y esto será determinado por la histología y el número de factores pronóstico.		



La poliquimioterapia e inmunoterapia han mejorado la supervivencia de los pacientes. Al mismo tiempo el tratamiento con radioterapia ha sido reducido, tanto en dosis como en campos o volumen de tratamiento.

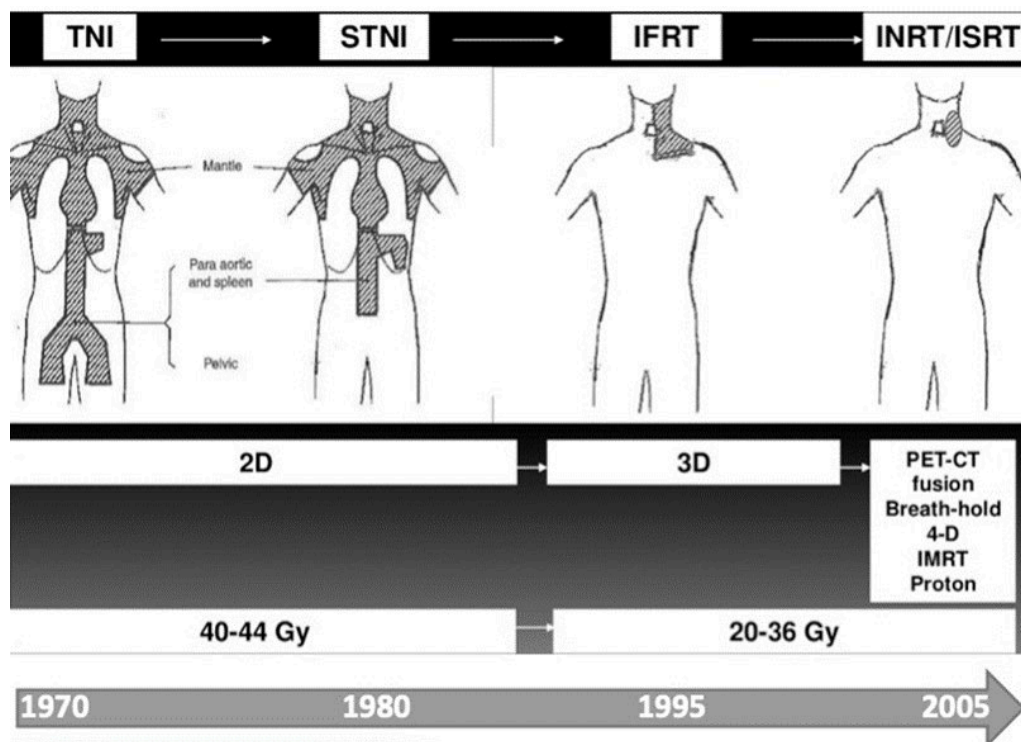
La reducción de los campos o volúmenes de radiación; con anterioridad a la década de 1990, la radioterapia incluía campos de tratamiento extensos en las que se cubrían todos los grupos ganglionares de uno o ambos lados del diafragma; irradiación nodal total (INT), irradiación nodal subtotal (STNI), radioterapia a campo extendido (EFRT), manto, Y invertida.

Posteriormente se demostró que radiar sólo la región inicialmente involucrada, radioterapia a campo involucrado (IFRT), resultaba en un control similar de la enfermedad con disminución en la toxicidad aguda y tardía. Esto es un aspecto importante ya que algunos pacientes, especialmente aquellos con linfomas con pronósticos favorables, pueden fallecer por complicaciones tardías del tratamiento (neoplasia inducida por radiación, cardiopatías, etc.).

En el momento en que se utilizaba la IFRT, la planeación de dichos campos de tratamiento se realizaba con técnicas de 2-D, en donde se utilizaban las estructuras óseas para delimitar los campos de tratamiento.

La radioterapia a sitio involucrado (ISRT) fue introducida hace aproximadamente 15 años y se ha convertido en un estándar de tratamiento, esta técnica comprende una planeación basada en un estudio de simulación en tres dimensiones, donde se incluye únicamente a los ganglios afectados en el volumen de tratamiento.

Recientemente la radioterapia a ganglio involucrado (INRT) ha sido implementada, la diferencia principal con la ISRT radica en que con la INRT se cuenta con un estudio de simulación que permita delimitar con precisión el ganglio o ganglios involucrados, como un PET/CT, previo a la administración de quimioterapia.



Por consiguiente, la utilización de PET para valoración de la respuesta al tratamiento posterior a los primeros ciclos de quimioterapia permite identificar y categorizar a grupos de pacientes con diferentes pronósticos dependiendo de la respuesta que se tenga con la quimioterapia; ha sido utilizado para guiar la dosis o incluso la indicación de radioterapia en algunos casos. Es importante para el profesional en oncología radioterápica conocer la escala de respuesta al tratamiento por PET según Deauville. Se considera un valor de 1-3 negativo en la escala de Deauville.

Tabla 4. Escala de Deauville de 5 puntos

1	Sin captación
2	Captación $\leq$ a la del mediastino
3	Captación $>$ a la del mediastino, pero $\leq$ a la del hígado
4	Captación moderadamente mayor al hígado
5	Captación notablemente mayor al hígado y/o nuevas lesiones

En los siguientes párrafos se discutirán las indicaciones de radioterapia en: LH clásico, que representa el 95% de los LH; Linfoma folicular (LF), que comprende 20-25% de los LNH; y Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB), 30-35% de los LNH.(8) Una Breve mención de Linfomas Cutáneos y Extranodales.

Definiciones en cuanto a los esquemas de quimioterapia.

- **ABVD:** adriamicina (doxorubicina), bleomicina, vinblastina y dacarbazina (DTIC)
- **BEACOPP:** bleomicina, etopósido (VP-16) adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona
- **BEACOPP escalado (esc):** Se inicia a dosis más bajas y va aumentando de acuerdo con tolerancia del paciente

- **Standard V:** adriamicina, mecloretamina (mostaza nitrogenada), vincristina, vinblastina, bleomicina, etopósido y prednisona
- **A-AVD:** brentuximab vedotin, adriamicina, vinblastina, dacarbazina.
- **CHOP:** ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona
- **R-CHOP:** Rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona

Radioterapia en linfomas de Hodgkin etapas I-II

El 60% de los pacientes con LH clásico se presentan en etapas tempranas. Históricamente el tratamiento del LH incluía laparotomía exploradora con irradiación subtotal nodal (STNI), lo cual resultaba en un control a largo plazo de 70-80%, a costa de toxicidades severas. En la actualidad la terapia adaptada es un estándar de tratamiento para pacientes con LH en etapas I-II, es decir, es diferente tratamiento para pacientes con riesgo favorable o riesgo desfavorable.

Diferentes grupos de investigación han establecido criterios para distinguir ambos grupos de riesgo.(9)

Tabla 5. Factores de riesgo				
	GHSG	EORTC	NCCN	NCIC-CTG
VSG y síntomas B	>50 mm/h sin síntomas B >30 mm/h con síntomas B	>50 mm/h sin síntomas B >30 mm/h con - síntomas B	> 50 mm/h o síntomas B	>50 mm/h o Síntomas B
Enfermedad voluminosa mediastinal (>1/3 diámetro torácico)	Si	Si	Si	Si
Involucro nodal	>2	>3	>3	>3
Enfermedad voluminosa			>10cm	>10cm
Edad		≥50 años		≥40 años
Involucro extranodal	Si			
Hostología				Celularidad mixta o rico en linfocitos
Germán Hodgkin Study Group (GHSG), European Organization for Research in Treatment of cancer (EORTC) National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG), Velocidad de sedimentación Globular (VSG).				

La presencia de uno o más factores indica un riesgo desfavorable. Adaptado de Bröckelmann et al. (9)

Las recomendaciones actuales sobre el tratamiento con radioterapia en etapas tempranas se han establecido al responder las siguientes preguntas:

- ¿Es seguro reducir el campo de tratamiento con radioterapia?
- ¿Es necesario agregar quimioterapia al tratamiento con radiación?
- ¿Es necesario agregar radiación al tratamiento con quimioterapia?
- ¿Es seguro reducir la dosis de radiación?
- ¿Se puede omitir la radioterapia en pacientes con respuesta completa (RC) por PET a la quimioterapia?

¿Es seguro reducir el campo de tratamiento con radioterapia?

En cuanto a la reducción del campo del tratamiento específicamente en LH, los estudios aleatorizados del Instituto Nazionale Tumori, GHSG-HD8 y EORTC-H8 demostraron que para pacientes tratados con quimioterapia es seguro reducir el campo de tratamiento de STNI o EFRT a IFRT. (10–13) Sin embargo, como se comentó previamente, en las guías de tratamiento y los estudios contemporáneos se sugiere ISRT o INRT.(14)

¿Es necesario agregar quimioterapia al tratamiento con radiación?

El estudio aleatorizado GHSG-HD7 demostró resultados superiores en pacientes con riesgo favorable al agregar dos ciclos de esquema de quimioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) previos a la radiación, con una sobrevida libre de falla al tratamiento reportada a 7 años de 88% vs 67% sin la quimioterapia, $p<.0001$.(15). De este modo la quimioterapia había logrado mejorar el desenlace de estos pacientes. Por lo tanto, mientras que ya se había confirmado que no era necesario consolidar con radioterapia utilizando grandes campos de tratamiento, se investigó si era seguro omitir la radiación en pacientes con RC (por tomografía y clínica) a la quimioterapia.

Distintos estudios aleatorizados que estudiaron el valor de la radioterapia arrojaron resultados heterogéneos.(5,16,17) Sin embargo la interpretación de estos estudios es difícil por distintos esquemas y ciclos de quimioterapia usados (aún entre los diferentes brazos de un mismo estudio) y los campos y dosis de radiación mayores a las ahora recomendadas.

¿Es necesario agregar radiación al tratamiento con quimioterapia?

Un meta-análisis de Bank et al investigó el impacto de la radioterapia, incluyendo sólo estudios en los que se usaba el mismo número de ciclos de quimioterapia en cada brazo: los resultados señalaron mejor sobrevida global HR=0.48 $p=0.07$ (HR=0.31 $p<.0001$, al excluir dos estudios con alto riesgo de sesgo por la gran proporción de pacientes asignados a radiación que no fueron radiados).(18)

¿Es seguro reducir la dosis de radiación?

En el estudio GHSG-HD10 se incluyeron pacientes con riesgo favorable que fueron aleatorizados a 4 o 2 ciclos de ABVD, seguidos de 30Gy o 20Gy de IFRT, en un diseño de 2X2; los investigadores reportaron similar tasa de sobrevida libre de falla al tratamiento a 5 años entre dosis altas y bajas de radiación (93.4% vs 92.9% HR=1 p=1) y entre 4 y 2 ciclos de ABVD (93% vs 91.1% HR=1.17 p=.39)(19). Por tanto, muchos pacientes con riesgo favorable son tratados con dos ciclos de ABVD seguidos de IFRT/ISRT 20Gy. Sin embargo, para pacientes con riesgo favorable que son inicialmente tratados con el esquema Stanford V abreviado (adriamicina, vinblastina, clormetina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona; por 8 semanas) la radioterapia de consolidación recomendada según este protocolo comprende dosis de 30Gy. (20)

Por su parte, el estudio GHSG-HD11 incluyó pacientes con riesgo desfavorable, igualmente aleatorizados, según el diseño 2X2 a ser tratados con dos esquemas de quimioterapia diferentes: ABVDX4 (por 4 ciclos) o BEACOPP4 y con 2 dosis de radiación diferentes: IFRT 30Gy o 20Gy. En los pacientes tratados con 4 ciclos de BEACOPP la tasa de sobrevida libre de falla al tratamiento a 5 años fue similar entre 30Gy y 20Gy (87% vs 86.8%), sin embargo, en pacientes tratados con ABVD los resultados entre 30Gy y 20Gy (85.3% vs 81.1%) no corroboraron la no inferioridad con menor dosis de radiación. Dado que el esquema BEACOPP se asoció a mayores toxicidades de severas, los investigadores concluyeron que el esquema de ABVDX4 seguidos de IFRT 30Gy representaba un tratamiento adecuado en estos pacientes con riesgo desfavorable. (21) Una segunda opción de estos pacientes que ha demostrado mejor sobrevida libre de progresión según el estudio GHSG-HD14 es el esquema ABVDX2 + BEACOPPescX2 (esquema de más intensidad que BEACOPP) seguido de IFRT 30Gy, aunque este esquema se asocia a una mayor toxicidad. (22)

¿Se puede omitir la radioterapia en pacientes con respuesta completa (RC) por PET a la quimioterapia?

Recientemente se ha investigado la posibilidad de modificar el tratamiento o incluso omitir la radiación de acuerdo con la respuesta por PET a los primeros ciclos de quimioterapia. Es necesario señalar que este concepto de omisión de la radioterapia en pacientes respondedores por PET, es diferente al del beneficio establecido de la radioterapia de consolidación para pacientes con RC (por tomografía o clínica), la diferencia probablemente radique en el valor predictivo que es >94%.(23)

El estudio RAPID incluyó pacientes con riesgo favorable que recibían ABVDX3, posteriormente se le realizaba PET, aquellos con PET negativo (PET-) fueron aleatorizados a IFRT 30Gy o no recibir más tratamiento. Aquellos con PET+ recibían un ciclo más de ABVD e IFRT 30Gy. Para los pacientes con PET - la sobrevida libre de progresión a tres años con IFRT fue 94.6% vs 90.8% para los pacientes sin más tratamientos RR=1.57 p=0.16, sin embargo, sin alcanzar el valor preestablecido de no inferioridad. Aun mas, en el análisis per-protocolo esta

diferencia fue ampliada: 97.1% con IFRT vs 90.8% sin mas tratamiento RR=2.36 p=.002. No obstante la sobrevida global fue similar en ambos brazos.(24)

Ahora bien, en el estudio EORTC-HL10, los pacientes con riesgo favorable fueron tratados con dos ciclos de ABVD, posteriormente se valoró su respuesta con un PET, siendo aleatorizados dos brazos de tratamiento. El primer brazo recibió tratamiento estándar con tres ciclos en total de ABVD + INRT 30Gy (independientemente del resultado de PET en el segundo ciclo). En el brazo experimental el tratamiento era modificado en base al PET del segundo ciclo, los pacientes con PET- recibían dos ciclos más de ABVD sin radiación, mientras que los pacientes con PET+ recibían dos ciclos mas de BEACOPPesc seguidos de INRT 30Gy. Los pacientes con riesgo desfavorable también fueron aleatorizados a tratamiento estándar o tratamiento modificado en base al PET; solamente que recibieron ABVDX4 + INRT 30Gy en el brazo estándar (independientemente del resultado del PET en el segundo ciclo); mientras que los pacientes en el brazo experimental con PET- recibían 4 ciclos mas de ABVD (en total 6) sin radiación y los pacientes con PET+ recibían el mismo tratamiento que los pacientes con riesgo favorable (BEACOPPescX2 seguidos de INRT 30Gy). 81.2% de toda la cohorte alcanzaron un PET-; para los pacientes con riesgo favorable la sobrevida libre de progresión a 5 años fue 99% en el brazo estándar (con INRT) vs 87.1% en el brazo experimental (sin INRT) HR=15.8; para los pacientes con riesgo desfavorable estos resultados fueron 92.1% vs 89.6% respectivamente HR 1.44 ; en ningún grupo de riesgo se demostró la no inferioridad de omitir la radioterapia, sin embargo la sobrevida global fue similar en ambos brazos para cada grupo de riesgo. Para los pacientes con PET+ independientemente del grupo de riesgo, se consiguió una mejor sobrevida libre de progresión en el brazo experimental (con el esquema más agresivo de quimioterapia seguido de INRT) 90.6% vs 77.4% HR 0.42 p=.002. En conclusión, los autores recomendaron modificar el tratamiento si se obtiene una PET+, sin embargo, no se logró asegurar la seguridad de omitir la radioterapia en caso de PET-, tanto en riesgo favorable como desfavorable. Algo importante por mencionar es el hecho de qué el beneficio en el control de la enfermedad otorgado por la radioterapia de consolidación en casos respondedores por PET fue notablemente mayor para aquellos pacientes con riesgo favorable en comparación con el grupo de riesgo desfavorable, que recibieron menos ciclos de quimioterapia (4 vs 6). (25)

Por último, el estudio RATHL realizado en pacientes con etapas II-IV, con pacientes EC II de riesgo desfavorable representando el 41.6%, demostró resultados favorables sin radiación. En este estudio se otorgaba ABVDX2 y se realizaba un PET, en caso de PET- (83.7%) se aleatorizaba a los pacientes a recibir ABVDX4 o AVDX4. A 3 años la sobrevida libre de progresión posterior a un PET- fue de 85.7% y 84.4% respectivamente (en toda la cohorte pacientes EC II-IV). Se recomendó omitir la radiación en pacientes con PET-. En base a estos favorable resultados, algunos investigadores consideran prudente omitir la radiación en caso de PET-.(26)

La evidencia actual confirma el valor a radioterapia de consolidación como estándar de atención para pacientes con LH riesgo favorable en etapas tempranas que logran una respuesta metabólica después de dos ciclos de ABVD.

En base a los resultados reportados en el estudio fase III GHSG HD16 donde se aleatorizaron 1150 pacientes a un tratamiento de modalidad combinada (CMT) con 2 × ABVD + IFRT 20 Gy vs tratamiento guiado por PET, omitiendo la IFRT después de PET negativo (puntuación de Deauville <3) posterior a 2 ciclos de ABVD, se observó una SLP a 5 años de 93,4% (IC del 95%, 90,4% a 96,5%) con CMT y 86.1% (IC del 95%, 81,4% a 90,9%) con ABVD (diferencia 7,3% [IC del 95%, 1,6% a 13,0%] en los pacientes PET-2 negativo; sin diferencia en SG a 5 años (98,1% vs 98,4%) demostrando que la radioterapia no puede omitirse en la modalidad de tratamiento combinada aun con PET-2 negativo sin una pérdida clínicamente relevante del control tumoral. (27)

Tomando en cuenta los estudios presentados se pueden emitir las siguientes conclusiones:

- La mayoría de los pacientes en riesgo favorable son tratadas con ABVDx2 seguidos de IFRT/ISRT 20Gy, aunque el esquema Stanford V abreviado seguido de IFRT/ISRT 30Gy es una alternativa aceptable.
- La mayoría de los pacientes en riesgo desfavorable son tratados con ABVDx4 seguidos de IFRT/ISRT 30Gy, aunque el esquema ABVDX2 + BEACOPPescx2 seguido de IFRT/ISRT 30Gy puede ofrecer mejor sobrevida libre de progresión a costa de una mayor toxicidad.
- En pacientes con riesgo favorable con un PET- posterior a ABVDX2-3, el omitir la radiación (con 3-4 ciclos totales de ABVD) ofrece un control inferior de la enfermedad, sin afectar la sobrevida global.
- En pacientes con riesgo desfavorables con un PET- posterior a ABVDX2, el omitir la radiación (con 6 ciclos totales de ABVD) no afecta la sobrevida global, mientras la disminución en el control es menor a la observada en pacientes con riesgo favorable.
- En pacientes con un PET+ posterior a ABVDX6-8, independientemente del riesgo, escalar a BEACOPPescX6 seguido de IFRT/ISRT 30Gy se asocia una mejor sobrevida libre de progresión.
- Pacientes LH favorable en estadio temprano, una PET + después de 2 ciclos de ABVD indica un alto riesgo de fracaso del tratamiento. En pacientes PET negativo posterior a 2 ciclos de AVBD, la radioterapia no puede omitirse de la CMT sin una pérdida clínicamente relevante del control tumoral. Se recomienda ISRT 20 Gy.

Radioterapia en Linfoma de Hodgkin etapas III-IV

Los LH en etapas avanzadas son manejados con quimioterapia. El esquema de tratamiento mayormente usado es ABVDX6-8, sin embargo, otras opciones incluyen BEACOPPescX6 y Stanford V. Recientemente se ha añadido además el esquema con A-AVD. Tradicionalmente la radioterapia se reserva para regiones con involucro extranodal, enfermedad voluminosa inicial o enfermedad residual. En la actualidad la indicación de radioterapia depende del esquema de quimioterapia utilizado, distinta intensidad de quimioterapia podría derivar en diferentes indicaciones de radiación.

En el estudio UKGL-LY09, en el cual se trabaja en pacientes con ABVDX6, recomendaba IFRT sólo en caso de enfermedad voluminosa inicial o residual. Al comparar el desenlace de manera retrospectiva entre pacientes que recibieron o no IFRT se observó una mejor sobrevida libre de progresión con IFRT (86% VS 71% HR=0.43 $p<.001$) y mejor sobrevida global (93% vs 87% HR 0.47 $p<.001$). (28) En contraste, como fue previamente mencionado, el estudio RATHL reportó excelentes resultados en pacientes con LH etapas II-IV respondedores por PET al segundo ciclo de ABVD, en quienes no se sugería radioterapia, documentándose sobrevida libre de progresión a 5 años = 85% (26). Finalmente, el estudio HF0607 recientemente publicó los resultados de pacientes con PET- posterior a ABVDX2 (87%), que recibieron cuatro ciclos más de ABVD y fueron aleatorizados a radioterapia 30Gy en caso de enfermedad voluminosa inicial ($\geq 5\text{cm}$) contra no más tratamiento, a 3 años de la radioterapia no alcanzó a demostrar una mejor sobrevida libre de progresión (97% vs 93% $p=.288$). (29)

Con referencia a los pacientes que son tratados con el esquema Stanford V, al igual que en pacientes en etapas tempranas (aunque en etapas avanzadas el esquema dura 12 semanas) la consolidación con radioterapia 30Gy de acuerdo al protocolo está indicada en caso de enfermedad mediastinal voluminosa o adenopatías inicialmente $\geq 5\text{cm}$. (30)

Para los pacientes tratados con BEACOPP las indicaciones de radioterapia son diferentes. El estudio GHSG-HD12 aleatorizó en un diseño 2X2 a pacientes con LH etapas IIB-IV a ser tratados con 8 ciclos de dos diferentes variedades de BEACOPP; y a recibir o no IFRT 30Gy de consolidación para enfermedad voluminosa inicial $>5\text{cm}$ o residual $\geq 1,5\text{cm}$. A cinco años la tasa de Sobrevida libre de falla al tratamiento fue de 90.4% con IFRT vs 87% sin IFRT HR=1.29; documentándose que sólo en el subgrupo de pacientes con residual $\geq 1.5\text{cm}$ existió un beneficio absoluto de consolidar con radioterapia (5.8%). (31) Con todo, la indicación de radioterapia para pacientes tratados con BEACOPP en la era del PET, deriva del estudio GHSG-HD15, en el que el tratamiento con 6 ciclos de BEACOPPesc con radioterapia 30Gy sólo en caso de residual $\geq 2.5\text{cm}$ positivo por PET mostró una tasa sobrevida libre falla al tratamiento de 89.3% y una sobrevida global de 95.3%. (32)

Para concluir, se puede aseverar las siguientes indicaciones de radioterapia para pacientes con LHN en etapas avanzadas:

- Los pacientes tratados con ABVDX6-8 parecen obtener un beneficio al agregar IFRT/ISRT 30-36Gy de consolidación en caso de enfermedad voluminosa inicial o residual. Sin embargo, en base a estudios más recientes la radioterapia pudiera omitirse en pacientes con PET- posterior al segundo ciclo.
- Los pacientes tratados con Stanford V deben ser consolidados con IFRT/ISRT 30-36Gy en caso de enfermedad voluminosa mediastinal o adenopatías inicialmente $\geq 5\text{cm}$.
- Para pacientes tratados con BEACOPPescX6, se sugiere IFRT/ISRT 30-36Gy en caso de enfermedad residual $\geq 2.5\text{cm}$ y PET+.

Radioterapia en Linfoma NO Hodgkin

Radioterapia en linfoma folicular

El LF se presenta en un 15-25% en etapas I-II, siendo el más significativo de los indolentes. Varias instituciones han reportado control a largo plazo $>90\%$ con radioterapia, sin embargo, con sobrevida libre progresión 40-50% y sobrevida global igual al 60%. Por otro lado, algunos estudios retrospectivos y poblacionales parecen señalar mejores resultados en sobrevida libre de progresión con tratamientos combinados: quimioterapia-radioterapia, inmunoterapia-quimioterapia o inmunoterapia-radioterapia; pero la sobrevida global no se ha encontrado superior. Así mismo, la vigilancia se ha considerado como una alternativa debido a una similar sobrevida global reportada en algunos estudios. Ahora bien, las recurrencias observadas después de 10 años en pacientes tratados con radioterapia son excepcionales, por lo que la radioterapia resulta curativa en este 40-50% que permanecieron sin progresión. Por consiguiente, la radioterapia como única modalidad permanece el tratamiento de elección en etapas tempranas.(33)

Un estudio de British National Lymphoma Investigation investigó diferentes dosis de radioterapia para LNH. Los linfomas indolentes (64% LF) que recibirían tratamiento con radiación (69% como única modalidad en forma radical) fueron aleatorizados a recibir IFRT 40-45Gy o 24Gy. Las respuestas globales fueron 93% con dosis altas y 94% con dosis bajas $p=.72$; y a 5 años la sobrevida libre de progresión local fue 78.9% y 75.6% $p=.37$.(34)

Los LF en etapas I-II voluminosas o III-IV son consideradas enfermedades crónicas incurables. El tratamiento sistémico está indicado dependiendo de la carga tumoral y del estado clínico del paciente. La radioterapia se considera sólo con intención paliativa. Respecto a este punto, una dosis de 4Gy en 2 fracciones, aunque inferior en respuesta globales a la dosis de 24Gy (80% vs 91% $p=.0096$), puede ser utilizada como dosis paliativa. (35)

Radioterapia en linfoma difuso de células grandes B

Históricamente la radioterapia no se consideraban este tipo de linfomas agresivos, debido a que los pacientes presentaban recaídas en múltiples sitios. Previo a la era del rituximab (R) se realizaron algunos estudios aleatorizados que valoraban si la consolidación con radioterapia posterior a un tratamiento sistémico otorgaba mejores resultados, sin embargo, los resultados no fueron uniformes. El estándar actual de tratamiento es con tres-seis ciclos de rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona dependiendo de la etapa clínica.

Respecto a la dosis de radiación, el estudio aleatorizado previamente mencionado de British National Lymphoma Investigation comparó dosis de 40Gy contra 30Gy para linfomas agresivos (82% LDCGB, 80% con intención radical posterior a quimioterapia); la respuestas globales fueron 91% en ambos grupos $p=.87$, mientras que a 5 años la sobrevida libre de progresión local fue 83.5% con 40-45Gy y 82.2% con 30Gy $p=.66$.(34)

El estudio fase dos reportó sobrevida libre de progresión a 4 años de 88% en pacientes con LNH agresivos (93% LDCGB) localizado etapas I-II sin enfermedad voluminosa con un factor de riesgo (según el International Prognostic Index modificado) tratados con 3 ciclos de R-CHOP seguidos de IFRT 40-46Gy. Haciendo de este esquema la forma de tratamiento en LDCGB en estadíos tempranos. (36) Sin embargo, recientemente se publicaron los resultados del estudio LYSA-0203, que incluyó pacientes con LDCGB en etapas I-II sin enfermedad voluminosa, aleatorizados a recibir 4-6 ciclos de R-CHOP o 4-6 ciclos de R-CHOP con IFRT 40Gy; en el análisis de pacientes respondedores al cuarto ciclo por PET (88%) la sobrevida libre de eventos no fue superior a la agregar IFRT (92% vs 89% $HR=0.61$ $p=.18$). (37)

Para pacientes en etapas avanzadas tratadas con R-CHOPX6 se sugiere agregar radioterapia en caso enfermedad inicialmente voluminosa o con involucro extranodal. Lo anterior en base a los excelentes resultados en pacientes con enfermedad etapa I voluminosa y II-IV tratados con R-CHOPX6 en el estudio MInT. En este estudio se sugería consolidación con radioterapia 30-40Gy en estos dos casos. A 3 años la sobrevida libre de progresión fue 86% y la sobrevida global 92%. Estos datos fueron confrontados con una cohorte de pacientes del estudio LNH03-2B tratados con R-CHOPX8 (sin radiación), con sobrevida libre de progresión a 3 años de 67% y sobrevida global de 84%. La única diferencia que los investigadores encontraron como causa de tan diferentes desenlaces fue la consolidación con radioterapia para enfermedad inicialmente voluminosa o con involucro extranodal realizada sólo en estudio MInT. (38)

Además, el estudio aleatorizado UNFOLDER en pacientes con LDCGB etapas I-IV tratados con 6 ciclos de R-CHOP que valoraban el tiempo en el que se administraba cada ciclo y el valor de agregar IFRT 30Gy en caso de enfermedad inicialmente voluminosa ≥ 7.5 o con involucro extranodal, fue clausurado prematuramente por un alto número de eventos en los grupos sin radioterapia.

El estudio RICOVER es un estudio aleatorizado que comprobó un beneficio al agregar R al esquema con CHOP en pacientes con LDCGB etapas I-IV >60 años, en este estudio se sugería IFRT 36Gy en caso de enfermedad inicialmente voluminosa o con involucro extranodal. Por su parte el estudio RICOVERnoRTh comprende una cohorte prospectiva de pacientes con características similares que recibieron el mejor tratamiento del brazo del estudio RICOVER: 6 ciclos de 2R-CHOP14 (2 aplicaciones de rituximab, ciclos cada 14 días) pero sin IFRT. A 3 años la sobrevida libre de eventos en pacientes con enfermedad inicialmente voluminosa de la cohorte RICOVER-noRTh fue inferior a la reportada en el RICOVER (40% vs 66% $p=.001$), al analizarse los pacientes tratados per-protocolo la sobrevida global también se reportó inferior para pacientes RICOVER-noRTh (65% vs 90% $p=.001$). Por tanto se consideró que la radiación se podía limitar a pacientes con enfermedad inicialmente voluminosa.(39)

Por otro lado, el estudio OPTIMAL>60, que investigó en pacientes >60 años esquemas de tratamiento con 6 ciclos de R-CHOP o R-CHLIP (con vincristina liposomal) y con 8 o 12 aplicaciones de rituximab; recomendaba radioterapia de consolidación 39.6Gy sólo en caso de enfermedad inicialmente voluminosa y con PET+ posterior a la quimioterapia. Bajo estas especificaciones se logró reducir el porcentaje de pacientes que recibían radioterapia en comparación con el estudio RICOVER de 57% a 33%, sin disminuir la sobrevida libre de progresión a 3 años (79% en OPTIMAL>60 y 75% en RICOVER).(40)

Finalmente, el uso de radioterapia en enfermedad con involucro óseo mostró mejorar la sobrevida libre enfermedad en pacientes tratados en los estudios MInT y RIVOVER (HR=0.3 $p=.001$). (41)

En base a los ensayos clínicos mencionados se pueden mencionar los siguientes términos:

- En pacientes con etapas I-II sin enfermedad voluminosa tratados con R-CHOPX3 se sugiere consolidar con IFRT/ISRT 30-36Gy.
- En pacientes con etapas I-II sin enfermedad voluminosa tratados con R-CHOPX4-6, parece seguro no indicar radioterapia en caso de RC por PET.
- En pacientes con etapas I-II con enfermedad voluminosa o III-IV puede considerarse IFRT/ISRT 30-36Gy como consolidación en caso de enfermedad inicialmente voluminosa. No obstante, la radioterapia también pudiera omitirse en caso de RC por PET.
- En pacientes con etapas I-II con enfermedad voluminosa o III-IV puede considerarse IFRT/ISRT 30-36Gy como con su consolidación en caso de involucro óseo.

Linfomas Cutáneos Primarios

Distintos tipos de Linfoma de Piel de células T y linfoma cutáneo de células B se pueden distinguir.

En el mundo occidental, linfomas de células T constituyen del 75% al 80%, siendo la micosis fungoide la más común y linfomas cutáneos de células B 20% a 25%.

Etapas clínicas T1 son bien atendidas por RT local; T2 con un pequeño número de lesiones también puede beneficiarse del tratamiento de RT de cada lesión individual.

Linfoma cutáneo del centro del folículo y Linfoma primario cutáneo de la zona marginal han variado en el rango de 24 a 40 Gy. El control local es excelente dentro de este rango de dosis.

La EORTC/ISCL recomienda un rango de dosis de 20 a 36 Gy para el linfoma cutáneo primario de la zona marginal y 30 Gy para el linfoma cutáneo primario del centro del folículo.

La NCCN recomienda una dosis de 24 a 30 Gy para el linfoma cutáneo primario de la zona marginal y a menudo se recomienda un rango de dosis similar para linfoma cutáneo primario del centro del folículo.

La ILROG recomienda 24 a 30 Gy para el linfoma cutáneo primario del centro del folículo y linfoma cutáneo primario de la zona marginal.

Directrices de dosis para linfoma de células grandes anaplásicas cutáneas primarias son pocas, con una escasez de datos informados de grandes series de casos.

Las dosis utilizadas han sido en el rango de 24 a 50 Gy.

Una dosis entre 24 y 30 Gy aún puede lograr una remisión completa duradera en este rango de dosis recomendado por ILROG. (42)

Micosis fungoide es un linfoma cutáneo de células T que puede ser tratado con terapia dirigida a la piel, RT local, RT a piel total, biológicos sistémicos o quimioterapia, y en algunos casos asociado con mal pronóstico, células madre alogénicas se puede recomendar el trasplante. Variando de dosis de RT desde 4 Gy para paliación de síntomas hasta 30 Gy para enfermedad recurrente (42).

Linfomas No Hodgkin Extranodales

Se definen como linfomas que se originan en una vía extra ganglionar, órgano o tejido.

Un tercio de LNH presentes en un sitio extra ganglionar, en la práctica clínica, estos linfomas se presentan principalmente con lesiones total o predominantemente

confinadas a un órgano extra ganglionar, con o sin compromiso de ganglios linfáticos adyacentes.

Pacientes con linfoma diseminado (Enfermedad en estadios IIIE y IV de Ann Arbor) a menudo tienen diseminación extra ganglionar, y estos no se consideran primarios Linfomas primarios extranodales.

Básicamente los linfomas No Hodgkin extranodales pueden aparecer en cualquier lugar de la anatomía del cuerpo, en donde se encuentren células del sistema linfoide, y cada uno se trata de manera diferente dependiendo del lugar, además de la histología. (44)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ann S LaCasce, MD, Andrea K Ng, MD, MPH. Hodgkin lymphoma: Epidemiology and risk factors [Internet]. Up to date. 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hodgkin-lymphoma-epidemiology-and-risk-factors>
2. Hodgkin Lymphoma. Source GLOBOCAN 2020 [Internet]. International Agency of Reserch of Cancer. OMS. 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/33-Hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>
3. Estadísticas importantes sobre el linfoma de Hodgkin [Internet]. American Cancer Society. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-hodgkin/acerca/estadisticas-clave.html>
4. Estadísticas importantes sobre el linfoma no Hodgkin [Internet]. American Cancer Society. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/acerca/estadisticas-clave.html>
5. Gunderson & Tepper's. Clinical Radiation Oncology. 5th edition.
6. T-Cell Lymphomas Version 1.2020 [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf
7. Hodgkin Lymphoma version 2.2022 [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
8. Laurent C, Do C, Gourraud PA, de Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine (Baltimore)*. junio de 2015;94(25):e987.
9. Bröckelmann PJ, Sasse S, Engert A. Early-stage classical Hodgkin lymphoma. :25.
10. 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*. 15 de julio de 2004;22(14):2835-41.
11. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, 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*. 1 de octubre de 2003;21(19):3601-8.
12. Eich HT, Kriz J, Klimm B, Sasse S, Görgen H, Diehl V, et al. Involved-field (IF) Versus Extended-field (EF) Radiation Therapy (RT) for Patients in Early Unfavorable Stages of Hodgkin Lymphoma: 10-year Update of the HD8 Trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Int J Radiat Oncol*. noviembre de 2012;84(3):S70.
13. Fermé C, Rieux C, Girinsky T, Walewski JA, Carde P, Monconduit M, et al. Chemotherapy plus Involved-Field Radiation in Early-Stage Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 2007;12.
14. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol*. julio de 2014;89(4):854-62.
15. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. *J Clin Oncol*. 10 de agosto de 2007;25(23):3495-502.
16. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2 de febrero de 2012;366(5):399-408.
17. Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, van 't Veer MB, Brice P, Diviné M, et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *J Clin Oncol*. 1 de junio de 2005;23(16_suppl):6505-6505.
18. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Haematological Malignancies Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 27 de abril de 2017 [citado 12 de septiembre de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007110.pub3>
19. Engert A, Lohri A, Berger B, Wilhelm M, Söklér M, Ganser A, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;13.
20. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, Mason J, Warnke R, Allen J, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol*. abril de 2013;24(4):1044-8.
21. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial. *J Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2010;28(27):4199-206.
22. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *J Clin Oncol*. 20 de marzo de 2012;30(9):907-13.
23. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. septiembre de 2015;26:v116-25.
24. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 23 de abril de 2015;372(17):1598-607.
25. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 1 de junio de 2017;35(16):1786-94.
26. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossà A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 23 de junio de 2016;374(25):2419-29.

27. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography–Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 1 de noviembre de 2019;37(31):2835-45.
28. Johnson PWM, Sydes MR, Hancock BW, Cullen M, Radford JA, Stenning SP. Consolidation Radiotherapy in Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma: Survival Data From the UKLG LY09 Randomized Controlled Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol*. 10 de julio de 2010;28(20):3352-9.
29. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mulé A, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol*. 10 de febrero de 2018;36(5):454-62.
30. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized Phase III Trial of ABVD Versus Stanford V With or Without Radiation Therapy in Locally Extensive and Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 20 de febrero de 2013;31(6):684-91.
31. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. Eight Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Compared With Four Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Followed by Four Cycles of Baseline-Dose BEACOPP With or Without Radiotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 10 de noviembre de 2011;29(32):4234-42.
32. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. mayo de 2012;379(9828):1791-9.
33. Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*. julio de 2014;28(7):1388-95.
34. Lisa Lowry, Paul Smith, Wendi Qian,. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. 100. julio de 2011;1:86-92.
35. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. abril de 2014;15(4):457-63.
36. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II Study of Rituximab Plus Three Cycles of CHOP and Involved-Field Radiotherapy for Patients With Limited-Stage Aggressive B-Cell Lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol*. 10 de mayo de 2008;26(14):2258-63.
37. Thierry Lamy, Gandhi Damaj, Pierre Soubeyran. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 11 de enero de 2018;131(2):174-81.
38. Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Osterborg. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. mayo de 2006;7(5):379-91.
39. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, et al. Role of Radiotherapy to Bulky Disease in Elderly Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 10 de abril de 2014;32(11):1112-8.
40. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B, Ziepert M, Haenel M, Viardot A, et al. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2017;35(15_suppl):7506-7506.
41. Held G, Zeynalova S, Murawski N, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, et al. Impact of Rituximab and Radiotherapy on Outcome of Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma and Skeletal Involvement. *J Clin Oncol*. 23 de septiembre de 2013;31(32):4115-22.
42. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT. Modern Radiation Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol*. mayo de 2015;92(1):32-9.
43. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma—Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol*. mayo de 2014;89(1):49-58.
44. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol*. mayo de 2015;92(1):11-31.

TUMORES CUTÁNEOS

Introducción

La incidencia del cáncer de piel no melanoma (CPNM) está aumentando a nivel mundial. Aunque la mortalidad por CPNM es generalmente baja, el coste total del tratamiento esta creciendo de forma considerable para los servicios de atención médica debido al mayor número de pacientes, el envejecimiento de la población y la mayor complejidad de los casos que a menudo requieren un enfoque multidisciplinario especializado.

La radioterapia se ha utilizado en CPNM durante más de un siglo, en enfermedad radical primaria y ganglionar, en casos postoperatorios y en entornos paliativos. Recientemente ha habido un mayor interés en el uso de la radioterapia cutánea en el CPNM, no solo en vista del aumento de la incidencia y el envejecimiento de la población, sino también debido a la ventaja que la radioterapia puede ofrecer a los pacientes con CPNM para la preservación de órganos y funciones, en particular en términos estéticos y funcionales de zonas sensibles como las zonas faciales. (1)

Epidemiología

El 95 % de los tumores cutáneos corresponden a CPNM. De estos, los carcinomas basocelulares (CBC) representan cerca del 75 % y los carcinomas escamosos (CEC) cerca del 20 %. Después encontramos el Carcinoma de células de Merkel (CCM), Dermatofibrosarcoma protuberans, Histiocitoma maligno, Linfomas cutáneos, Sarcoma de Kaposi, y metástasis cutáneas de otros tumores sólidos. (2)

Clasificación

El **CBC** es el CPNM más frecuente y deriva de las células foliculares germinativas de la capa basal de la epidermis. Su principal factor de riesgo es la exposición a radiación ultravioleta (UV). La relación entre la exposición solar y el CBC es compleja; dependiendo de factores como el tiempo, patrón y cantidad de radiación ultravioleta, piel blanca, pelo rojo o rubio y ojos de color claro, que generan mayor susceptibilidad a daño por radiaciones UV. Otro factor que incrementa el riesgo es el tratamiento de radioterapia por otras patologías, especialmente en edad joven donde se incrementa el riesgo de desarrollar CBC. (3) El CBC es muy poco probable que metastatice; presenta una tasa de metastatizar de <0.1% en comparación con el 5% para el CEC. (3, 4)

El **CEC** es el segundo tumor de piel más frecuente, después del CBC. Se forma a partir de la proliferación de las células epiteliales escamosas con factores anaplásicos. La tasa de incidencia está incrementando con mayor rapidez que el CBC. Puede llegar a presentar una mayor agresividad, por su capacidad de realizar metástasis ganglionares y a distancia, siendo el causante de la mayoría de las muertes por CPNM. (4)

Histología

Los subtipos más frecuentes y menos agresivos de **CBC** son el nodular ulcerativo (45-60 %) y el superficial (15-35 %), menos frecuente encontramos la forma pigmentada (1-2 %). Con menor incidencia, pero más agresivos encontramos los tipos subtipos esclerodermiforme, micronodular, infiltrativo o desmoplásico (4-17 %). (2,3)

Respecto al **CEC**, se puede clasificar de acuerdo con el grado de diferenciación histológica, originalmente clasificado en 4 grupos, aunque la tendencia actual es

clasificarlos en 2 grupos: 1) bien o moderadamente diferenciado; y 2) pobremente diferenciado. (4)

Clínica

El **CBC** es más frecuente en personas de edad avanzada y en zonas fotoexpuestas, localizándose el 95% de los casos en la zona central de la cara. Afecta sobre todo a personas de piel clara (fototipo 1). Se puede presentar como un nódulo eritematoso, rosado, perlado, nacarado o translúcido, de años de evolución, aunque en ocasiones puede presentar un aspecto quístico. Es de crecimiento lento y el riesgo metastásico es muy bajo (entre un 0,002 y 0,55%). (5, 6)

El **CEC**, al igual que el CBC, se relaciona directamente con la exposición a la radiación UV. La localización más frecuente es en la zona preauricular, cuero cabelludo y cuello, siendo común en pacientes de piel clara (fototipo 1). Se suele presentar como una lesión indurada eritematosa, que puede ulcerarse, presentar hemorragia y desarrollar costra, con un crecimiento más rápido. El riesgo metastásico es mayor, entorno al 5%, principalmente en forma de metástasis regionales, aunque pueden presentar metástasis a distancia en órganos como hueso, pulmón y cerebro. (5, 6)

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo lo dará la biopsia de la lesión sospechosa, sin embargo, la dermatoscopia puede ser suficiente para el diagnóstico del CBC ya que presenta unas características típicas de este tumor. Son características dermatoscopias del CBC: el patrón vascular típico, las estructuras en forma de hoja, los nidos ovoides azul-gris y las estructuras en rueda de carro. (6)

Para el diagnóstico y estadificación se debe realizar una exploración completa de la piel y de los ganglios regionales, ya que pueden presentar otras lesiones cutáneas premalignas o malignas.

La tomografía (TC) y Resonancia magnética (RM) son solamente necesarios en casos seleccionados. El TC estará indicado para carcinomas escamosos cutáneos en los que se sospeche invasión ósea o presenten alto riesgo de afectación ganglionar (Tumores >5 cm diámetro, >6 mm grosor, localizados en la oreja o pacientes inmunodeprimidos). Mientras que la RM nos será útil si se sospecha invasión perineural. (5,6)

Factores pronósticos

Existen una serie de factores de riesgo que nos van a clasificar los tumores cutáneos en bajo o alto riesgo de probabilidad de presentar recurrencia y metástasis.

Tabla 1. Estratificación del riesgo en **CBC** basados en factores de riesgo de recurrencia para determinar las opciones de tratamiento. (3)

Grupo de riesgo	Bajo Riesgo	Alto riesgo
Localización	Tronco/Extremidades	Tronco/Extremidades $\geq$ 2 cm. Zona central de la cara, cuero cabelludo, cabeza y cuello, pretibial, pies y manos, anogenital.
Márgenes	Bien diferenciados	Pobremente diferenciados

Enfermedad primaria vs recurrente	Primario	Recurrente
Inmunosupresión	(-)	(+)
Radioterapia (RT)	(-)	(+)
Subtipo histológico	Nodular, Superficial	Patrón de crecimiento agresivo
Afectación perineural	(-)	(+)

Tabla 2. Estratificación del riesgo en **CEC** basados en factores de riesgo de recurrencia, metástasis y muerte por enfermedad para determinar las opciones de tratamiento. (4)

Grupo de riesgo	Bajo Riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Localización	Tronco/ Extremidades	Tronco/Extremidades > 2 cm y ≤ 4 cm. Cabeza y cuello, pretibial, pies y manos, anogenital (cualquier tamaño).	> 4 cm en cualquier localización
Márgenes	Bien diferenciados	Pobremente diferenciados	
Tasa de crecimiento acelerada	(-)	(+)	
Enfermedad primaria vs recurrente	Primario	Recurrente	
Inmunosupresión	(-)	(+)	
Zona con previa RT/ Proceso inflamatorio crónico	(-)	(+)	
Síntomas neurológicos	(-)	(+)	
Grado de diferenciación	Bien o moderadamente diferenciado		Pobremente diferenciado
Subtipo histológico (adenoide, adenocarcinoma o metaplásico)	(-)	(+)	Desmoplásico

Grupo de riesgo	Bajo Riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Invasión en profundidad	≤ 6 mm y no invasión más allá de la grasa subcutánea		> 6 mm o invasión más allá de la grasa subcutánea
Afectación perineural	(-)	(+)	Células tumorales dentro de la vaina nerviosa de un nervio que se encuentra más profundo que la dermis o mide ≥0,1 mm
Afectación linfática o vascular	(-)	(-)	(+)

Estadificación

Los tumores cutáneos se estadifican de acuerdo con la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edición (2020).

Tabla 3. Clasificación TNM del Cáncer de Piel no Melanoma. American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th ed. (7)

Tamaño (T)	
TX	Tumor primario no evaluable.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor menor o igual de 2 cm, en su mayor dimensión.
T2	Tumor de 2 cm o más, pero más pequeño que 4 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor de 4 cm o más en su dimensión máxima ó mínima erosión ósea o invasión perineural o invasión profunda*.
T4	Tumor con gran afectación del hueso/médula cortical macroscópica, invasión de la base del cráneo y/o invasión del foramen de la base del cráneo.
T4a	Tumor con gran invasión cortical del hueso o médula.
T4b	Tumor con invasión de la base del cráneo y/o afectación del foramen de la base del cráneo.
*Invasión profunda: invasión > 6 mm (medida desde la capa granular o adyacente a la epidermis normal hasta la base del tumor); Invasión perineural: presencia de células tumorales en la cubierta nerviosa, más profunda que la dermis o que mide ≥ 0,1 mm, o con presencia de clínica o relación radiográfica de afectación nerviosa sin invasión craneal o transgresión.	

Ganglios (N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo nódulo ipsilateral, 3 cm o menos en la mayor dimensión y extensión extracapsular ECE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio ipsilateral mayor de 3 cm, pero no mayor de 6 cm en la mayor dimensión y ECE (-), o metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en la mayor dimensión y ECE (+), o metástasis en nódulos linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ECE (-).
N2a	Metástasis en un solo nódulo ipsilateral mayor de 3 cm, pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ECE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ECE (-).
N2c	Metástasis en nódulos linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ECE (-).
N3	Metástasis en un nódulo linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ECE (-); o metástasis en un solo nódulo ipsilateral mayor a 3 cm en su dimensión mayor y ECE (+); o metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales con ECE (+); o un solo ganglio contralateral de cualquier tamaño y ECE (+).
N3a	Metástasis en un nódulo linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ECE (-).
N3b	Metástasis en un solo nódulo ipsilateral mayor a 3 cm en su dimensión mayor y ECE (+); o metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales con ECE (+); o un solo ganglio contralateral de cualquier tamaño y ECE (+).

Metástasis a distancia (M)	
M0	No metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Cirugía	Escisión simple. Cirugía Mohs. Escisión con control intraoperatorio de márgenes.
Radioterapia	Radioterapia externa. Braquiterapia.
Tratamiento tópico	Crioterapia. Terapia Fotodinámica. Imiquimod. 5-Fluoracilo. Curetaje.
Tratamiento sistémico	Quimioterapia (Cisplatino, Carboplatino). Inhibidores Hedgehog (Vismodegib, Sonidegib). Inmunoterapia (Cemiplimab).

Cirugía

El tratamiento quirúrgico es quizás el tratamiento más común. Se debe realizar una escisión con control de márgenes intraoperatorio o diferido. La escisión debe conseguir márgenes de al menos 4 mm para CBC y CEC de bajo riesgo o tumores <2 cm, mientras que para CEC de alto riesgo o tumores ≥2 cm, los márgenes deben ser de al menos 6 mm.

En casos de presencia de márgenes positivos o áreas cosméticamente sensibles se debe indicar ampliación de márgenes con técnicas como Mohs y PDEMA o Radioterapia adyuvante. (3,4)

Tabla 5. Técnicas quirúrgicas. (3,4)

Cirugía de Mohs	Consiste en una escisión inicial con márgenes justos y se van ampliando los márgenes evaluando los cortes congelados en el microscopio electrónico durante la cirugía, hasta conseguir márgenes libres. Permite realizar márgenes más justos.
PDEMA	Evaluación completa del margen periférico y profundo mediante análisis de secciones permanentes o análisis de secciones congeladas intraoperatorias.

Radioterapia Radical: Representa un tratamiento curativo, manteniendo la función y la estética de la zona tratada. Están relacionadas con altas tasas de control local y buen o excelente resultado cosmético.

Tabla 6. Indicaciones de radioterapia radical. (8)

CBC/ CEC*	- Pacientes no candidatos a intervención quirúrgica (por comorbilidades; alto riesgo anestésico; alto riesgo de presentar alguna complicación perioperatoria) o que rechazan dicha opción. - Localizados en zonas donde la cirugía supone peores resultados estéticos, como la zona central de la cara (párpado, punta nasal, ala nasal, comisura labial). - No recomendado en pacientes con enfermedades genéticas que predispongan un aumento en la radiosensibilidad (Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Gorlin o Síndrome de Li-Fraumeni).
----------------------	--

*Grado de recomendación: fuerte.

Radioterapia Adyuvante: el uso postoperatorio está ampliamente justificado en escenarios de mal pronóstico. El CEC es una entidad mucho más agresiva y con mayor riesgo de diseminación regional y nodal que el CBC, por tal motivo su indicación adyuvante es más amplia en dicha población. Disminuye el riesgo de recidiva local-regional, aumentando por tanto la supervivencia libre de enfermedad.

Tabla 9. Indicaciones de radioterapia adyuvante. (8)

CEC*	- Márgenes próximos o afectos después de cirugía radical que no pueden ser corregidos posteriormente con cirugía (comorbilidades o riesgo de malos resultados estéticos). - Recurrencia posterior a resección con márgenes libres. - Tumores T3 y T4. - Histología desmoplásica o tumores infiltrantes en contexto de inmunosupresión crónica.
CBC**	- Márgenes próximos o afectos después de cirugía radical que no pueden ser corregidos posteriormente con cirugía (comorbilidades o riesgo de malos resultados estéticos). - Recurrencia posterior a resección con márgenes libres. - Tumores localmente avanzados o aquellos con afectación ósea y/o muscular.
CBC/ CEC*	- Casos con amplia extensión perineural que se evidencia clínica o radiológicamente.

*Grado de recomendación: fuerte.

**Grado de recomendación: condicional.

Irradiación Ganglionar: el riesgo de afectación ganglionar es de < 1% para CBC y menos del 5 % CEC. Si existen factores de alto riesgo, la afectación ganglionar asciende hasta el 10-20%. La Radioterapia forma parte importante del manejo terapéutico en casos en afectación ganglionar, sin embargo, se debe considerar cuidadosamente el potencial de presentación de efectos secundarios asociados (dermatitis, mucositis, linfedema).

Tabla 10. Indicaciones de Irradiación Ganglionar. (8)

N0	- No indicada de rutina. - Valorar en tumores de alto riesgo cuando lecho quirúrgico y el drenaje ganglionar este cercano y no implique un aumento en la toxicidad.
N+	- Con vaciamiento ganglionar: Radioterapia adyuvante (excepto único ganglio < 3 cm sin afectación extracapsular). - Sin vaciamiento ganglionar. - Clínicamente negativa pero alto riesgo: RT electiva. - Clínicamente positiva: RT radical. - Se debe iniciar posterior a la finalización del proceso de cicatrización del acto quirúrgico, preferiblemente dentro de las primeras 6 semanas.

*Grado de recomendación: fuerte.

**Grado de recomendación: condicional.

Radioterapia Paliativa: Permite tratar síntomas producidos por el tumor (dolor, sangrado, ulceración, compresión vascular o nerviosa). Mejorando la calidad de vida del paciente. También estaría indicada en: Pacientes ancianos con tumores muy extensos en los que un tratamiento radical no sería posible.

Técnicas de Radioterapia

Las técnicas radioterápicas utilizadas para el tratamiento de este tipo de tumores son la radioterapia externa y la braquiterapia. La elección de la técnica de la radioterapia dependerá del tumor (tamaño, profundidad, localización), así como de la disponibilidad del centro. (9,10, 11)

Tabla 11. Técnicas de Radioterapia. (9,10, 11)

Radioterapia externa	Radioterapia baja dosis (45-100 kV) y ortovoltaje (100-250 kV)	<i>Lesiones superficiales</i>
	Baja capacidad de penetración en profundidad, por lo que están indicados en tumores cutáneos muy superficiales < 0,5 cm de grosor. Utiliza diversos tamaños de aplicador para delimitar el campo.	

	Permite márgenes alrededor de la lesión justos aprox. 0,5 cm.		
	Electrones (6-20MeV) Lesiones superficiales o poco profundas más o menos planas. Requiere la colocación de bolus. Margen de entre 1-2 cm de la lesión macroscópica. Se puede prescribir a 0,5 cm de la superficie o TC planificación y dosimetría para el cálculo de la energía.		
	Fotones (6-15 MV) Lesiones localmente avanzadas con invasión de tejidos profundos o para irradiación de cadenas ganglionares. Colocación de bolus de 0,5 o 1 cm. GTV con margen de 1-2cm. Dosimetría con técnica de 3D conformada o IMRT/ VMAT.	<i>Lesiones profundas</i>	
	Intersticial Tumores cutáneos periorificiales de regiones de fusión embrionaria de la cara. Profundidad mayor de 5 mm. HDR con agujas o catéteres. Margen de entre 0,25 – 0,5 cm.		
Braquiterapia	Superficial (plesioterapia) Fuente radiactiva de alta tasa de dosis se coloca en contacto directo	Aplicadores superficiales Freiburg Flap *	<i>Lesiones superficiales</i> <i>≤ 2,5 cm</i>

	con la superficie que se quiere tratar.	Valencia o Leipzig **	
		Moldes personalizados ***	<i>Lesiones superficiales de mayor tamaño o en zonas irregulares</i>
	Electrónica Fuente de rayos-X de baja energía. El equipo dispone de diferentes aplicadores para poder realizar el tratamiento.		<i>Lesiones superficiales planas</i>

* **Freiburg Flap:** aplicadores flexibles con esferas de silicona de 1 cm de diámetro, conectadas mediante catéteres separados entre sí por 1 cm. Se debe realizar un TC de planificación al flap. Márgenes ajustados de 0,5 cm.

****Valencia o Leipzig:** aplicadores de tamaños fijos, con diámetros entre 1 a 3 cm. Lesiones superficiales planas de hasta 2,5 cm. Margen de 0.3 cm para CBC y 0.5 cm para CEC. El Valencia a diferencia del Leipzig tiene un filtro aplanador de dosis.

*****Moldes personalizados:** Para zonas muy irregulares. Moldes manuales o realizados con impresión 3D que contienen los canales adaptados a la superficie del paciente.

Esquemas de tratamiento

No existe un fraccionamiento estándar, pudiendo realizar tratamiento normofraccionado o hipofraccionado (2-4 veces por semana). La dosis y el fraccionamiento dependerá del tamaño de la lesión y de la localización. Algunos de ellos:

En pacientes con CBC y CEC que recibirán Radioterapia (RT) con intención radical:

- Fraccionamiento convencional: DT 60-70 Gy en 6-7 semanas.
- Hipofraccionamiento: DT 30-55 Gy en 2-4 semanas.

En pacientes con CBC y CEC que recibirán RT adyuvante:

- Fraccionamiento convencional: DT 60-64 Gy en 6-7 semanas.
- Hipofraccionamiento: DT 50 Gy en 4 semanas.

En pacientes con enfermedad regional que recibirán RT ganglionar:

- Con vaciamiento ganglionar: RT adyuvante.
 - Márgenes negativos sin ECE: 50-60 Gy en 5-6 semanas.
 - Márgenes positivos o ECE: 60-66 Gy en 6-7 semanas.
- Sin vaciamiento ganglionar
 - Clínicamente negativos pero alto riesgo: RT electiva: 50 Gy en 5 semanas.

- Clínicamente positivos: RT radical: 60-70 Gy en 6-7 semanas.

Tratamiento Tópico

Pueden ser eficaces en CBC de bajo grado o carcinomas escamosos in situ. Terapias como Imiquimod, 5-Fluoracilo, Terapia fotodinámica o crioterapia pueden ser consideradas teniendo en cuenta que las tasas de curación son un 10% menor que el tratamiento quirúrgico y Radioterápico. Por lo tanto, se recomiendan en casos donde la cirugía y RT estén contraindicadas o no se puedan realizar. (3,4)

Tratamiento sistémico

CBC: las opciones del tratamiento sistémico son inhibidores de la vía Hedgehog (vismodegib y sonidegib).

- En casos de enfermedad localmente avanzada, enfermedad recurrente y enfermedad metastásica que no son candidatos a cirugía o radioterapia.
- En casos de múltiples CBC asociados a enfermedad de Gorlin.

CEC: valoración multidisciplinar para valoración de regímenes en concomitancia o de uso exclusivo según sea el caso:

- En enfermedad primaria o recurrente localmente avanzada que no son candidatos a intervención quirúrgica ni RT.
- Nueva enfermedad regional de alto riesgo no candidata a Cirugía o RT.
- Enfermedad regional recurrente o enfermedad metastásica. (3,4)

Tabla 12. Regímenes recomendados de terapia sistémica para CEC. (3,4)

Terapias sistémicas para uso concomitante con RT	Terapias sistémicas para uso exclusivo
- Cisplatino	- Cemiplimab-rwlc - Pembrolizumab - Carboplatino-Paclitaxel

Toxicidad

La mayoría de los pacientes tratados de CPNM van a presentar como toxicidad aguda epitelitis grado 2-3 de la RTOG/EORTG. Se produce aproximadamente a la segunda semana del tratamiento. Va a necesitar curas específicas y se resuelve en 3-4 semanas.

La toxicidad tardía depende de factores como dosis por fracción (fracciones >3-4 Gy con dosis total >55 Gy), el tamaño del campo tratado y la profundidad de la lesión tratada. Entre esta encontramos sequedad cutánea, alopecia permanente, telangiectasias, edema subcutáneo. Menos del 5 % de los

pacientes van a presentar toxicidad crónica grado 4 en forma de necrosis cutánea o del cartílago adyacente.

Seguimiento

En el **CBC** se estima que el 30-50% desarrollará un segundo CBC en 5 años. Aquellos pacientes con diagnóstico previo de CBC tienen un mayor riesgo de desarrollar CEC y melanoma. Por lo tanto, debe incluir examen físico completo cada 6-12 meses los primeros 5 años y posteriormente anual de por vida. (2)

En el **CEC** está bien establecido el riesgo del 13-50% de desarrollar un segundo CEC en 5 años, presentando hasta 10 veces más riesgo que la población general. De igual manera aquellos pacientes con diagnóstico previo de CEC tienen un mayor

riesgo de desarrollar CBC y melanoma. Adicionalmente, el riesgo de recurrencia a los 2 años de finalizar el tratamiento es de un 70-80%. El seguimiento en este caso se realizará de acuerdo con el riesgo.

- Enfermedad local:
 - Pacientes de bajo riesgo: cada 3-12 meses durante 2 años; cada 8-12 meses durante 3 años; y luego anualmente de por vida.
 - Paciente de alto riesgo: cada 3-6 meses durante 2 años; cada 6-12 meses durante 3 años; y luego anualmente de por vida.
 - Pacientes de muy alto riesgo: 3-6 meses durante 2 años; cada 6 meses durante 3 años; cada 6-12 meses de por vida.

- Enfermedad regional:
 - Cada 2-3 meses por 1 año; cada 2-4 meses durante un año; Cada 4-6 meses durante 3 años; cada 6-12 meses de por vida.

Tanto en CBC y CEC es importante la educación al paciente sobre el uso de protección solar y auto-examen frecuente. (3, 4)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rembielak A. Radiotherapy for non-melanoma skin cancer in 21st century. *Radiotherapy and Oncology*. 2020 Nov; 152:S352. DOI:10.1016/S0167-8140(21)00649-6
2. Lobos B, Lobos S. Cáncer de piel no-melanoma. Departamento de Dermatología Clínica Las condes. *Revista médica las Condes*. 2011; 22(6):737- 48.
3. National comprehensive Cancer Network. Basal Cell Skin Cancer. 2022, March; (Version 2.2022)
4. National comprehensive Cancer Network. Squamous Cell Skin Cancer. 2022 May (Version 2.2022)
5. Pitarch Bort G, Botella Estrada B. Dermatoscopia del carcinoma basocelular: diagnóstico precoz, detención de recidiva e identificación de subtipos histológicos. Departamento de Medicina Universidad de Valencia. 7 octubre 2015. p. 15- 30.
6. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Seventh edition, 2018, pages 786-99.
7. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC, 2010.
8. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, Bhatnagar A, Bradfield L, Brandy MS. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2020. Jan-Feb;10(1):8-20. doi: 10.1016/j.prro.2019.10.014. Epub 2019 Dec 9.
9. Arenas M, Arguís M, Díez-Presa L, Henríquez I, Murcia-Mejía M, Gascón M, et al. Hypofractionated high-dose-rate plesiotherapy in nonmelanoma skin cancer treatment. *Brachytherapy*. 2015 Nov-Dec;14(6):859-65. doi 10.1016/j.brachy.2015.09.001. Epub 2015 Oct 17.
10. Arenas M, Sabater S, Sintas A, Arguís M, Hernández V, Árquez M, et al. Individualized 3D scanning and printing for non-melanoma skin cancer brachytherapy: a financial study for its integration into clinical workflow. *J Contemp Brachytherapy*. 2017 Jun;9(3):270-276. doi: 10.5114/jcb.2017.68134. Epub 2017 May 30.
11. Rodríguez S, Arenas M, Gutiérrez C, Richart J, Perez-Calatayud J, Celada F, et al. Recommendations of the Spanish brachytherapy group (GEB) of Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR) and the Spanish Society of Medical Physics (SEFM) for high-dose rate (HDR) non melanoma skin cancer brachytherapy. *Clin Transl Oncol*. 2018 Apr;20(4):431-442. doi: 10.1007/s12094-017-1733-z. Epub 2017 Aug 14.

TUMORES DE ORL

Jesús Romero, Patricia Sarrión

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello engloba una serie de localizaciones de la esfera ORL que comparten características histopatológicas y comportamiento biológico. Su manejo terapéutico, que contempla cirugía y/o radioterapia con o sin quimioterapia concomitante, es similar, aunque hay algunas diferencias en cuanto a la localización y la posibilidad de preservación de la función.

Dentro del cáncer de cabeza y cuello se incluyen las siguientes localizaciones y sublocalizaciones más importantes: cavidad oral, que comprende suelo de boca, lengua móvil y trigono retromolar; orofaringe, compuesta por regiones amigdalares, base de lengua y pared faríngea posterior; laringe, dividida en supraglotis, glotis y subglotis; e hipofaringe, dentro de la cual se encuentra el seno piriforme. La nasofaringe se incluye también dentro de los tumores de cabeza y cuello aunque presenta características histológicas, de comportamiento tumoral y manejo terapéutico distintas al resto de localizaciones. Quedan fuera de este capítulo los tumores de glándulas salivares y de senos paranasales.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cabeza y cuello es un tumor poco frecuente que, a nivel mundial [1], comprende el 4% de los tumores. Presenta variaciones geográficas importantes en parte por encontrarse asociado a hábitos de consumo de tabaco y alcohol y prácticas sexuales.

En España, según las estimaciones del 2022 de la red REDECAN [2] el cáncer de cavidad oral y orofaringe es el 7º tumor más frecuente en varones y el 17º en mujeres. El cáncer de laringe es menos frecuente encontrándose en el 15º y 23º lugar, respectivamente. Las tasas de incidencia ajustadas por población europea estimadas para el 2022 en España para cáncer de cavidad oral/orofaringe y laringe son de 24 casos/100000 y 12 casos/100000, respectivamente, presentando un aumento con respecto a años previos.

En el contexto europeo, la incidencia de cáncer de cavidad oral/orofaringe ocupa un puesto bajo con el resto de los países, mientras que el cáncer de laringe está en un puesto intermedio.

FACTORES DE RIESGO

El tabaco y el consumo de alcohol son los dos factores etiológicos principales en el cáncer de cabeza y cuello no relacionado con el HPV. Los fumadores tienen un riesgo de 1.5 a 3 veces superior de padecer cáncer de cabeza y cuello, elevándose esta cifra hasta 6 a 12 veces en el caso del cáncer de laringe. El consumo de alcohol en no fumadores incrementa de forma moderada el riesgo de cáncer de cabeza y cuello pero la asociación de ambos produce un incremento muy significativo del riesgo que es mayor que el meramente multiplicativo. De forma que un paciente fumador y bebedor importante tiene un riesgo entre 9 y 36 veces superior de padecer un cáncer de la esfera ORL [3].

La infección por virus de papiloma humano (HPV) es una causa creciente de cáncer de cabeza y cuello, especialmente el de orofaringe. Los tumores de cabeza y cuello asociados al HPV se producen más frecuentemente en pacientes varones (3:1), más jóvenes, no fumadores y con mayor nivel socioeconómico. Se asocia a la práctica de sexo oral.

El HPV tipo 16 es el subtipo más frecuente, seguido por los tipos 18, 31 y 33. El HPV ejerce su potencial carcinogénico a través de la inactivación de los genes supresores de tumores p53 y pRb por las proteínas virales E6 y E7. La determinación del HPV se puede realizar mediante la detección del DNA viral en el tumor por hibridación in situ (ISH) o PCR. De forma alternativa, se puede detectar la p16 un marcador subrogado de la infección por HPV. La última clasificación TNM [4] de cáncer de orofaringe tiene en cuenta el estatus del HPV por lo que, tanto en esta localización como en tumores cervicales de origen desconocido, es obligatoria su detección.

Los pacientes con HPV positivo presentan una mejor respuesta al tratamiento, tanto si son tratados con radioterapia o con radioquimioterapia [5]. En el metaanálisis MARCH-HPV [6], los pacientes HPV positivo tuvieron una mayor supervivencia global a 5 y 10 años comparados con los pacientes HPV negativo, incluso ajustado por hábito tabáquico.

DIAGNÓSTICO

En todo paciente con sospecha de tumor de la esfera ORL se debe realizar una exploración física completa, con palpación del cuello, y una nasofibroscopia completa. El diagnóstico definitivo se establece mediante confirmación histológica de la lesión. Es obligada la determinación de HPV en pacientes con Ca de orofaringe y MOD cervical, mediante la detección del genoma viral por PCR o la p16 por técnicas de inmunohistoquímica.

El estudio debe incluir siempre un TAC cervical para la evaluación del tumor primario y la afectación ganglionar. La RMN cervical resulta superior en la evaluación de la extensión del tumor primario y puede estar indicada en cavidad oral, orofaringe y nasofaringe. Como estudio de extensión se debe realizar RX o TAC de tórax para descartar metástasis o segundo primario. El FDG-PET-TAC resulta de gran utilidad en la planificación radioterápica [7] al ser más sensible y tener un alto valor predictivo negativo [8] en comparación con el TAC en la detección de enfermedad ganglionar y, por tanto, puede implicar un cambio en la actitud terapéutica.

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello es complejo. La elección del tratamiento depende de la localización tumoral, estadio, hallazgos patológicos y posibilidad de preservación de la función.

Las modalidades de tratamiento más utilizadas son la cirugía y la radioterapia o combinación de ambas. En los estadios localmente avanzados o factores de alto riesgo, la radioterapia se combina con quimioterapia concomitante.

La cirugía del tumor primario debe acompañarse de una disección ganglionar cervical. La disección cervical puede ser funcional (respetando la vena yugular, el músculo ECM y el nervio espinal), radical modificada, igual que la funcional con

resección añadida de la afectación ganglionar conocida, o radical, sin conservación de las estructuras previamente mencionadas. [9] La tendencia actual en los pacientes N0 es realizar una disección selectiva de aquellos niveles ganglionares afectos con más probabilidad, como es el caso de la disección ganglionar supraomohioidea en tumores de cavidad oral. Generalmente se realiza vaciamiento cervical bilateral, aunque la elección de la lateralidad depende del espesor y localización del tumor y afectación de línea media.

Estadios precoces

El tratamiento de los estadios precoces (T1-T2 N0 M0) puede ser cirugía radical con disección cervical o radioterapia radical. Aunque no existen estudios aleatorizados está ampliamente aceptado que ambos tratamientos son equivalentes.

En los tumores de cavidad oral, como lengua móvil o trígono retromolar, se prefiere la cirugía que puede ir seguida de radioterapia o radioquimioterapia en caso de factores patológicos de alto riesgo de recidiva. En los tumores de laringe se prefiere la radioterapia radical para preservar la función reservando la cirugía para la recidiva.

Estadios avanzados

De forma general, los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados pueden ser tratados con cirugía más vaciamiento cervical seguida de radio o radioquimioterapia postoperatoria; o bien, con radioquimioterapia radical con rescate quirúrgico en caso de recidiva. La elección del tratamiento depende de la situación basal del paciente, estadio, posibilidad de preservación de órgano y experiencia del hospital.

La cirugía de los tumores de orofaringe requiere el uso de colgajos para tapar el defecto y presenta riesgo de complicaciones postquirúrgicas y secuelas, sobre todo problemas de deglución que pueden agravarse con la radioterapia postoperatoria. Por ello, se prefiere abordar este tipo de tumores con radioquimioterapia. Del mismo modo, en los tumores de laringe la radioquimioterapia permite la preservación de órgano.

En los esquemas de concomitancia, la droga de elección es el cisplatino en bolus (100 mg/m² cada 21 días). No obstante, otros esquemas como el cisplatino semanal (40 mg/m² x 6 ciclos) o esquemas de infusión continua también son similares si se llega a un mínimo de 200mg de dosis en total, sin diferencias en supervivencia global en estudios retrospectivos [10]. En pacientes no candidatos a cisplatino, la droga de elección es el cetuximab (400 mg/m² de carga y 250 mg/m² semanal x 6 ciclos), un anticuerpo monoclonal anti-EGFR [11] [12].

Radioterapia

Se prefiere la utilización de técnicas de alta conformación como IMRT, tomoterapia o VMAT con objeto de minimizar las dosis a los tejidos sanos circundantes. Asimismo, es recomendable la planificación con PET-TAC en los tratamientos con tumor presente.

El volumen de tratamiento, en general, incluye el tumor primario con margen adecuado y las regiones ganglionares cervicales homolaterales o bilaterales dependiendo del caso. El GTV incluye el tumor macroscópico y ganglios patológicos, al que se añaden entre 0.5-1 cm. para generar el CTV tumoral. Los ganglios cervicales de los niveles Ib al V deben ser incluidos en la mayor parte de las localizaciones. Se puede plantear el tratamiento ganglionar ipsilateral en

tumores de cavidad oral u orofaringe bien lateralizados aunque esto debe ser decidido individualmente en cada paciente.

De forma general, en los fraccionamientos convencionales se administra una dosis de 70 Gy, con fraccionamiento de 1.8-2 Gy/fracción, para el tumor primario y adenopatías patológicas. A las regiones ganglionares se administra una dosis de 45-50 Gy con el mismo fraccionamiento. Con la generalización de los tratamientos de IMRT se ha impuesto el tratamiento con boost integrado (SIB). Con los esquemas de SIB se administran dosis de 68.2 – 70.4 Gy con fraccionamiento de 2-2.2 Gy/f, sobre tumor macroscópico; 57.6-63 Gy con fraccionamiento de 1.8 Gy/f, sobre áreas ganglionares de alto riesgo; y de 53.1-56 Gy con fraccionamiento de 1.6-1.66.

El hiperfraccionamiento acelerado es una alternativa válida frente al fraccionamiento convencional en aquellos pacientes con radioterapia exclusiva [13].

Radioterapia postoperatoria

La radioterapia postoperatoria, tanto en estadios localizados como avanzados, se debe tener en cuenta según los factores anatomopatológicos tras la cirugía. Un estadio pT3, pT4 o pN+, son indicación de radioterapia postoperatoria como sucede con el estadio clínico. Además, son factores desfavorables la infiltración perineural y la extensión extranodal. Con respecto a la resección, aunque no existe un acuerdo generalizado se considera margen quirúrgico afecto si es menor a 3mm y se debe tener en cuenta la profundidad de invasión del tumor y el peor patrón de infiltración que presenta en su estudio histopatológico.

Presentar 1 o varios factores desfavorables es indicación de tratamiento radioterápico postoperatorio. Además, en el caso de la extensión extranodal y el margen quirúrgico afecto, se debe asociar QT concomitante, dado que son los dos supuestos en los que se ha demostrado un aumento de supervivencia global y control local a 5 años en un metaanálisis [14] que incluye los ensayos clínicos de la EORTC y RTOG sobre concomitancia en el tratamiento postoperatorio. En un estudio a 10 años, se mantiene un aumento del control local en aquellos pacientes con extensión extranodal o margen positivo que han recibido RQT [15] .

Seguimiento

En el seguimiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello está indicada la realización de pruebas de imagen (TAC, RMN o PET/CT) cada 6 meses. Asimismo, se debe realizar nasofibroscopia cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses hasta los 3 años tras el tratamiento. En los tratamientos radicales con radioquimioterapia debe hacerse una evaluación precoz, a las 6-8 semanas, para comprobar si el paciente ha alcanzado remisión clínica completa. Esta evaluación se realiza mediante exploración física y TAC, RMN o PET-TAC dependiendo del caso.

El PET/CT está indicado en el seguimiento de los pacientes tratados con radioquimioterapia radical especialmente en los casos de adenopatías cervicales, sobre todo si se ha realizado un PET/CT de planificación pre-radioterapia. El PET/CT tiene un alto valor predictivo negativo (>90%) en la detección de la enfermedad residual tras radioterapia siempre que se haga a los 3 meses de finalizado el tratamiento para evitar falsos positivos (8).

La realización de un vaciamiento cervical selectivo de rescate tras el tratamiento radioquimioterápico se puede plantear en caso de enfermedad residual palpable

confirmada en una prueba de imagen (16). La realización de un PET/CT ayuda mucho en la decisión ya que se acepta que si este es negativo se puede mantener al paciente en observación.

CARCINOMA DE NASOFARINGE

Los tumores de nasofaringe son poco comunes presentando una tasa de incidencia ajustada en Europa de 0.4 casos/100000/año, aunque la incidencia en otras zonas del mundo es mayor, llegando hasta 25 casos/100000/año en China 34. El cáncer de nasofaringe es más frecuente en el varón (2:1) y presenta una distribución por edad bimodal con un pico entre 15-25 años y otro en la 5ª década de la vida.

Estudiando poblaciones asiáticas con alta incidencia, se han sugerido diversos factores etiológicos ambientales como el consumo de pescado en salazón o la exposición al polvo u otros contaminantes. El virus de Epstein-Barr (EBV) se ha asociado con el carcinoma de nasofaringe, con correlación entre la cantidad de DNA viral en sangre y el estadio y pronóstico (17).

La mayoría de los tumores de nasofaringe son carcinomas (90-95%). La Organización Mundial de la Salud (WHO) ha publicado una nueva clasificación de los tumores de nasofaringe en 3 grupos: queratinizante; no queratinizante, dividido a su vez en diferenciado e indiferenciado, que presenta una fuerte asociación con el EBV; y basaloide. El linfopitelioma se considera una variante del indiferenciado con infiltración por abundantes linfocitos.

La clasificación TNM del año 2017 es parecida a la previa del 2010, aunque presenta algunos cambios. Se ha añadido el estadio T0 para metástasis cervicales de origen desconocido EBV+ y el anterior estadio T2a, por afectación de fosas nasales y/o orofaringe, se estadifica ahora como T1. El estadio N3 deja de subdividirse en N3 y N2b en la nueva clasificación.

El diagnóstico se establece mediante biopsia del tumor primario si este es visible. En caso de sospecha de un tumor de nasofaringe no visible deben hacerse biopsias de las localizaciones más probables incluyendo ambas fosas de Rosenmüller. Siempre que sea posible se debe realizar determinación del EBV en tumor y, si es posible en plasma, ya que apoya el diagnóstico histológico y aporta información pronóstica. Se debe realizar una exploración física con palpación del cuello y una nasofibroscopia cuidadosa.

Debido a su extensión, se debe realizar un TAC cervical y una RM de base de cráneo como parte del estudio de extensión. En pacientes con enfermedad localmente avanzada o sospecha de metástasis a distancia debe realizarse estudio mediante TAC de cuerpo entero o, en su defecto, GGO o ecografías. El FDG-PET-TAC se está usando cada vez más ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad en la detección de metástasis cercanas al 100% y, además, puede ser usado para la planificación radioterápica.

En cuanto al manejo terapéutico, debido a la localización de estos tumores cerca de estructuras críticas y a que presentan una muy buena respuesta a la radioterapia, la cirugía no tiene ningún papel como tratamiento inicial, siendo la radio o radioquimioterapia el tratamiento de elección en estos pacientes, asociado o no a quimioterapia de inducción o adyuvante, donde sí ha demostrado un aumento en supervivencia.

EL ESTRÉS, ESE INCÓMODO COMPAÑERO DE VIAJE. ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN

Dr. Francesc Abella Pons. Dr. Salvador Gallart Masià.
Psicólogos Clínicos.

INTRODUCCIÓN

Hablar de ansiedad es habitual en nuestras conversaciones. La habremos sufrido (o sufriremos) en algún momento de forma más o menos continuada. Hay personas más propensas a sufrirla. Hay quien dice que es la sociedad en la que vivimos la responsable de que sea uno de los trastornos más prevalentes. Como no puede ser de otra manera en los fenómenos humanos, todo es cierto, pero no del todo. Son muchos los factores que están implicados.

La ansiedad es una respuesta ante una amenaza percibida, algunas personas diferencian entre miedo y ansiedad. Cuando la amenaza se concreta y bien definida hablamos de "miedo" y si es vaga o poco clara de "ansiedad".

Muchas veces la respuesta a la amenaza es desproporcionada en intensidad o se prolonga excesivamente en el tiempo, y va más allá de la presencia de la amenaza, o la persona estima que ésta estará presente en un futuro, entonces estaríamos hablando de trastornos de la ansiedad.

Históricamente ha habido varias clasificaciones por los diferentes tipos de trastornos de ansiedad, una de ellas es la del National Institute of Mental Health (NIHM) de Estados Unidos que considera a los trastornos de ansiedad como el problema de salud mental más común en aquel país. Así podemos hablar de Trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno de pánico, Agorafobia, Fobias específicas, Fobia social, Trastorno obsesivo-compulsivo, Trastorno de estrés postraumático.

Aunque no estén en esta clasificación muchas otras condiciones médicas y psicológicas pueden tener la ansiedad como un elemento acompañante y alcanzar niveles poco adaptativos para la persona, como la hipocondría o ansiedad por la salud.

Las personas con una personalidad ansiosa tienen rasgos específicos (rigidez, creatividad, actividad, necesidad de aprobación, altas expectativas de uno mismo, perfeccionismo, necesidad de mantener el control, etc.), si estos rasgos son muy acusados o extremos no son adaptativos y pueden crear malestar y limitaciones en la vida cotidiana.

De todo esto hablaremos, haremos un viaje de conocimiento y experiencia de esta realidad, no espere a que la subamos eliminar, la necesitamos para vivir y para sobrevivir, pero debemos hacer que lo que consideramos un enemigo se vuelva un aliado, no se puede controlar pero se puede gestionar, incluso puede enseñarnos

cosas de nosotros mismos y de los demás, la cuestión es aprovechar y canalizar la fuerza que nos dé para que podamos llegar a nuestras metas ya todo lo que nos importa.

EN EL ORIGEN DE LOS TIEMPOS

Mucho antes de que el primer humano pasease por la tierra ya existía la ansiedad, éste era el mecanismo que tenían los animales y los recién incorporados homínidos para sobrevivir y reproducirse en un medio hostil.

Charles Darwin, el padre de la teoría de la evolución, nos explicaba la similitud de las emociones humanas y la de muchos animales, sobre todo ante un peligro real o potencial, los animales que sufrían ansiedad tenían más posibilidades de sobrevivir puesto que desarrollan comportamientos y acciones más eficaces.

Cuando nuestros antepasados vestían con pieles e iban por la sabana o la selva y veían a un posible depredador, no estaban indiferentes, había que preparar el cuerpo para luchar o huir, y esto era posible gracias al mecanismo de la ansiedad que permitía al cuerpo prepararse para luchar (si se veían con corazón de combatir la amenaza o eran un buen grupo) o para huir rápidamente hacia un refugio (árbol, cueva o el resto del grupo más alejado), tanto para luchar como para huir, el cuerpo en pocos segundos tenía que estar preparado, al 110%, incluso antes de que el individuo hubiera valorado cuál es la respuesta más adecuada el organismo debía estar preparado para llevarla a cabo.

Los sustratos neurales responsables de los estados de ansiedad corresponden a áreas cerebrales embriológicamente antiguas, preservadas en muchas especies y críticas para el control de las emociones, el sistema neural involucrado en la ansiedad es muy similar a lo largo de la filogénesis (evolución de las especies) siendo muy similar en todos los vertebrados, por lo que podemos beneficiarnos de experimentos con animales para conocer mejor sus mecanismos y perfeccionar los tratamientos.

También aparece este estado no sólo cuando existe una amenaza potencial o real sino también un conflicto, cuando un individuo debe escoger entre dos situaciones simultáneas e incompatibles entre sí, cuando la elección de una elimina la otra alternativa, o también puede darse un conflicto del tipo aproximación-evitación cuando se involucra una situación atractiva o recompensadora y otra aversiva o desagradable, así evitar la situación aversiva evita la recompensa mientras que aceptar la recompensa conlleva la situación aversiva.

En nuestra moderna sociedad ya no hay depredadores como en la selva o la sabana, al menos que no nos perdamos en un safari, tenemos otras amenazas o depredadores, cuando se nos exige competir y tener éxito quizás que la frustración, lo que pensarán otros, la pérdida de control, la enfermedad, etc. son ahora nuestras amenazas y el cuerpo reacciona a la forma que sabe desde tiempos inmemoriales. Cada vez que existe un peligro el organismo reacciona de la misma manera, pensamos las mismas cosas, sentimos las mismas sensaciones y actuamos de forma similar, a esta reacción le llamamos ansiedad.

Éste es un recurso fundamental de protección para todos los animales y personas, en muchas ocasiones gracias a la ansiedad hemos podido evitar un peligro (pensamos en un coche que se acerca a gran velocidad y exige una reacción rápida) o cuando hacemos un examen importante (aquí un nivel bajo-moderado de ansiedad puede hacer que mejore la concentración y el rendimiento pero un nivel elevado puede bloquearnos y dejarnos en blanco).

Ya veis como algo que en ocasiones es muy útil en otras situaciones se fija en lo que no toca, es decir, percibe que hay una amenaza no del todo objetivable y se dispara por su cuenta, si esto nos ocurre mucho, delante de muchas situaciones o la reacción es muy elevada nos pueden decir que tenemos uno de esos trastornos que aparecen en los libros de psiquiatría y psicología.

Si no hubiera estado presente en la naturaleza este mecanismo de supervivencia y adaptación no estaríamos aquí para poder escribir ni leer este libro.

Los humanos estamos estresando el planeta con nuestra civilización, sin embargo, si dejamos que la evolución salga adelante no saben si podrán desconectarse algunos de estos mecanismos de alerta frente a amenazas que ya no estarán, pero ahora por ahora debemos aprender a gestionar esta respuesta de ansiedad para que no se nos gire en contra, por eso debemos valorarlo como algo “deseable” (en su justa medida) que nos ayuda a adaptarnos mejor al ambiente que nos rodea.

ANSIEDAD, ANGUSTIA, ESTRÉS. Who is who?

Esta expresión inglesa que sonaría como “ju is ju” no es para dar miedo, la traduciríamos por “¿Quién es quién?” y hace referencia al título de unas publicaciones que recopilaban breves biografías de personajes eminentes para darles a conocer a los lectores. A veces cuando leemos libros sobre ansiedad también es necesario una publicación similar por los diferentes términos que aparecen y que algunas veces son utilizados como sinónimos.

Desde que a principios del pasado siglo empezó el interés en la literatura científica por la ansiedad y ha habido una gran confusión terminológica con la ansiedad, la angustia, el estrés, el temor, el miedo, la tensión, el arousal, entre otros.

La Psicología conforme se va desarrollando como ciencia recoge multitud de conceptos que algunas veces se contradicen y otras se solapan a la vista de la multitud de corrientes teóricas, épocas, diversas culturas y lenguas, y las consecuentes traducciones de los conceptos, así a veces estos conceptos son sinónimos (muchas características son comunes) ya veces son diferentes según dónde lo leemos.

En nuestras latitudes se hacía una distinción entre ansiedad y angustia, se decía que en la angustia predominan más los síntomas físicos y también la reacción del organismo era más repentina pueden llegar a una reacción de parálisis o sobrecogimiento donde la nitidez en que se percibe el fenómeno se desvanece. Por otra parte, en la ansiedad predominan más los síntomas psíquicos, la sensación de

peligro inminente con una reacción de susto y un intento de buscar soluciones eficaces para afrontar la amenaza donde todo lo percibimos con mayor nitidez.

En la década de los años sesenta se formuló la teoría tridimensional de la ansiedad, según la cual, ésta como otras emociones se manifestaban a través de reacciones agrupadas en distintas categorías: cognitiva o subjetiva, fisiológica y motora o comportamental, categorías que interactuaban entre sí. Pueden definir la ansiedad como una respuesta emocional, o patrón de respuestas, que engloba aspectos cognitivos, desagradables, de tensión y aprensión; aspectos fisiológicos, caracterizados por un alto grado de activación del sistema nervioso autónomo; y aspectos motores, que suelen implicar comportamientos poco ajustados y escasamente adaptativos. Respuesta emocional que se da ante la percepción de un peligro o amenaza, ya sea interna o externa, y que en parte vendrá también determinada por las características de la persona.

La angustia quedaría conceptualizada como una emoción compleja, difusa y desagradable, con una serie de síntomas físicos que prácticamente inmovilizan a la persona, limitando su capacidad de reacción y su voluntariedad de actuación; a la vez que se vincula a sentimientos de desesperación.

El estrés es una respuesta inespecífica del organismo frente a una diversidad de exigencias. Se trata de un proceso adaptativo y de emergencia, relacionado con la supervivencia y el equilibrio de la persona; cuando ésta percibe que las demandas ambientales constituyen un peligro en su bienestar si exceden los recursos propios para enfrentarse a estas demandas.

Una situación o hecho “positivo” igualmente puede generar estrés, por ejemplo, al subir de categoría al trabajo también hace que tengamos más responsabilidades, al enamorarnos pueden aumentar las incertidumbres y las dudas, cambiar o mejorar de residencia puede suponer muchos quebraderos de cabeza, y tantos otros aspectos de la sociedad actual en la que nos ha tocado vivir y nos dejamos arrastrar por sus demandas. Sin embargo la vivencia del estrés como positivo o negativo dependerá de la valoración que haga la persona de las exigencias de la situación y de sus propias capacidades para hacer frente a las mismas.

Si el estrés se sigue puede provocar varios problemas de salud, como asma, infarto de miocardio y las alteraciones gastrointestinales e inmunológicas, influyendo en la calidad de vida y la longevidad.

Como vemos la confusión terminológica continúa ya que son fenómenos similares que se diferencian por matices, y eso que no hemos hablado de la ansiedad como rasgo de personalidad, donde tenemos personas a mayor o menor propensión a sufrirla, pero no es necesario sufrir por el nombre, lo que nos interesa es que podáis describir lo que pasa, lo que siento, la experiencia, dónde pasa, cuando lo siento, que representa en mi vida para poder encontrar alternativas de respuesta y conseguir una vida con sentido y más llena.

CUANDO LA GENTE SE “QUEMA” POR EL TRABAJO

El Síndrome del BurnOut.

Una forma de explicarlo sería diciendo que es un síndrome (es decir, un conjunto de síntomas) tridimensional que se caracteriza por agotamiento emocional, despersonalización y baja realización personal, que suele suceder entre personas que trabajan en contacto directo con clientes o pacientes. Es una forma particularmente grave de estrés laboral y supone un auténtico desgaste profesional por quien lo sufre.

¿Qué le pasa a la persona que lo sufre? Se da una continua y creciente fatiga en los niveles mental, físico y emocional que no se corresponde con la cantidad de trabajo efectuada, además de irritabilidad, mal humor e insatisfacción laboral, con descontento y pesimismo hacia las tareas laborales (agotamiento emocional) . También puede ocurrir que por implicarse demasiado en los problemas y dificultades del otro se hunde al ver que no puede implicarse con la misma intensidad como lo hacía antes. Se crea así una suerte de barrera entre el/la profesional y el usuario (“si no me implico no sufro”) (despersonalización). Esto a veces, se traduce en conductas por parte del profesional de cinismo, ironía, crítica o negativismo. Otra señal que hace pensar que se está “quemado”, es la sensación de sentirse frustrado tanto por la forma de hacer el trabajo como por los resultados obtenidos. Esto afecta a la autoestima, la pérdida de ideales, el alejamiento de actividades familiares, sociales y recreativas (baja realización personal).

De forma objetiva podremos identificar una serie de síntomas fisiológicos (cansancio, fatiga crónica, insomnio, tensión muscular, taquicardia, dificultades para respirar, cefaleas) emocionales (irritabilidad, sensación de impotencia, baja autoestima, falta de motivación, inseguridad en sí mismo, sensación de fracaso, negatividad, culpabilidad), cognitivos (problemas de atención, de memoria, desinterés por el trabajo, negación del problema) y síntomas en el comportamiento (disminución del rendimiento laboral, evitación de responsabilidades, críticas exageradas, quejas continuas del trabajo, tendencia a adoptar conductas de riesgo o abuso de sustancias).

"Estar quemado por el trabajo" es un auténtico problema de salud que comporta problemas en la calidad de vida.

No debemos confundir al BurnOut con otras situaciones que no lo son, como estar cansado o estresado, atravesar por una crisis laboral, haber escogido la profesión equivocada o sufrir de acoso psicológico en el puesto de trabajo.

¿Cómo se puede arriar a producir? Nunca existe una única causa. Llegar a manifestar y sufrir esta sintomatología se debe a la presencia constante y continua de diversas situaciones, como: el contacto continuo con el dolor y las emociones de los demás, el trabajo por turnos, la sobrecarga de trabajo, la falta de medios, la falta de definición del rol profesional, la falta de control sobre el propio trabajo, la falta de participación de los profesionales en la toma de decisiones de la empresa

o del equipo de trabajo, los cambios sociales y tecnológicos continuos a los que es necesario adaptarse , el clima socio-laboral existente en el puesto de trabajo, el estilo directivo, la falta de reconocimiento, etc.

También tienen que ver determinados factores personales, es decir, las características y actitudes de cada profesional, como el idealismo, las expectativas frente al trabajo, el nivel de autoexigencia, las propias habilidades en afrontar el estrés, etc.

No todos ni todas las profesionales susceptibles de estar “quemadas” en el trabajo reaccionan igual ante estas situaciones. Se han descrito algunas características que modulan o regulan la respuesta a este estrés laboral, como la edad y los años de experiencia, la estabilidad emocional y familiar, disponer de buenas relaciones sociales, tener estrategias adecuadas para manejar más eficazmente el estrés y las situaciones conflictivas, tener la capacidad de aceptar o analizar los problemas que se van planteando en el desarrollo profesional en lugar de negarlos, la confianza que se tiene en uno mismo o la tolerancia a la frustración.

Queda, claro, pero ¿hay solución?

Algunos consejos y estrategias pueden ser de utilidad para resolver o minimizar este sufrimiento. Por ejemplo, evitar dejarse llevar por la negación, ser capaz de ver los aspectos positivos de lo que hacemos y de lo que hemos conseguido. Huir del aislamiento, compartir, explicar lo que nos ocurre. Identificar concreta y exactamente el problema, ser capaz de definirlo con precisión, seguro que después de haberlo hecho la perspectiva permitirá otra visión. Adoptar costumbres saludables, en cuanto la alimentación, el sueño, la actividad física, evitar las sustancias estimulantes y rodearse de un ambiente cómodo y tranquilo. Reducir el nivel de autoexigencia, librarse del miedo a las equivocaciones y al fracaso, a tomar a manejar sus propias emociones, repartir adecuadamente el tiempo personal y los intereses, analizar críticamente la visión subjetiva sobre la propia profesión el propio trabajo. Es muy importante no perder el humor y, si aún así no lo logramos, pedir ayuda profesional.

EL COLECTIVO MÉDICO ESPECIALMENTE VULNERABLE

Tanto por la propia presión y responsabilidad de la profesión como por la influencia de la pandemia, la repercusión en la salud de la profesión médica ha sido significativa.

Según datos la encuesta de la Fundación Galatea (2021)¹, los médicos que presentan algún indicador de fatiga, dolor o estrés representaban entre un 14% y un 20% del total antes de la aparición del coronavirus. En los peores momentos de

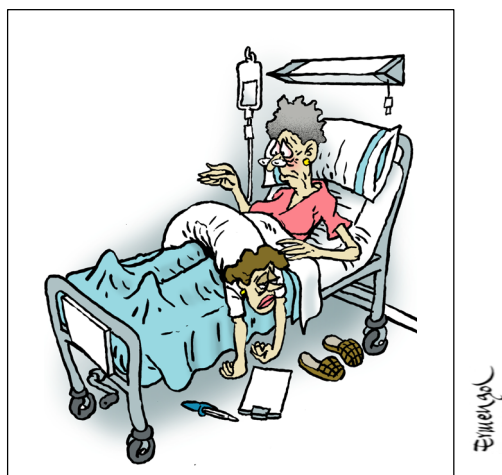
¹ Repercusiones de la COVID sobre la salud y el ejercicio de la profesión de los médicos y médicas de España y el ejercicio de la profesión de los médicos y médicas de España. Fundación Galatea, Barcelona, 2021.

la crisis, los profesionales con signos de cansancio y estrés triplicaron su presencia y se duplicaron los que manifestaban tener dolor en alguna parte del cuerpo.

En conjunto, un 31% de los profesionales presentaba alguno de estos indicadores (fatiga, dolor y/o estrés) antes del COVID. En los momentos más duros de la crisis representan el 70% y una vez pasada ésta se mantiene afectado un 63% del colectivo.

Estos problemas afectan en mayor medida a las mujeres: un 70% presenta alguno de estos indicadores frente al 50% de los hombres. La edad no es un factor tan discriminante.

La sensación de estar sobrepasado por la situación que la pandemia ha generado en los centros de trabajo afectó a la mitad de los profesionales en los meses de marzo a mayo partiendo de cifras muy bajas (12,3%) antes de la pandemia. Es cierto que, cuando acaba este período, baja la cifra pero se mantiene un 40% de médicos al límite de sus fuerzas. Las mujeres están especialmente afectadas por esta situación, así como los médicos que trabajan en atención primaria y los interinos. Este problema se reduce a partir de los 60 años.



La mitad de médicos (47%) manifiesta directamente sentirme quemado a causa del trabajo. El porcentaje de profesionales que se siente “quemado” no descende cuando el momento cumbre de la crisis ya ha transcurrido y se convierte en un factor negativo que se acumula con olas posteriores.

Los grupos más afectados por este problema son los mismos que en el anterior: las mujeres, interinos y profesionales de primaria, que además son los que menos se recuperan después del pico.

El síndrome de burnout corresponde a un estado de agotamiento mental, emocional y físico que afecta a profesionales con altas exigencias de trabajo y elevados niveles de insatisfacción laboral. Situación que les provoca una situación de estrés crónico.

En la misma encuesta de Fundación Galatea, se ha medido el nivel de exposición a esta sintomatología a partir de tres dimensiones²: el agotamiento personal, que mide el grado de fatiga física y mental percibido por la persona respecto a su esfera privada y que puede obedecer al trabajo o a otros factores personales; el agotamiento profesional que mide el nivel de fatiga y de agotamiento percibido como resultante del ejercicio de su profesión; y el agotamiento relacional que mide el nivel de fatiga percibido como resultante de la relación con los pacientes.

El porcentaje de profesionales de la medicina que se encuentra en niveles elevados de agotamiento han aumentado notablemente a partir del momento en que se desató la crisis por la COVID-19. Un 62% de profesionales estaban física y psicológicamente agotados, un 54% lo estaban en relación directa con el trabajo y, en menor medida, un 36% se siente agotado por su relación directa con los pacientes.

Estos porcentajes eran más elevados en el momento álgido de la crisis pero hay que destacar que una vez superado éste, siguen siendo muchos los profesionales que se mantienen en niveles altos de agotamiento.

El agotamiento personal y el desgaste profesional afectan más a las mujeres y, en general, a los profesionales de media edad. Se reduce su presencia de manera paulatina a partir de los 45 años.

Hay que destacar que a pesar de la gran sobrecarga de trabajo y la afectación emocional que ha supuesto la irrupción de la COVID en el ámbito sanitario, médicos y médicas mantienen la empatía con los pacientes, cuya relación no resulta dañada. Así lo demuestra el hecho que el agotamiento relacional tenga una menor presencia que el resto.

Son pocos los médicos que están acudiendo (9,4%) o que han acudido (11%) a un servicio de atención en salud mental. Alrededor del 16% tiene o ha tenido contacto con algún servicio de este tipo. Un 13% prevé acudir en algún momento.

Las mujeres son las que en mayor medida acuden (11%), han acudido (13%) o acudirán (16%) a estos servicios de apoyo. Cuanto más jóvenes son los médicos, en mayor medida son demandantes de ayuda psicológica.

Por otra parte, son numerosos los profesionales que echan en falta o creen que necesitarían formación para mejorar determinadas habilidades emocionales que les permita desarrollar un ejercicio profesional más sano. La gran mayoría (88%) apunta a esta necesidad. La mitad ve necesario recibir formación para adquirir competencias emocionales en el ejercicio profesional. La otra mitad (48,3%) querría perfeccionar la capacidad de gestionar conflictos y a casi una tercera parte (32,2%) le gustaría mejorar la comunicación con los pacientes y sus familias.

² Mediante el Cuestionario Copenhagen Burnout Inventory (CBI).

Una vez más, mujeres y médicos jóvenes manifiestan mayor necesidad de mejorar competencias emocionales para un ejercicio saludable y para gestión de conflictos.

Las facultades de medicina siguen siendo los espacios docentes más indicados para esta formación o, al menos, para las primeras bases previas a la propia experiencia profesional, en la que los factores emocionales tienen una enorme trascendencia, pero este sería tema de otro artículo y, quizás, de otro libro.

TENGO ANSIEDAD. ¿CÓMO HAGO PARA REDUCIRLA?

Relajación gradual de Jackobson

Las personas nerviosas o angustias suelen tensar determinados hombros, cuando se aprenden a identificar estos hombros podemos relajarlos y experimentar la sensación opuesta a la tensión, esto hace que podamos sentirnos más relajados porque nuestros hombros están más relajados. Lo que haremos es practicar la relajación haciendo que puedas tensar ciertos hombros y después los relajes. Los mismos hombros que se tensarán deliberadamente son los que se ponen en tensión cuando estás angustiado o nervioso.

Puede parecer raro si queremos producir relajación, empecemos produciendo tensión. Hay dos motivos para ello:

1.- La fase de tensión te hará más perceptivo en las sensaciones asociadas a la aparición de la tensión o la ansiedad, y estas sensaciones te serán útiles como señal de que es necesario aplicar la relajación.

2.- La descarga rápida de la tensión generada permite a los hombros relajarse más profundamente que si se hubiera intentado ya desde el principio aflojarlos directamente. Más adelante aprenderás a relajar los hombros directamente, sin ponerlos previamente en tensión.

La relajación es un método de autocontrol que resulta eficaz para tratar muchos problemas, entre los que se incluyen aquellos que tienen la ansiedad y el estrés como fenómenos centrales: hipertensión, insomnio, dolores de cabeza, miedos, dismenorrea, alta excitación, deseo de tomar drogas, etc.

Al ser un método de autocontrol constituye una habilidad que debe ser practicada, al igual que aprender a montar en bicicleta o conducir, puede ser difícil o complejo al principio pero una vez aprendido se realiza casi automáticamente.

CONSEJOS DE UTILIDAD

Es necesario hacerlo en una POSICIÓN CÓMODA, yacido o en un sofá reclinado o con brazos, después podrás hacerlo en cualquier posición.

DISPONER DE UN TIEMPO FIJO. Buscar qué momento del día es el más idóneo, evitar la hora de acostarse. Además, hay que tener en cuenta que la capacidad de relajarse varía de un día para otro.

Practicar en un SITIO TRANQUILO, que no haya luces o ruidos molestos, es necesario informar a las personas que conviven con usted para evitar interrupciones.

Aflojarse la ropa ajustada y prescindir de cosas que oprimen o molesten en el cuerpo (lentillas, gafas, zapatos, etc.).



Durante la relajación se tensarán y se relajarán con rapidez varios grupos musculares para que puedas observar las diferentes sensaciones, respirar pausadamente y con normalidad, durante la fase de contracción muscular hay que inhalar (coger el aire) y contener la respiración (unos segundos), y durante la fase de “distensión – relajación” exhalar (expulsar el aire) lentamente, es aconsejable que a la vez que exhalamos decir mentalmente la palabra “relax” o “calma”. Procure respirar utilizando el diafragma (“hinchando el estómago”).

Pueden aparecer sensaciones raras al empezar a relajarse: pesadez en determinadas partes del cuerpo, sensación de flotar en el aire, hormigueo, repentinas contracciones musculares, NO SE PREOCUPE, ES NORMAL, nunca perderá el control sobre tu cuerpo. Abra los ojos, respire profundamente y contraiga los hombros lentamente, después pase a otro grupo muscular.

Si es usted una persona con hipertensión arterial procure tensar moderadamente los hombros. Si tiene artritis, dolor de espalda, tortícolis, calambres o molestias es aconsejable no tensar las áreas musculares más afectadas.

NO SE DESANIME SI EN EL PRINCIPIO NO OBTIENE LOS RESULTADOS ESPERADOS, como ya hemos dicho la relajación es una habilidad que se aprende y se debe practicar.

Al final podrá utilizar la relajación como técnica de autocontrol para el resto de la vida, antes de una situación que le produce ansiedad, durante la situación, o después de la situación ansiógena si todavía siente ansiedad. Aprenderá a relajarse y minimizar el efecto de la tensión. Es difícil eliminarla totalmente, pero mantener un nivel bajo de ansiedad le ayudará a dejar de sentir miedo a lo nuevo y a ciertas situaciones, mejorará el control sobre tus reacciones corporales aumentando su autoestima y autoeficacia.

Le facilitamos a continuación unos enlaces en dónde encontrará recursos y diversos recursos terapéuticos que le ayudarán en el control y reducción de la ansiedad:

Aplicación (App) de la Fundación Galatea con test de autovaloración del nivel de ansiedad y audio de la Relajación Gradual de Jacobson:

<https://www.fgalatea.org/es/appgalatea>

Espacio Web de la Fundación Galatea con recursos terapéuticos que le ayudaran en momentos de ansiedad y/o dificultades emocionales:

<https://www.fgalatea.org/es/caixa-recursos>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Becerra-García, A.M.; Madalena, A.C.; Estanislau, C.; Rodríguez Rico, J.L. i Dias, H.. (2007). Ansiedad y miedo: su valor adaptativo y maladaptaciones. *Revista Latinoamericana de Psicología*. Vol 39, nº 1, 75-81.

Galalrt, S. Abella, F. Tolsa, E. L'Ansietat. La companya incòmoda, l'amiga necessària. Pagès Editors. Lleida, 2019.

Maslach, C. Jackson, S.E. MBI: *Maslach Burnout inventory Manual*, Palo Alto. University of California, Consulting Psychologist Press, 1981.

Peurifoy, R. Z. *Venza sus temores. Ansiedad, fóbias y pánico*. Ed. Robin Book, 1992.

Sierra, J.C., Ortega, V. i Zubeldat, I. (2003). Ansiedad, angustia y estrés: tres conceptos a diferenciar. *Revista Mal-estar Subjetividade / Fortaleza*. Vol III, nº 1, 10-59.

SARCOMAS

Josep Isern Verdum, Eugènia Otero Pla

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) forman un grupo poco frecuente de tumores procedentes del tejido conectivo. Menos de un 1% de todos los tumores que se diagnostican en la edad adulta y un 20 % en los niños¹. La mediana de edad es de 58 años. El rabdomiosarcoma es más frecuente en niños y jóvenes, el sarcoma sinovial en adultos de edad media, el liposarcoma y el sarcoma pleomórfico indiferenciado en adultos de edad avanzada. No existen diferencias significativas entre la distribución por sexos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de 2-3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes-año. La supervivencia a los 5 años a nivel mundial para los SPB no viscerales es del 50.4%, datos del RARECARE². Su mortalidad se estima entre 0.76 – 0.72 casos por cada 100.000 habitantes-año en Europa.

En este capítulo no incluimos los sarcomas retroperitoneales, viscerales y de cabeza y cuello, por presentar unas características de diagnóstico y manejo diferentes a los SPB de extremidades.

La localización de los SPB, pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Lo más frecuente es en las extremidades (50%), seguido por el tronco (15-20%), retroperitoneo (15%), cabeza y cuello (9%) y menos frecuentes en diferentes órganos (útero, hígado)⁴.

FACTORES DE RIESGO

Hay factores predisponentes como la exposición previa a radioterapia, agentes químicos o quimioterapia, VIH, inmunosupresión, linfedema crónica, procesos inflamatorios crónicos y cuerpos extraños, Neurofibromatosis, Esclerosis tuberosa, síndrome de Li-Fraumeni). Se ha observado una relación con anomalías citogenéticas.

HISTOLOGÍA

El GOLD estándar para el diagnóstico es el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la lesión. Es recomendable la utilización de las técnicas percutáneas (PAAF, Trucut) guiadas por ecografía o TC según la localización intentado evitar la biopsia incisional o excisional. Si se sospecha metástasis, infección o recidiva local la punción aspiración con aguja fina (PAAF) puede ser suficiente para la confirmación.

CLASIFICACIÓN

Existen más de 100 subtipos histológicos, la clasificación de los tumores de partes blandas más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Lyon 2013 histológica y genética)³ que los agrupa en benignos, intermedios y malignos. No tienen en cuenta los sarcomas viscerales ni el dermatofibrosarcoma

protuberans, por sus peculiaridades de estadificación y tratamiento que se basa en datos morfológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares.

La tinción inmunohistoquímica ayuda a determinar el tipo de diferenciación tumoral (p.ej. muscular, neural) y descartar otros tipos de tumores no son mesenquimales (carcinoma, melanoma o linfoma). El espectro de marcadores inmunohistoquímicos examinado es el que determinará el subtipo histológico.

Los tumores de alto riesgo hay un grupo que recurren localmente con frecuencia, pero no metastatizan, y otro grupo que pueden producirse metástasis, aunque con baja incidencia (<2%). En los considerados malignos la tasa de metástasis varía entre el 10 y el 100%.

ALGUNOS SUBTIPOS

- **Sarcoma indiferenciado (25%)**: células fusiformes, pleomórficas, redondas, epiteloideas y sin especificar. Anteriormente incluidos en MFH sarcomas (Malignant Fibrous Histiocytoma).
- **Mixofibrosarcoma**: alto grado, frecuente en extremidades y gran índice de resecciones con márgenes positivos y riesgo de recidiva local (hasta 30 %).
- **Liposarcoma (LPS, 15%)**^{5,6,7}: localización retroperitoneal (45%) y extremidades (24%). Subtipos:
 - **Bien diferenciado (lipoma atípico)**: grado intermedio, localmente agresivo, de lento crecimiento. Es el LPS más frecuente. Localizado en retroperitoneo o muslo. Cuando afecta extremidades son de mejor pronóstico: no desarrollan metástasis, menos recurrencias tardanas. Se considera segura la resección marginal.
 - IHQ: S100
 - Citogenética: MDM2-CDK4 aparece frecuentemente amplificado (12q 12-15).
 - **Desdiferenciado**: maligno, agresivo, con gran capacidad de metastatizar (20-30%). La forma de presentación peritoneal es más frecuente que en extremidades (3:1) y de peor pronóstico. Recurren en aproximadamente el 40% de los casos.
 - **Mixoide**: la forma con células redondas tiene mayor agresividad. Afecta la parte profunda de las extremidades y suele metastatizar a distancia a nivel de la cavidad abdominal, huesos, serosas u otras partes blandas.
 - Característica la fusión del gen FUS-DDIT3 (TLS-CHOP)
 - **Pleomórfico**: agresivo, mal pronóstico, afecta predominantemente a extremidades inferiores y desarrolla metástasis en 30-50% de los casos.
- **Leiomiomasarcoma**: más frecuente en el retroperitoneo
- **Tumor de vaina del nervio periférico**: 50% en Neurofibromatosis tipo I y de localización en las extremidades, el tronco, cabeza y cuello.
- **Sarcoma sinovial**: Existen dos tipos subtipos: Monofásico y bifásico, afecta adultos jóvenes y es sensible a QT.
 - La translocación cromosómica específica (X, 18) (p11, q11) fusiona el gen SYT del cromosoma 18, con el gen SSX1 o SSX2.
- **Angiosarcoma**: más frecuentes en los pacientes con irradiación previa, se encuentra en la piel o tejido subcutáneo al nivel de la mama o en la región de la cabeza y/o cuello. Son sensibles a Taxanos.

- **Tumor fibroso solitario maligno:** grado intermedio, raramente metastatizantes, comportamiento más agresivo cuando afecta mediastino, abdomen, pelvis o retroperitoneo. Metastatizan a pulmón, huesos o hígado.
 - IHQ (CD34+, CD 99+, Ag BCL2+),
- **Tumor desmoide** (fibromatosis agresiva): grado intermedio, raramente metastatizantes, tienden a recurrir localmente. Tipo C y localización en cuello con peor pronóstico.

GRADO HISTOLÓGICO

El grado histológico junto al estadio del tumor son los dos factores pronósticos más importantes en los SPB. Se basa en parámetros histológicos: diferenciación tumoral, mitosis y necrosis. Se correlaciona con la probabilidad de metástasis y la supervivencia global. Coexisten dos clasificaciones NCI (National Cancer Institute) y FNCLCC (Federación Nacional de Centros para la Lucha contra el Cáncer).

- NCI: diferenciación tumoral, el índice mitótico y el porcentaje de necrosis.
- FNCLCC: índice mitótico, subtipo histológico, necrosis, celularidad y pleomorfismo nuclear

Constan de tres grados de malignidad: bajo grado o grado 1, alto grado, grados 2-3.

El grado no tiene valor pronóstico en algunos subtipos histológicos como el neurofibrosarcoma.

No se recomienda en los angiosarcoma, condrosarcoma mixoide extraesquelético, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma de células claras y sarcoma epiteloide, considerados de alto grado.

ESTUDIOS GENÉTICOS

En la actualidad debe considerarse en algunos tumores (PNET, sarcoma sinovial y tumores adiposos).

CLÍNICA

El síntoma más frecuente es una masa indolora de crecimiento rápido. Suele haber un periodo entre detección y consulta de 4 meses. Aproximadamente entre un 6-10% tienen metástasis al diagnóstico.

Aunque es localmente agresivo, rara vez infiltra compartimentos adyacentes. Están rodeados de una pseudocápsula, aunque el tumor se puede extender a través de la misma y dar lesiones satélites.

La diseminación es generalmente hematógena. La diseminación linfática es rara, aunque aumenta con el grado y en determinados subtipos histológicos: Sarcomas de células claras (28%), Sarcoma epiteloide (20%), Angiosarcoma (23%), Rbdomiosarcoma (15%) y Sarcoma sinovial (14%). Se han llegado a encontrar metástasis únicas pulmonares al diagnóstico hasta en un 50% de los casos. Afectación de hueso, hígado, piel es rara (<5%)

Signos sistémicos como fiebre, anemia o pérdida de peso son poco frecuentes y la analítica suele ser normal o con alteraciones inespecíficas.

DIAGNÓSTICO

- **Ecografía:** lesiones superficiales localizadas en extremidades, cuello o la pared del tronco. Nos orienta sobre el carácter quístico y la naturaleza benigna de determinadas lesiones. Tiene una rentabilidad diagnóstica alta en el diagnóstico de lipomas de localización subcutánea.
- **Radiografía simple:** indicada en sarcomas óseos
- **TC:** segunda línea en la valoración de las masas de partes blandas, en pacientes en los que la RM está contraindicada, y en el diagnóstico de SPB retroperitoneales o mesentéricos.
- **RM:** elección para el diagnóstico y la estadificación local. Signos que sugieren la presencia de un sarcoma:
 - Localización profunda respecto a la fascia.
 - Mayor a 5 cm.
 - Heterogeneidad de la señal y captación de contraste de una masa de partes blandas.

Debe proporcionar información sobre el tamaño, localización (compartimental o extra compartimental), límites anatómicos, relación con las estructuras neurovasculares, extensión del edema perilesional, patrón de captación de contraste, sugerencias de áreas de biopsia.

- **PET:** Su papel es controvertido. Es una prueba con baja sensibilidad ya que en algunos subtipos histológicos (ej. Liposarcoma mixoide) con baja actividad metabólica, pueden no captar. Utilidad en el diagnóstico de recidivas.
- **Arteriografía:** estudio de hemangiomas y malformaciones A-V

El estudio de extensión se realizará mediante gammagrafía ósea y TC torácico. En liposarcomas se realizará TC toraco-abdomino-pélvico.

ESTADIFICACIÓN

El sistema de clasificación más utilizado es el sistema TNM desarrollado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto sobre el Cáncer (AJCC). En la última versión (8ª clasificación AJCC, 2017)¹¹ se han realizado cambios en la clínica y patológica. Algunas como la creación de esquemas de estadificación separados para diferentes localizaciones anatómicas: extremidades o tronco, retroperitoneo o abdominopélvico, o la región cabeza y cuello dado que muestran inherentes diferencias en su comportamiento biológico y clínico. Otros cambios en la 8ª ed., han sido la creación de 2 clasificaciones T adicionales (tamaño) en lugar de la profundidad del tumor: Las categorías T han aumentado de dos (T1 ≤ 5 cm; T2 > 5 cm) a cuatro (T1 ≤ 5 cm; T2 > 5 cm, ≤ 10cm; T3 > 10 cm, ≤ 15 cm; T4 > 15 cm) y considerar la afectación de ganglios linfáticos (LNM) estadio metastásico IV.

IA	T1 G1, GX
IB	T2, T3 y T4, G1, GX
II	T1, G2, G3
IIIA	T2, G2, G3.
IIIB	T2, T3 y T4, G2, G3
IV	Cualquier T con N1 y/o M1, cualquier G

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

El manejo por un equipo multidisciplinar de especialistas con experiencia es esencial. La decisión del tratamiento se basará en el diagnóstico del tipo histológico y el grado del tumor.

DOSIS

- Pre-op: 50 Gy a 2Gy/fx
- R1 considerar boost con: RT externa (16-18Gy a 2Gy/fx), Braquiterapia (14-16Gy a 3-4Gy/fx) o RT intraoperatoria (10-12.5Gy fx única).
- Post-op: 50Gy a 2Gy/fx con boost de 10-20Gy a 2Gy/fx dependiendo del margen quirúrgico.

VOLÚMENES ^{13,17}

- Considerar la fusión con RM pre y post-op con el TC de planificación
- Para delinear, considerar los compartimentos anatómicos, articulaciones y huesos como barreras naturales.
- Considerar bolus para lesiones superficiales.

Volumen Pre-op:

- GTV = Incluir volumen tumoral observado en T1 con contraste.
- CTV = GTV + 1.5-2 cm de margen radial y GTV + 3.5-4 cm de margen longitudinal. Incluir el edema peritumoral observado en T2.
- PTV = expansión de 0.5-1cm isotrópico.

Se debe hacer una evaluación cuidadosa de la RM en T1 con contraste para valorar la extensión de la enfermedad.

Volumen Post-op:

- GTV = tumor pre-op (Fusión RM pre-op con TC de planificación)
- CTV = GTV pre-op + 1.5-2 cm de margen radial y 3.5-4 cm de margen proximal/distal. Asegurar la cobertura del lecho quirúrgico y clips.
- CTV boost: GTV pre-op + expansión de 1.5 cm radial y 2 cm longitudinal.
- PTV = expansión de 0.5-1 cm isotrópico en ambos volúmenes de CTV

SARCOMAS ÓSEOS

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas óseos son un grupo heterogéneo de neoplasias que se nombran en función de su origen histológico: los condrosarcomas surgen del cartílago, los osteosarcomas del hueso, el fibrosarcoma del hueso del tejido fibrogénico, el tejido vascular da lugar al hemangioendotelioma y el hemangiopericitoma y tejido notocordal da lugar a cordoma. Varios cánceres óseos primarios, incluyendo el sarcoma de Ewing, son de origen histológico incierto.

EPIDEMIOLOGÍA

Representan menos del 0,2% de todos los tumores¹⁸. El Osteosarcoma (35%) y el sarcoma de Ewing (16%) afectan más frecuente a niños y adolescentes, al contrario del condrosarcoma (30%) más frecuente en adultos a partir de los 40 años. Otros como el sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado (UPS) de hueso, fibrosarcoma, el cordoma son más frecuentes en hombres y con la incidencia máxima entre los 50 -60 año junto con el tumor de células gigantes del hueso (GCTB) constituyen entre el 1% al 5% restante.

El desarrollo de regímenes de quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante ha mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma y sarcoma de Ewing^{19,20}. Con el tratamiento multimodal actual, aproximadamente 75% de todos los pacientes diagnosticados de osteosarcoma se curan, y entre el 90% - 95% diagnosticados de sarcoma de Ewing pueden ser tratados con éxito.

FACTORES DE RIESGO

La patogénesis y la etiología de la mayoría de los cánceres óseos siguen sin estar claras. Los reordenamientos genéticos entre la familia de genes EWS y ETS se ha implicado en la patogénesis del sarcoma de Ewing. También se han relacionado mutaciones germinales específicas en la patogénesis del osteosarcoma^{21,22}. El síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por una mutación germinal en el gen TP53, se asocia con un alto riesgo de desarrollar un osteosarcoma²²⁻²³. El osteosarcoma es el segundo tumor maligno primario más común en pacientes con antecedentes de retinoblastoma, caracterizado por una mutación en el gen de retinoblastoma RB1²¹. El aumento de incidencia de osteosarcoma también se ha asociado con otros síndromes de predisposición genética hereditaria caracterizados por mutaciones en los genes helicasa del ADN.²¹ El osteosarcoma es también el sarcoma óseo inducido por radiación más común²⁴.

HISTOLOGÍA

El estándar para el diagnóstico continúa siendo el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la lesión. La mayoría de los sarcomas de Ewing pueden reconocerse morfológicamente y por identificación inmunohistoquímica de la glicoproteína de superficie CD99, se recomienda la confirmación genética molecular de una translocación de sarcoma de Ewing, particularmente si la presentación clínico-patológica es inusual o el diagnóstico histológico es dudoso. Un laboratorio de referencia para el diagnóstico del sarcoma de Ewing debe tener disponible tecnología de hibridación in situ de fluorescencia en interfase (FISH) y transcripción inversa: reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)

CLASIFICACIÓN

Clasificación de tumores óseos primarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁵

Chondrogenic tumours	(1) Atypical cartilaginous tumour/ chondrosarcoma (grade I) (2) Chondrosarcoma (grades II/III) (3) Dedifferentiated chondrosarcoma (4) Mesenchymal chondrosarcoma (5) Clear cell chondrosarcoma
Osteogenic tumours	(1) Low-grade central osteosarcoma (2) Conventional (high-grade) osteosarcoma (chondroblastic fibroblastic osteoblastic) (3) Telangiectatic osteosarcoma (4) Small cell osteosarcoma (5) Secondary osteosarcoma (6) Parosteal osteosarcoma (7) Periosteal osteosarcoma (8) High-grade surface osteosarcoma
Notochordal tumours	Chordoma
Vascular tumours	(1) Epithelioid haemangioendothelioma (2) Angiosarcoma
Other malignant mesenchymal tumours	Fibrosarcoma, Leiomyosarcoma, Liposarcoma etc.
Miscellaneous tumours	(1) Ewing sarcoma (2) Adamantinoma (3) Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma of bone

CLÍNICA

El síntoma más común es el dolor, posteriormente puede aparecer una inflamación-tumefacción del hueso afecto o una masa de tejido blando. Estos tumores no suelen causar síntomas sistémicos; ya que cuando están presentes, pueden indicar enfermedad metastásica. La duración media es de 3 meses, aunque no es infrecuente 6 meses o más.

DIAGNÓSTICO

La radiografía simple es la primera exploración de elección. La presencia de cualquiera de los siguientes signos sugiere, pero no diagnóstica, un tumor óseo:

- Destrucción del hueso.
- Neoformación ósea.
- Inflamación perióstica.
- Inflamación de tejidos blandos.

Una radiografía "normal" no descarta el sarcoma óseo.

El dolor óseo persistente se debe de completar con una RM y derivación urgente a un centro de referencia de sarcomas.

Se debe realizar una historia clínica completa que incluya la duración, intensidad y variación diurna del dolor, la existencia de tumores benignos o malignos previos, antecedentes familiares y tratamientos con radioterapia previa. Es imprescindible la exploración física prestando especial atención al tamaño, consistencia, movilidad y ubicación en relación con hueso de cualquier masa; así como a la palpación de ganglios linfáticos locales y regionales. Una lesión reciente no descarta un tumor óseo primario y no debe impedir un examen más detallado.

Pruebas radiológicas:

- **Radiografía simple**
- **RM:** incluir el compartimento anatómico completo, el hueso afectado y las articulaciones adyacentes. La resonancia magnética con contraste dinámico puede identificar áreas de alto grado dentro de un condrosarcoma y por lo tanto guiar la biopsia.
- **TC:** incertidumbre en el diagnóstico o la RM está contraindicada, y puede visualizar las áreas de microcalcificaciones, formación de hueso, alteración del perióstico y destrucción de la cortical. La TC se usa de forma rutinaria además de la RM para los tumores pélvicos.

- **Gammagrafía ósea:** detecta lesiones en otras partes del esqueleto lo que permite descartar enfermedad ósea metastásica.
- **PET:** considerarse para la evaluación de la estadificación y la valoración de respuesta al tratamiento.

El estudio de extensión para la estadificación de los pacientes con tumores óseos primarios malignos confirmados debe incluir una radiografía de tórax y/o un TC. Si se detectan nódulos indeterminados en los pulmones, está indicado una exploración de intervalo por ejemplo repetir la TC al 1.5-2 meses.

Biopsia:

La biopsia de una lesión ósea sospechosa debe llevarse a cabo en un centro de referencia especializado en sarcomas. Una biopsia inadecuada puede comprometer el diagnóstico o incluso la curación.

- Debe realizarse después de obtener imágenes locales del hueso afectado para permitir la planificación del abordaje y el área más representativa para la biopsia.
- Contaminación mínima de los tejidos normales.
- Aguja gruesa puede ser adecuada, pero es recomendable que sea guiada por eco, escopia o TC.
- Coger varias muestras para: evaluación microbiológica, estudios histológicos y así como citogenéticos / genéticos-moleculares.
- Deben ser interpretadas por un patólogo de tumores óseos con experiencia.
- El formulario de solicitud debe contener: un diagnóstico clínico, incluido el sitio anatómico, la edad del paciente y el diagnóstico diferencial radiológico.

Los trayectos de la biopsia deben marcarse con una pequeña incisión o tatuaje para garantizar que se extirpen en el procedimiento definitivo. Se debe considerar la biopsia de otras lesiones indeterminadas si el manejo puede cambiar.

ESTADIAJE

Hay dos sistemas de estadificación, el Enneking²⁶ y el sistema TNM (Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer – AJCC / Unión Internacional contra el cáncer– UICC)²⁷.

- Sistema Enneking: grado histológico (I = bajo y II = alto grado), extensión en relación con los compartimentos anatómicos (a= intracompartimental, b= extracompartimental). Si la corteza ósea está intacta y no hay masa de tejido blando, el tumor está considerado intracompartimental. Los tumores en estadio III son metastásicos, indiferente del grado.
- Sistema TNM (AJCC / UICC): el grado del tumor, el tamaño y la presencia de metástasis

Est	Grado	T(cm)	Metástasis
I	Bajo	≤8	No
IB	Bajo	>8	No
II	Alto	≤8	No
IIB	Alto	>8	No
III	Cualquier	Cualquier	“Skip metástasis”
IV	Cualquier	Cualquier	Metástasis al diagnóstico

Tabla 2. AJCC/UICC Estadiaje²⁷

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE TUMORES ÓSEOS

El Comité de Tumores mesenquimales y óseos debe estar formado por profesionales de Oncología Radioterápica y Médica; las distintas áreas quirúrgicas implicadas (COT, Cirugía General, Cirugía Torácica y Cirugía Plástica, entre otras) Radiodiagnóstico y Anatomía Patológica.

El control y seguimiento a largo plazo son necesarios al considerar el riesgo de recurrencia y las comorbilidades asociadas con los tratamientos. Siempre que sea posible y cuando haya ensayos disponibles, los pacientes deben recibir apoyo para participar en ensayos clínicos.

Cirugía:

La técnica aceptada es la escisión amplia con márgenes negativos. Las decisiones sobre el procedimiento quirúrgico óptimo para el tumor primario, con la preservación de la extremidad, requieren una discusión en el comité de tumores, considerando el tamaño del tumor y la relación de las estructuras anatómicas, la respuesta a las terapias neoadyuvantes y la preferencia del paciente. La reconstrucción quirúrgica puede verse influenciada por la elección del paciente y del cirujano.

El objetivo de la cirugía curativa es reseca todo el tumor con márgenes adecuados. Siempre que sea posible, debe realizarse una resección amplia en bloque de la parte afectada del hueso y del tejido blando afectado. Los márgenes quirúrgicos pueden marcarse con hemoclips, óxido de carbono (inertes para resonancia magnética y radioterapia) colocados en el campo quirúrgico. En el sarcoma de Ewing, la cirugía debe incluir la extirpación de todas las estructuras anatómicas involucradas en el volumen tumoral original antes de la quimioterapia cuando sea posible. La muestra debe orientarse para que el patólogo pueda describir la ubicación anatómica y el grosor de los márgenes quirúrgicos.

La re-excisión quirúrgica de una recurrencia local o una enfermedad metastásica requiere discusión en un comité de sarcomas. Dicha resección amplia con márgenes quirúrgicos adecuados se asocia con tasas más altas de SLP y SG. Las tasas de SG y SLP a 10 años fueron de 61% y 44%, respectivamente, para los pacientes que se sometieron a resección con márgenes quirúrgicos adecuados en comparación con las tasas de supervivencia correspondientes de 17% y 0% para aquellos que se sometieron a resección con márgenes quirúrgicos inadecuados.

Quimioterapia:

Es parte del tratamiento estándar para el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing, el sarcoma pleomórfico indiferenciado y el sarcoma de células fusiformes. El tratamiento del condrosarcoma sigue siendo predominantemente quirúrgico-radioterápico, aunque la quimioterapia puede tener un papel en los subtipos desdiferenciados. El tratamiento suele comprender la combinación de quimioterapia neoadyuvante preoperatoria seguida de la cirugía local y quimioterapia adyuvante postoperatoria.

Radioterapia:

La relativa resistencia a la radiación del osteosarcoma y el condrosarcoma conlleva que sólo se indique como tratamiento definitivo si existe contraindicación quirúrgica. El papel de la RT preoperatoria se define por la posibilidad de mejor delimitación de volúmenes, siendo este menor que en la postoperatoria, así como menor dosis total, pero en consecuencia compromete la determinación final de la histología del

tumor, y peor funcionalidad de la articulación. La RT postoperatoria no se administra de manera rutinaria, aunque juega también su papel tras su discusión en comité de los casos seleccionados de alto riesgo. La RT debe administrarse en el mismo centro especializado que realiza las intervenciones quirúrgicas y tratamientos sistémicos.

La terapia de partículas pesadas con protones o iones de carbono, a menudo en combinación con fotones, se utiliza cada vez más para tratar los sarcomas óseos primarios irresecables²⁸⁻³⁰. Se comunican resultados excelentes para los condrosarcomas o cordomas de la base del cráneo en los que la RT con haz de protones combinada con la cirugía puede lograr tasas de control local de aproximadamente el 70-90%³¹⁻³³. En el osteosarcoma irresecable o incompletamente resecable, la supervivencia libre de enfermedad (SSE) a cinco años fue del 65% y la supervivencia global (SG) a los cinco años fue del 67%³⁵. También se han logrado altas tasas de control local en cordomas sacros^{34,35}.

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS Y PAPEL DE LA RADIOTERAPIA

OSTEOSARCOMA

Es el tumor óseo maligno primario más común en niños y adultos jóvenes. La edad media es de 20 años. En adultos mayores de 65 años, el osteosarcoma se desarrolla como una neoplasia maligna secundaria relacionada con la enfermedad de Paget. El osteosarcoma se clasifica en tres subtipos histológicos (intramedular, superficial y extraesquelético).³⁶

El osteosarcoma intramedular de alto grado es la forma “clásica o convencional” que comprende el 80%³⁷. Es un tumor de células fusiformes que produce hueso osteoide o inmaduro. Las localizaciones más frecuentes son la metáfisis del fémur distal o tibia proximal. El osteosarcoma intramedular de bajo grado comprende menos del 2% y las zonas afectas más comunes son similares a los del osteosarcoma convencional³⁸.

Los osteosarcomas parosteales son lesiones de bajo grado que representan hasta el 5% de todos los osteosarcomas³⁸. La localización anatómica más común es el fémur distal en disposición posterior. Esta variante tiene una menor frecuencia de metástasis a distancia. La transformación del osteosarcoma parosteal de bajo grado en el sarcoma de alto grado se ha documentado en el 24% al 43% de los casos^{39,40}.

El osteosarcoma se disemina por vía hematógena, siendo el pulmón el sitio metastásico más común.

Tratamiento

La cirugía es el pilar del tratamiento local en pacientes con osteosarcoma, con el objetivo de obtener márgenes amplios y preservar la función. La RT se reserva para casos de cirugía de márgenes afectados^{41,42}. El osteosarcoma se considera una entidad tumoral radiorresistente y, por lo general, se recomienda una dosis de RT más alta en comparación con el sarcoma de Ewing o STS.

Dosis:

- R1: 56-62Gy
- R2: 64-70 Gy
- La dosis/fracción no debe ser inferior a 1,8Gy debido a la radiorresistencia relativa
- RT radical: dosis totales mínimas de 70Gy

Las disposiciones de técnicas institucionales pueden incluir irradiación intraoperatoria con electrones o braquiterapia de alta tasa en áreas de restos macroscópicos.

Los protones pueden mejorar la conformación y preservar el tejido vulnerable. Se debe considerar la terapia de protones en pacientes adultos con osteosarcoma cuando el tumor se localiza muy cerca del sistema nervioso central⁴³. Debe considerarse en la mayoría de los pacientes pediátricos, incluso hasta niveles de dosis adyuvantes, ya que los estudios clínicos indican menos efectos secundarios, incluidas menos neoplasias malignas secundarias.

La terapia con iones de carbono debe mencionarse como una opción alternativa, en particular en los tumores irresecables yuxtapuestos al sistema nervioso central⁴⁴.

Definición de Volúmenes

- GTV: volumen tumoral macroscópico
- CTV: margen 2 cm en dirección axial del hueso afectado, o incluso hasta 5 cm en el osteosarcoma de la extremidad en relación al GTV.
- PTV: ampliación al CTV de 0,5 -1,0 cm

En general la RT en el osteosarcoma no debe interrumpir ni conducir a una reducción de la intensidad de la dosis general de la quimioterapia. Debería posponerse hasta el final de la quimioterapia.

SARCOMA DE EWING

El segundo tumor óseo maligno primario más común en niños y adolescentes, pero también se observa en adultos. La mediana de edad es de 15 años con predominio en el sexo masculino 1,5:1⁴⁵. Es menos común en personas de origen chino o negro africano. Se caracteriza por la fusión del gen EWS (EWSR1) en el cromosoma 22q12 con varios miembros de la familia de genes ETS (FLI1, ERG, ETV1, ETV4 y FEV) ⁴⁶⁻⁴⁷. El transcrito de fusión EWS-FLI1 resultante de EWS y FLI1 en el cromosoma 11 y la translocación cromosómica correspondiente, t (11; 22) (q24; q12), se identifica en aproximadamente el 85% de los pacientes con sarcoma de Ewing⁴⁶.

Las localizaciones más comunes son los huesos pélvicos, el fémur y los huesos de la pared torácica. La diáfisis es la zona anatómica afectada con mayor frecuencia. En las imágenes radiológicas, el hueso parece moteado. La reacción perióstica es clásica y los radiólogos la denominan en "piel de cebolla".

Tratamiento:

El sarcoma de Ewing se considera radiosensible y la RT juega un papel importante en los protocolos de tratamiento multimodal, ya sea en combinación con cirugía o como tratamiento local definitivo en casos irresecables.

El estado del margen es factor predictivo de fallo local⁴⁸⁻⁴⁹. La elección de tratamiento local está determinada por la resecabilidad del tumor. Se recomienda la cirugía sola siempre que sea posible y se prefiere en los tumores de las extremidades donde se pueden obtener márgenes quirúrgicos adecuados. La RT exclusiva se usa típicamente en el sarcoma de Ewing de localización axial y cuando el tumor se considera quirúrgicamente irresecable. El tratamiento preoperatorio puede estar indicado en caso de progresión del tumor o márgenes quirúrgicos inadecuados anticipados. La supervivencia global parece comparable

independientemente del tratamiento local, pero no existe ningún ensayo aleatorizado comparando los dos tratamientos.

- Quimioterapia: incluyen ifosfamida y/o ciclofosfamida, etopósido, doxorubicina y/o dactinomicina y vincristina son eficaces en pacientes con sarcoma de Ewing localizado.
 - Neoadyuvante: aumenta la probabilidad de lograr una resección completa con márgenes microscópicamente negativos.
 - Adyuvante: mejora la SLP y la SG.

La toxicidad de la radioterapia, después de la quimioterapia con dosis altas de busulfan o melfalán, puede ser grave y debe omitirse si la indicación de la RT es obligatoria e implica dosis inaceptables (> 30Gy) en órganos críticos como el sistema nervioso central. La Actinomicina D puede aumentar la toxicidad de la radiación y en ningún caso debe administrarse concomitante con la RT, aunque se permite antes o después de completar el tratamiento con radiación.

- Radioterapia indicada (tumores no metastásicos):
 - Después de una cirugía marginal que muestra un tumor viable en la pieza
 - Después de una cirugía intralesional.
 - Irresecable.

No está indicada después de una resección radical o amplia, o, después de una resección marginal, si la pieza quirúrgica no muestra células tumorales viables.

La RT adyuvante puede estar indicada para lesiones metastásicas en el hueso siguiendo los mismos principios que para el tumor primario, o como tratamiento local definitivo en lesiones irresecables.

La irradiación pulmonar total está indicada en casos de remisión completa de metástasis pulmonares después de la recuperación completa de la toxicidad de la quimioterapia. La RT local para nódulos persistentes es una opción si el volumen de tratamiento es inferior al 25% del volumen pulmonar total.

Dosis:

Se recomienda un fraccionamiento 2-1.8 Gy/fracción, pero la RT acelerada hiperfraccionada (1,6 Gy dos veces/día con un intervalo de 6 horas entre fracción) puede ser una alternativa si la tolerancia tisular normal.

- RT radical: 44-46 Gy en el compartimento afectado y un boost de 54 Gy en el tumor residual post quimioterapia. Valorar aumentar la dosis del boost a un total de 58-60 Gy para una respuesta a la quimioterapia <50%.
- Preoperatoria: 36-46 Gy concomitante con la quimioterapia, o 54 Gy como monoterapia
- Postoperatoria: la dosis depende del estado de los márgenes y la respuesta histológica
 - Resección R0, R1 o respuesta histológica deficiente incluso si los márgenes son adecuados: 45 Gy
 - Resección R1: 45 Gy
 - Resección R2: 45 Gy + boost a enfermedad residual hasta 55,8 Gy

La irradiación de todo el pulmón se indica a pacientes con metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico con respuesta a la QT con una dosis de 15 Gy si <14a, o 18 Gy si >14a con dosis fraccionarias de 1,5 Gy al día o 1,25 Gy dos veces

al día. En el protocolo del ensayo de Children's Oncology Group (COG) estratifica la edad antes o después de los 6 años (12 frente a 15 Gy).

Definición de Volúmenes:

- GTV preoperatoria: todo el volumen tumoral macroscópico
- Radical:
 - GTV: extensión de la enfermedad de los huesos y tejidos blandos antes del tratamiento. Si el tumor ha respondido a la quimioterapia y los tejidos normales han vuelto a su posición natural, GTV debe excluir el volumen de tejido blando previo a la quimioterapia que se extendió a una cavidad.
 - CTV: GTV + 2–5 cm.
 - PTV: 0,5 a 1,0 cm de ampliación respecto el CTV.
 - Los volúmenes del boost en el tratamiento radical: GTVboost para cubrir la extensión ósea original + tejido blando postquimioterapia + 1–1,5 cm para CTVboost + 0,5–1 cm para PTVboost
- Postoperatoria: iniciar dentro de los 60 días posteriores a la cirugía y se administra al mismo tiempo que la quimioterapia de consolidación.
 - GTV se define a partir de radiografías de diagnóstico incluyendo las cicatrices de las biopsias y de la resección.
 - Boost: el GTV coincide con el tumor residual al inicio de la RT con un margen de CTV de 2 cm
 - CTV: 3 a 5 cm longitudinalmente y 2 cm lateralmente en los tumores de las extremidades (evitar las epífisis si es posible).
 - PTV: 0,5 a 1,0 cm de ampliación respecto el CTV

Pueden aplicarse márgenes más pequeños en tumores del tronco o de la cabeza y el cuello. En las lesiones de la pared torácica o pélvicas, solo es necesario el tumor residual (áreas no infiltrantes) con un margen de seguridad de aproximadamente de 2-5 cm según el sitio del tumor y las estructuras adyacentes.

CONDROSARCOMAS

Los condrosarcomas se producen a partir de las matrices de cartílago, sin osteoide y son más frecuentes en adultos. La pelvis y el fémur proximal son los sitios primarios más comunes. El condrosarcoma convencional del hueso constituye aproximadamente el 85% de todos los condrosarcomas y se clasifican en:

- 1) Lesiones primarias o centrales derivadas de un hueso con apariencia normal preformado del cartílago
- 2) Tumores secundarios o periféricos que surgen o se desarrollan a partir de lesiones de cartílago benigno preexistentes, como los encondromas o de la porción cartilaginosa de un osteocondroma. Se ha relatado transformación maligna en pacientes con enfermedad de Ollier (encondromatosis) y síndrome de Maffucci (encondromatosis asociada a hemangioma de tejidos blandos). Los tumores periféricos o secundarios suelen ser de grado bajo con metástasis poco frecuentes. Aproximadamente la mitad de los casos de condrosarcoma y casi todos los casos de enfermedad de Ollier y síndrome de Maffucci están relacionados con mutaciones del isocitrato deshidrogenasa (IDH1 o IDH2)⁵⁰⁻⁵¹.

Los pacientes con lesiones pélvicas o axiales típicamente se presentan más tarde, ya que el dolor tiene un inicio más insidioso y a menudo ocurre cuando el tumor ha

alcanzado un tamaño significativo. Las radiografías seriadas demostrarán un lento aumento de tamaño del osteocondroma o encondroma. Un "casquete" de cartílago que mida más de 2 cm en una lesión preexistente o un crecimiento después de la madurez esquelética debe suscitar la sospecha de transformación sarcomatosa. La RM que nos mostrará la afectación intramedular, así como la extensión extraósea del tumor.

Tratamiento:

El condrosarcoma es típicamente un tumor de crecimiento lento y empíricamente se considera relativamente resistente a las radiaciones. El patrón de crecimiento es localmente invasivo, rara vez hacen metástasis. La cirugía es el componente clave del manejo multidisciplinario⁵²; sin embargo, la localización típicamente central de estos tumores a menudo impide la escisión quirúrgica completa. El riesgo de recurrencia local se correlaciona con el grado histológico. El tratamiento con quimioterapia adyuvante está reservado para condrosarcomas desdiferenciados y dentro de ensayos clínicos. La RT adicional previene eficazmente la recurrencia local.

Se recomienda la RT a dosis altas, después de una cirugía inadecuada con márgenes afectos, o en tumores de alto grado y/o irresecables. No existe indicación de radioterapia en resecciones R0. El uso de RT (preoperatoria o postoperatoria) complementaria a la cirugía se asoció con un control local excelente y duradero de los tumores que no son susceptibles de resección quirúrgica amplia. Un estudio prospectivo de pacientes con condrosarcomas del sacro, columna vertebral y columna toracolumbar tratados con RT con haz de protones externo a dosis altas obtuvieron SG a 4 años del 72% y más de la mitad de los pacientes (58%) con control local de la enfermedad.

Se sugiere tratar a los pacientes con RT en el momento del diagnóstico para reducir la probabilidad de progresión local y con técnicas especiales como RT de intensidad modulada, protones, iones de carbono u otros iones pesados; o la radiocirugía estereotáctica para permitir una dosis alta con la mínima irradiación del tejido sano.

En ocasiones, se puede recomendar la citorreducción del tumor sin intentar obtener una resección completa del tumor para evitar una morbilidad inaceptable de la cirugía y facilitar la radioterapia. El volumen del tumor residual se correlaciona con el resultado

Dosis:

La dosis mínima debe ser de 60 Gy, siendo preferible dosis más altas de 70 Gy. La dosis por fracción es la estándar de 2 Gy, y no debe ser inferior a 1,8 debido a la relativa radorresistencia de los condrosarcomas. Una propuesta de dosis es la siguiente:

- Bajo grado e intracompartamental:
 - Irresecable:
 - RT (> 70 Gy) con técnicas especiales.
- Alto grado, células claras o extracompartimental
 - Resecable:
 - RT preoperatoria si es probable que haya márgenes positivos 50,4 Gy seguidos de
 - RT postoperatoria individualizada hasta llegar a una dosis de:
 - R1: 70 Gy
 - R2: 72-78 Gy

- RT postoperatoria: para el subtipo de alto grado /
desdiferenciado:
 - R1: 70 Gy
 - R2: > 70 Gy
- Irresecable: > 70 Gy con técnicas especiales.

Definición de Volúmenes:

No existen unas guías específicas, depende de la técnica normalmente en el caso de fotones se extrapola de las definiciones del Osteosarcoma.

- GTV preop o postoperatorio: extensión macroscópica del tumor observado en la TC o resonancia magnética.
- CTV: margen de 5 a 10 mm alrededor del GTV
- PTV: varía de 5-10mm según la localización para los fotones, y a 3 mm los protones.

CORDOMA

Se desarrollan a partir de elementos notocordales persistentes y se originan en el sacro (50%), la base del cráneo (30%) y resto de la columna (20%). Los extraesqueléticos son muy raros. Es un tumor localmente invasivo, típicamente de bajo grado y con poca frecuencia se presentan como desdiferenciados. Las metástasis se desarrollan en el 30-40% de los pacientes, típicamente al final de la trayectoria de la enfermedad y por lo general después de una recidiva local. Las localizaciones de las metástasis más frecuentes son los pulmones, hígado, huesos.

La RT mejora el control local y puede utilizarse como tratamiento adyuvante o en tumores irresecables con finalidad radical⁵³. De manera similar al condrosarcoma, la dosis para la enfermedad macroscópica debe alcanzar los 70 Gy o más, usando una dosis fraccionada de 1.8 - 2.0 Gy. La terapia con fotones combinada con cirugía da como resultado tasas de control local elevadas, correlacionadas con el volumen de tumor residual después de una resección incompleta. En el cordoma de la base del cráneo o de la columna cervical superior, existe evidencia de la eficacia de la escala de dosis permitida mediante la aplicación de la terapia de protones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burningham Z, Hashibe M, Spector L and Schiffman JD. The Epidemiology of Sarcoma Res. 2012; 4;2(1):14-29.
2. Stiller CA, Trama A, Brewster DH, Verne J, Bouchardy C, Navarro C, Chirlaque MD, Marcos-Gragera R, Visser O, Serraino D, Weiderpass E, Dei Tos AP, Ascoli V; RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the RARECARE project. Cancer Epidemiol. 2014 Dec;38(6):670-8. doi: 10.1016/j.canep.2014.09.009. Epub 2014 Oct 22
3. Fletcher CDM, et al World Health Organization Classification of tumour sof soft tissue and bone, 4th, IARC Press, Lyon 2013.
4. Brennan M, et al RARECARE (2012) Eurocare 4,5. Ann Surg 2014 ;260:417.
5. Borden EC, Baker LH, Bell RS, et al. Soft tissue sarcomas of adults: State of the translational science. Clin Cancer Res 2003; 9:1941.
6. SommervilleSMM, et al. ANZ J Surg. 2005;75:803.
7. Weiss SW Am J SurgPath .1992;16:1051.
8. RobergeD, et al. RadiotherOncol.2010; 97:404.
9. Fletcher CDM, et al World Health Organization Classification of tumoursof soft tissue and bone, 4th, IARC Press, Lyon 2013.
10. DeyrupAT, et a. Histopath.2006; 48:42.
11. Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
12. O'Sullivan et al Pre-Op versus Post-Op RT in STS of the Limbs: A Randomized Trial, Lancet 2002; DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9)
13. Xavier García Del Muro, Javier Martín, Joan Maurel, ed al., en representación del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandes. Med Clin (Barc). 2011;136(9):408.e1–408.e18
14. Helman LJ, et al. Nature Reviews. Cancer 2003;3:685
15. Andrew Bishop, MD; B. Ashleigh Guadagnolo, MD. Sarcoma. Daniel D. Camberland, MD. Pocket Guide to Radiation Oncology. New York: Ed: demos MEDICAL; 2016. 189-193.
16. The Treatment of Soft-Tissue of the Extremities: propsective Randomized Evaluations (Rosenberg, Ann Surg 1982; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1352604/>)
17. RTOG Contouring Consensus (Wang, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011; DIO: 10.1016/j.irobp.2011.04.038) and Review of RT for Extremity STS (Haas, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.062)
18. SEER Cancer Statistics Fact Sheets: Bone and Joint Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018
19. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, editors. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: France IARC Press; 2013
20. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]-fluorode-oxy-d-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(7):1113–7
21. Ottaviani G, Jaffe N. The etiology of osteosarcoma. Cancer Treat Res 2009;152:15-32.
22. Calvert GT, Randall RL, Jones KB, et al. At-risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond. Sarcoma 2012;2012:152382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22550413>.
23. Martin JW, Squire JA, Zielenska M. The genetics of osteosarcoma. Sarcoma 2012;2012:627254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22685381>.
24. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 1990;250:1233-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978757>.
25. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, editors. WHO clas- sification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: France IARC Press; 2013.
26. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical stag- ing of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop. 1980;53:106–20.
27. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual, 7th edn. New York, NY: Springer 2010.

28. Delaney T, Liebsch NJ, Pedlow FX, Adams J, Dean S, Yeap BY, McManus P, Rosenberg AE, Nielsen GP, Harmon DC, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):732–9.
29. K. Raskin, and others. Treatment of unresectable osteosarcoma with proton therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2009; 75(3).(Abst 2770).
30. Blattmann C, Oertel S, Schulz-Ertner D, Rieken S, Haufe S, Ewerbeck V, Unterberg A, Karapanagiotou-Schenkel I, Combs SE, Nikoghosyan A,
31. et al. Non-randomized therapy trial to determine the safety and efficacy of heavy ion radiotherapy in patients with non-resectable osteosarcoma. *BMC Cancer*. 2010;10:96. doi:10.1186/1471-2407-10-96.
32. Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Boisserie G, Mazon JJ, Habrand JL. Radio-therapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery*. 2004;55:1252–60.
33. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, Schuller JC, Pedroni E, Goitein G. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term result. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(4):1111–8.
34. Yasuda M, Bresson D, Chibbaro S, Cornelius JF, Polivka M, Feuvret L, Takayasu M, George B, et al. Chordomas of the skull base and cervical spine: clinical outcomes associated with a multimodal surgical resection combined with proton-beam radiation in 40 patients. *Neurosurg Rev*. 2012;35(2):171–8.
35. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006;125:555-581
36. Antonescu CR, Huvos AG. Low-grade osteogenic sarcoma arising in medullary and surface osseous locations. *Am J Clin Pathol* 2000;114 Suppl:S90-103.
37. Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, et al. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer* 1996;78:2136-2145.
38. Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* 1999;85:1044-1054.
39. Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. High-grade surface osteosarcoma: a review of 25 cases from the Rizzoli Institute. *Cancer* 2008;112:1592- 1599.
40. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, Hug EB, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Suit HD: Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 61(2):492-498.
41. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A, Schomberg P, Bielack S: The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer treatment and research* 2009, 152:147-164.
42. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen YL, Yock TI, Ebb DH, Choy E, Raskin KA, Liebsch N et al: Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2011, 117(19):4522-4530.
43. Jingu K, Tsujii H, Mizoe JE, Hasegawa A, Bessho H, Takagi R, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, Kamada T et al: Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresectable adult bone and soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 82(5):2125-2131.
44. Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994;331:294-299
45. Denny CT. Gene rearrangements in Ewing's sarcoma. *Cancer Invest* 1996;14:83-88.
46. Burchill SA. Molecular abnormalities in Ewing's sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1675-1687.
47. Casey DL, Meyers PA, Alektiar KM, Magnan H, Healey JH, Boland PJ, Wolden SL: Ewing sarcoma in adults treated with modern radiotherapy techniques. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2014, 113(2):248-253.
48. Serlo JA, Helenius IJ, Sampo M, Vettenranta K, Saarinen-Pihkala UM, Kivivuori SM, Riikonen P, Kivioja A, Bohling T, Kallajoki M et al: Ewing's sarcoma family of tumors in Finland during 1990-2009: a population-based study. *Acta Oncol* 2013, 52(4):767-775.
49. Amary MF, Damato S, Halai D, et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. *Nat Genet* 2011;43:1262-1265.
50. Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet* 2011;43:1256-1261
51. Riedel RF, Larrier N, Dodd L, Kirsch D, Martinez S, Brigman BE: The clinical management of chondrosarcoma. *Current treatment options in oncology* 2009, 10(1-2):94-106.
52. Potluri S, Jefferies SJ, Jena R, Harris F, Burton KE, Prevost AT, Burnet NG: Residual postoperative tumour volume predicts outcome after high-dose radiotherapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and spine. *Clinical oncology* 2011, 23(3):199-208
53. Scandinavian Sarcoma Group SSG XXIV Recommendations for Radiotherapy in Bone- and Soft Tissue Sarcoma. (2015), (December), 1–48.

54. Duriseti, S., Kavanaugh, J., Goddu, S., Price, A., Knutson, N., Reynoso, F., ... Spraker, M. B. (2021). Spatially fractionated stereotactic body radiation therapy (Lattice) for large tumors. *Advances in Radiation Oncology*, 6(3), 100639. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.100639>
55. Gronchi, A., Miah, A. B., Dei Tos, A. P., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., ... Stacchiotti, S. (2021). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 32(11), 1348–1365. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
56. Strauss, S. J., Frezza, A. M., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., Biagini, R., ... Stacchiotti, S. (2021). Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 32(12), 1520–1536. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>

CARCINOMA DE PULMÓN

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de pulmón es el cáncer más frecuente y de mayor mortalidad a nivel mundial, lo que traduce una necesidad de atención sanitaria prioritaria. Representa un paradigma de enfermedad en que el progreso farmacoterapéutico ha supuesto un cambio sustancial en su abordaje y pronóstico. En las últimas décadas se han realizado numerosos estudios que han logrado importantes avances investigativos, destacando los estudios dirigidos a mutaciones adicionales conductoras oncogénicas y las nuevas terapias dirigidas llamadas terapias biológicas o dirigidas.

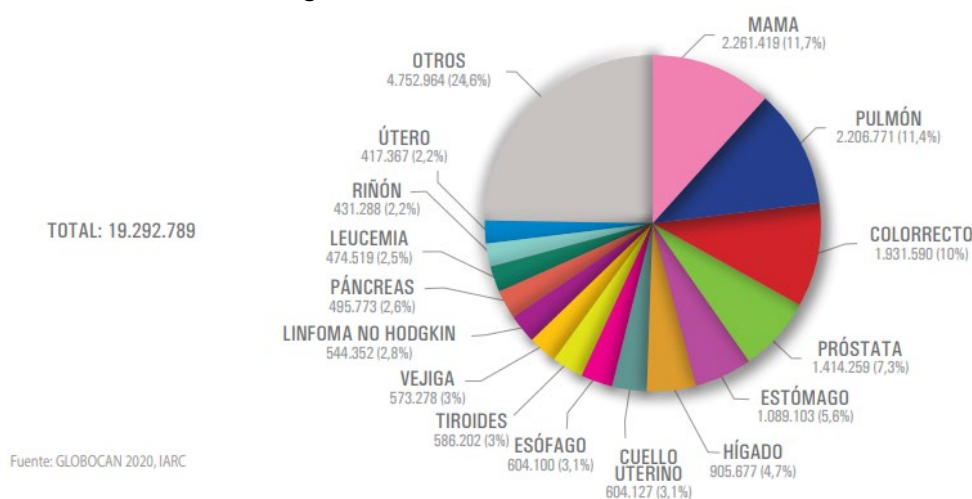
Del mismo modo, desde principios del siglo XXI en el área de la radioterapia se están produciendo cambios exponenciales debido al uso de técnicas de alta precisión, destacando la radioterapia estereotáctica ablativa, permitiendo un mayor beneficio para el paciente y sobre todo, un mayor control de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2020 se estimó una incidencia de aproximadamente 19,3 millones de casos de cáncer en el mundo (excluyendo cutáneo no-melanoma), de entre los cuales 2.206.771 es decir el 11,4%, se encontraban dentro del grupo de carcinoma de pulmón.

Sin embargo, debido a la pandemia por la enfermedad causada por el virus SARS-CoV2 nos hemos enfrentado a una situación de infradiagnóstico a todos los niveles de la enfermedad, encontrándonos especialmente perjudicados en el ámbito oncológico.

Tumores más frecuentes diagnosticados en el mundo en 2020.



En el año 2021 se ha reportado una incidencia de 2,21 millones de casos de cáncer de pulmón en el mundo, cifra también sesgada por la continuidad de la pandemia

causada por SARS-CoV2. En el 2022 se estima una incidencia y mortalidad no influenciada por el COVID,

En España en 2021 el número absoluto de cánceres de pulmón diagnosticados ha aumentado (tasa de incidencia anual en torno a 77 casos por 100.000 habitantes) principalmente, a causa del incremento poblacional, el envejecimiento y la exposición a factores de riesgo, especialmente el hábito tabáquico, con quien se encuentra íntimamente ligado.

La incidencia global de los tumores relacionados con el tabaco, desde hace años muestra una tendencia lenta, pero continua, debido a la disminución del tabaquismo en los hombres en las últimas décadas, comportando una estabilización de la incidencia del cáncer de pulmón en los varones.

Sin embargo, en cuanto a la población femenina, el cáncer de pulmón pasó de ser el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres en las el año 2015, al tercero más incidente en el año 2019. Este hecho está en relación con el aumento del consumo de tabaco en mujeres a partir de los años 70. En el año 2021, se ha objetivado una leve disminución de dicha tendencia al alta, proporcional al crecimiento poblacional. En resumen, apreciamos un claro descenso en el cáncer de pulmón en varones, debido a la reducción del hábito tabáquico, junto a un aumento en mujeres por su incorporación al mismo más tardía.

El cáncer de pulmón es la principal causa mundial de muerte por cáncer. No obstante, de forma general, la mortalidad por cáncer ha experimentado un fuerte descenso. En el cáncer de pulmón, esta tendencia refleja las mejoras en las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, y los avances terapéuticos. En el año 2020 casi 1,8 millones de muertes a nivel mundial (18% del total de tumores) son debidos al cáncer de pulmón. Esta alta mortalidad hace que en términos de prevalencia sea el cuarto tipo tumoral más frecuente en todo el mundo, tras el de mama, próstata y colon, con una prevalencia a 5 años de 2,6 millones de pacientes de todas las edades.

En España en 2020 la prevalencia a 5 años en ambos sexos fue del 6,4% (22930 defunciones confirmadas de 35815 pacientes con cáncer de pulmón) posicionándola en la primera causa de muerte por cáncer.

Pese a que actualmente solo el 21,7% de todos los pacientes con cáncer de pulmón están vivos a los 5 años, gracias a todos los avances en 20 años se ha disminuido en un 56% la muerte por cáncer de pulmón en hombres y en un 32% en mujeres. Para los pacientes con enfermedad en estadio IV, la tasa de supervivencia a los 5 años ronda desde el 15% hasta el 50% dependiendo de los biomarcadores.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El riesgo de cáncer de pulmón difiere según la edad, la intensidad y la duración del tabaquismo, aumentando a su vez, con la exposición combinada a toxinas y tabaquismo. Hasta un 85% de los pacientes presentan o han presentado hábito

tabáquico. Dentro de los fumadores activos, aquellos que toman suplementos de beta-caroteno tienen mayor riesgo.

Otros factores de riesgo confirmados incluyen la historia familiar, la contaminación del aire, el hábito de fumar marihuana, la exposición pasiva al humo del cigarrillo y la exposición a agentes carcinógenos como el amianto, el radón, el arsénico, los cromatos, el níquel o los hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre otros. Se estima que entre el 3-4% de los cánceres de pulmón han sido causados por exposición al asbesto. El riesgo de cáncer de pulmón asociado con los sistemas electrónicos de suministro de nicotina aún no se ha determinado, aunque se cree que los productos de la combustión del tabaco son los principales carcinógenos.

El riesgo de cáncer disminuye después de dejar de fumar, pero nunca regresa al riesgo basal que presentan los nunca fumadores.

La inflamación crónica aumenta el riesgo de cáncer de pulmón como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la deficiencia de alfa-1 antitripsina, la fibrosis pulmonar y las cicatrices por otras enfermedades pulmonares (p. ej., tuberculosis).

HISTOLOGÍA

Las células epiteliales respiratorias requieren una exposición prolongada a los agentes que promueven el cáncer y la acumulación de múltiples mutaciones genéticas antes de convertirse en neoplásicas. En algunos pacientes con cáncer de pulmón, las mutaciones secundarias o adicionales en los genes que estimulan el crecimiento celular (K-ras, MYC) causan alteraciones en la señalización del receptor del factor de crecimiento (EGFR, HER2/neu) e inhiben la apoptosis contribuyendo a la proliferación incontrolada de células anormales. Además, las mutaciones que inhiben los genes supresores tumorales (p53, APC) también pueden conducir al cáncer. Otras mutaciones que pueden ser responsables son la translocación EML-4-ALK y las mutaciones en ROS-1, BRAF, y PI3KCA. Estas mutaciones oncogénicas conductoras pueden causar o contribuir al cáncer de pulmón entre los fumadores, sin embargo, es especialmente probable que sean una causa de cáncer de pulmón entre los que nunca fumaron.

El cáncer de pulmón se clasifica en 2 categorías histológicas principalmente:

- Cáncer pulmonar microcítico (CPM) o de células pequeñas (CPCP). Representa alrededor del 15% de los casos. Es muy agresivo y está íntimamente relacionado con el hábito tabáquico. Presenta un crecimiento rápido y alrededor del 80% de los pacientes se encuentran en estadio avanzado en el momento del diagnóstico. Tiene dos etapas, en estadio limitado y diseminado. En estadio limitado es un cáncer confinado a un hemitórax (incluye los ganglios linfáticos homolaterales) que puede incluirse dentro de un campo de radioterapia tolerable, a menos que exista un derrame pleural o pericárdico. En estadio diseminado, el cáncer se encuentra fuera de un solo hemitórax o se encuentra presencia de células malignas detectadas en los derrames pleurales o pericárdicos.

- Cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) o no de célula pequeña (CPNCP). Representa alrededor del 85% de los casos. El comportamiento clínico

del CPNM es más variable y depende del tipo histológico. Cerca del 40% de los pacientes presentan enfermedad metastásica fuera del tórax en el momento del diagnóstico. Las mutaciones oncogénicas conductoras se han identificado principalmente en el adenocarcinoma, y se están haciendo intentos para identificar mutaciones similares en el carcinoma epidermoide (p. ej., FGFR1, DDR2 y PI3K). El CPNM tiene 4 estadios, I a IV (utilizando el sistema TNM que posteriormente explicaremos).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

De los cánceres de pulmón, cerca del 25% son asintomáticos y se detectan en forma accidental mediante estudios de imagen. Los signos y síntomas son consecuencia de la progresión tumoral local, la diseminación regional o las metástasis a distancia. Aunque los síntomas no son específicos para la clasificación o la histología del cáncer, ciertas complicaciones pueden ser más probables con los diferentes tipos.

Inicialmente, los síntomas más frecuentes son la tos, malestar o dolor en el tórax, pérdida de peso y, con menor frecuencia, hemoptisis (síntoma de presentación en alrededor del 10% y, durante el curso de su enfermedad del 20%). Según el tamaño y localización pueden causar disnea, debido a la obstrucción de las vías aéreas, así como neumonía postobstructiva asociada o no a fiebre.

Cuando el tumor comprime o invade la vena cava superior puede causar el síndrome de la vena cava superior cuyos síntomas abarcan la cefalea, el embotamiento, el hinchazón facial o del miembro superior, la disnea en decúbito supino, la dilatación de las venas del cuello, cara y parte superior del tronco, y la plétora facial y del tronco.

El síndrome de Pancoast ocurre cuando los tumores apicales, en general CPNM, invaden el plexo braquial, la pleura o las costillas y causan dolor de hombro y del miembro superior y debilidad o atrofia de la mano homolateral. El síndrome de Pancoast también puede incluir el síndrome de Horner (ptosis, miosis, anhidrosis) que se produce cuando se ve afectada la cadena simpática paravertebral o el ganglio estrellado cervical.

La propagación del tumor al pericardio puede ser asintomática o conducir a una pericarditis constrictiva o taponamiento cardíaco. En casos raros, la compresión esofágica por el tumor provoca disfagia. Con el tiempo, las metástasis causan síntomas que varían según la localización.

Los síndromes paraneoplásicos y los síndromes constitucionales pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad. Causan síntomas en sitios distantes del tumor o de sus metástasis como la hipercalcemia (más característico en pacientes con carcinoma epidermoide, debido a la liberación de proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea, o a metástasis óseas extensas que estimulan la producción de factores de activación de los osteoclastos), los

síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), el hipocratismo digital con o sin osteoartropatía pulmonar hipertrófica, la hipercoagulabilidad con tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau), el síndrome de Eaton-Lambert, el Síndrome de Cushing y varios otros síndromes neurológicos como neuropatías, encefalopatías, encefalitis, mielopatías y enfermedad cerebelosa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha se hace en general por radiografía de tórax o por TC y se confirma por biopsia.

En la radiografía de tórax podemos observar hallazgos sugerentes como anomalías claramente definidas con una sola masa, masas multifocales o un nódulo pulmonar solitario, hilio agrandado, mediastino ensanchado, estrechamiento traqueobronquial, atelectasias, infiltrados parenquimatosos que no desaparecen, lesiones cavitarias o derrame pleural inexplicable. La TC muestra muchos patrones y aspectos anatómicos característicos que sugieren fuertemente el diagnóstico. El PET-TC puede ser útil para ayudar en el diagnóstico y la estadificación. Tanto la TC como el PET-TC pueden ayudar a dirigir la biopsia con aguja gruesa de las lesiones que no se pueden biopsiar bajo guía broncoscópica.

Para el diagnóstico definitivo debemos obtener estudio histológico. El método utilizado para la obtención de células para la confirmación diagnóstica depende de la accesibilidad del tejido y la localización de las lesiones.

La citología del esputo o del líquido pleural es el método menos invasivo. No obstante, el rendimiento global de la citología de esputo es < 50%. El líquido pleural es una fuente adecuada de células y cuando se detecta malignidad traduce un estadio avanzado.

La biopsia percutánea es el siguiente procedimiento menos invasivo, siendo más útil para sitios metastásicos pero incluye una probabilidad de 20 a 25% de neumotórax (principalmente en pacientes con enfisema significativo).

La broncoscopia es el procedimiento más utilizado para el diagnóstico del cáncer de pulmón (combinación de lavados, cepillados y biopsias de las lesiones endobronquiales visibles y de los ganglios linfáticos paratraqueales, subcarinales, mediastínicos e hiliares). Con los avances tecnológicos se ha instaurado la biopsia guiada por ecografía endobronquial (EBUS) que ha aumentado el rendimiento diagnóstico y la precisión de las biopsias de las lesiones más periféricas, siendo actualmente el método preferido para estadificar el mediastino.

La mediastinoscopia actualmente, debido a su alto riesgo, se utiliza únicamente antes de procedimientos quirúrgicos torácicos más extensos para confirmar/excluir la presencia de tumor en los ganglios linfáticos mediastínicos en aquellos pacientes que no pueden ser estudiados por EBUS.

La biopsia pulmonar a cielo abierto por toracotomía o videotoracosopia (CTAV), está indicada cuando los métodos menos invasivos no proporcionan un

diagnóstico y el paciente presenta características clínicas y radiográficas que sugieren con firmeza que el tumor es resecable.

CRIBADO

Las pruebas de cribado para el cáncer de pulmón benefician a los pacientes con enfermedad temprana, especialmente carcinoma epidermoide no microcítico tratable con resección quirúrgica. La Preventive Services Task Force (USPSTF) recomienda, a causa del "beneficio neto moderado", la evaluación sistemática con TC de baja dosis anual en los fumadores asintomáticos de 55 a 80 años con antecedentes ≥ 30 paquetes-año que fuman o han dejado de fumar durante menos de 15 años.

En el futuro, el cribado del cáncer de pulmón podría involucrar alguna combinación de análisis molecular para marcadores genéticos (*K-ras*, *p53*, *EGFR*), citometría de esputo y la detección de compuestos orgánicos volátiles relacionados con el cáncer (p. ej., alcano, benceno) en el aire espirado. Los estudios incluso han demostrado que los perros entrenados pueden discriminar a los pacientes con cáncer de pulmón de los controles basados en muestras de gas espirado.

ESTADIFICACIÓN

Todos los pacientes con cáncer de pulmón necesitan estudios de diagnóstico por imagen. Pueden realizarse diferentes combinaciones de estudios. Algunos se realizan en forma sistemática y otros dependen de si los resultados pueden impactar en las decisiones terapéuticas.

La TC de alta resolución con cortes delgados desde el cuello a la parte superior del abdomen es la primera prueba de estadificación. Sin embargo, la TC a menudo no permite distinguir los cambios posinflamatorios del aumento de tamaño maligno de los ganglios linfáticos intratorácicos o las lesiones benignas de las lesiones malignas hepáticas o suprarrenales. Por lo tanto, cuando existen alteraciones en estas áreas, suelen realizarse otras pruebas.

El estudio por PET-TC no es invasivo, es razonablemente preciso y utilizado para identificar ganglios mediastínicos malignos y metástasis a distancia. La exploración con PET-TC integrada, en la que las imágenes obtenidas por PET y TC se combinan en una única imagen mediante tomógrafos en un único portal de exploración (gantry), es más exacta para la estadificación que la TC o la PET solas o que la correlación visual de ambas pruebas. Su uso está limitado por el costo, la disponibilidad y la especificidad.

Cuando los resultados de la exploración con PET son indeterminados, puede utilizarse la broncoscopia con ecografía endobronquial, la mediastinoscopia o la videotoracoscopia para tomar biopsias de los ganglios mediastínicos cuestionables. Sin la PET, las lesiones hepáticas o suprarrenales deben ser evaluadas por biopsia con aguja.

La RM de tórax es ligeramente más precisa que la TC para estadificar los tumores apicales y los cánceres cercanos al diafragma (p. ej., mesotelioma) y permite

evaluar la vasculatura que rodea los tumores. Sin embargo, es menos utilizada por su coste y su difícil accesibilidad.

En cuanto al análisis bioquímico, las concentraciones de calcio y de fosfatasa alcalina, si están elevadas, sugieren posibles metástasis óseas. Otros exámenes de sangre, como hemograma completo, concentraciones de albúmina sérica, AST, ALT, bilirrubina total, electrolitos y creatinina, no cumplen ninguna función en la estadificación, pero proporcionan información pronóstica importante sobre la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento y pueden demostrar la presencia de síndromes paraneoplásicos.

Después del diagnóstico, todos los pacientes con cáncer de pulmón deben ser sometidos a imágenes del cerebro, prefiriéndose la resonancia magnética a la TC. Éstos son especialmente necesarios en aquellos con cefaleas o alteraciones neurológicas.

Clasificación TNM para el cáncer de pulmón.

T (TUMOR PRIMARIO)	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales, pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir, no hay invasión del bronquio principal)
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro
T1b	Tumor > 2 cm y ≤ 3 cm en su mayor diámetro
T2	Tumor > 3 cm y ≤ 7 cm en su mayor diámetro o un tumor con cualquiera de las siguientes características (los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤ 5 cm): afecta al bronquio principal, distante 2 o más cm de la carina principal, invade la pleura visceral, asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero no afecta al pulmón entero
T2a	Tumor > 3 cm y ≤ 5 cm en su mayor diámetro
T2b	Tumor > 5 cm y ≤ 7 cm en su mayor diámetro
T3	Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin invadirla, asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en lóbulo diferente del pulmón homolateral
N (GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas contralaterales o subclaviculares
M (METÁSTASIS A DISTANCIA)	
MX	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Existen metástasis a distancia
M1a	Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral, tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno
M1b	Existen metástasis a distancia

Clasificación TNM- Estadios de la IASLC

Estadio 0	Tx	N0	Mo
Estadio IA1	T1a	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio IB	T1c	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Estadio IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

TRATAMIENTO

El tratamiento se determina en función de la histología y estadio del cáncer, y se ve influenciado por el pronóstico. Según el estadio, el tratamiento abarca la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia o una combinación de éstas. Se aborda por separado el tratamiento del CPNM y CPM.

La inmunoterapia está indicada en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado (IV) si expresa altos títulos de PD-1 (programmed cell death protein 1) o PDL-1. Actualmente, existen estudios con resultados prometedores que justifican el uso combinado de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia en pacientes con características concretas.

El CPM en cualquier estadio, en general, responde inicialmente al tratamiento, pero las respuestas suelen ser de corta duración, principalmente debido a que más de 2/3 de los pacientes al diagnóstico presentan una enfermedad diseminada. El esquema terapéutico depende del estadio, sin embargo, la cirugía generalmente no cumple apenas función más que en aquellos que tienen un pequeño tumor focal sin propagación y quienes fueron sometidos a resección quirúrgica antes de que el tumor fuera identificado como CPM.

En general, las recomendaciones de tratamiento en CPM con enfermedad en estadio limitado, confinada a un hemitórax, no han cambiado sustancialmente en muchos años, tratándose principalmente con quimioterapia más radioterapia. La radioterapia mejora aún más los resultados clínicos, constituyendo la respuesta a la radioterapia la base para la definición de enfermedad en estadio limitado. El uso de la irradiación craneal profiláctica para prevenir las metástasis cerebrales se encuentra actualmente indicado principalmente porque las micrometástasis son frecuentes en CPM y la quimioterapia tiene menos capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

En la enfermedad en estadio extendido, el tratamiento se basa en la quimioterapia más que en la radioterapia, aunque esta última a menudo se utiliza como tratamiento paliativo para las metástasis óseas o cerebrales. En pacientes con excelente respuesta a la quimioterapia, a veces se utiliza la radioterapia

estereotáxica (SBRT) para lesiones residuales o sintomáticas, constituyendo una mejora en el control de la enfermedad.

Para los estadios I y II del CPNM, el enfoque estándar es la resección quirúrgica (siempre que el paciente no tenga contraindicación) combinada con toma de muestras de los ganglios linfáticos mediastínicos o disección completa de los ganglios linfáticos. Es curativa en cerca del 55 al 70% de los pacientes en estadio I y del 35 al 55% de aquellos en estadio II.

La SBRT pulmonar ha demostrado resultados de eficacia similares a la cirugía en estadios iniciales. No obstante, actualmente suele indicarse en pacientes con enfermedad inicial de alto riesgo quirúrgico, inoperables o que rechazan la opción quirúrgica. La quimioterapia se recomienda combinarla en estadio II con afectación ganglionar regional.

La quimioterapia adyuvante tras la cirugía es práctica estándar para los pacientes con enfermedad en estadio II o III y posiblemente también para aquellos con enfermedad IB y tumores > 4 cm.

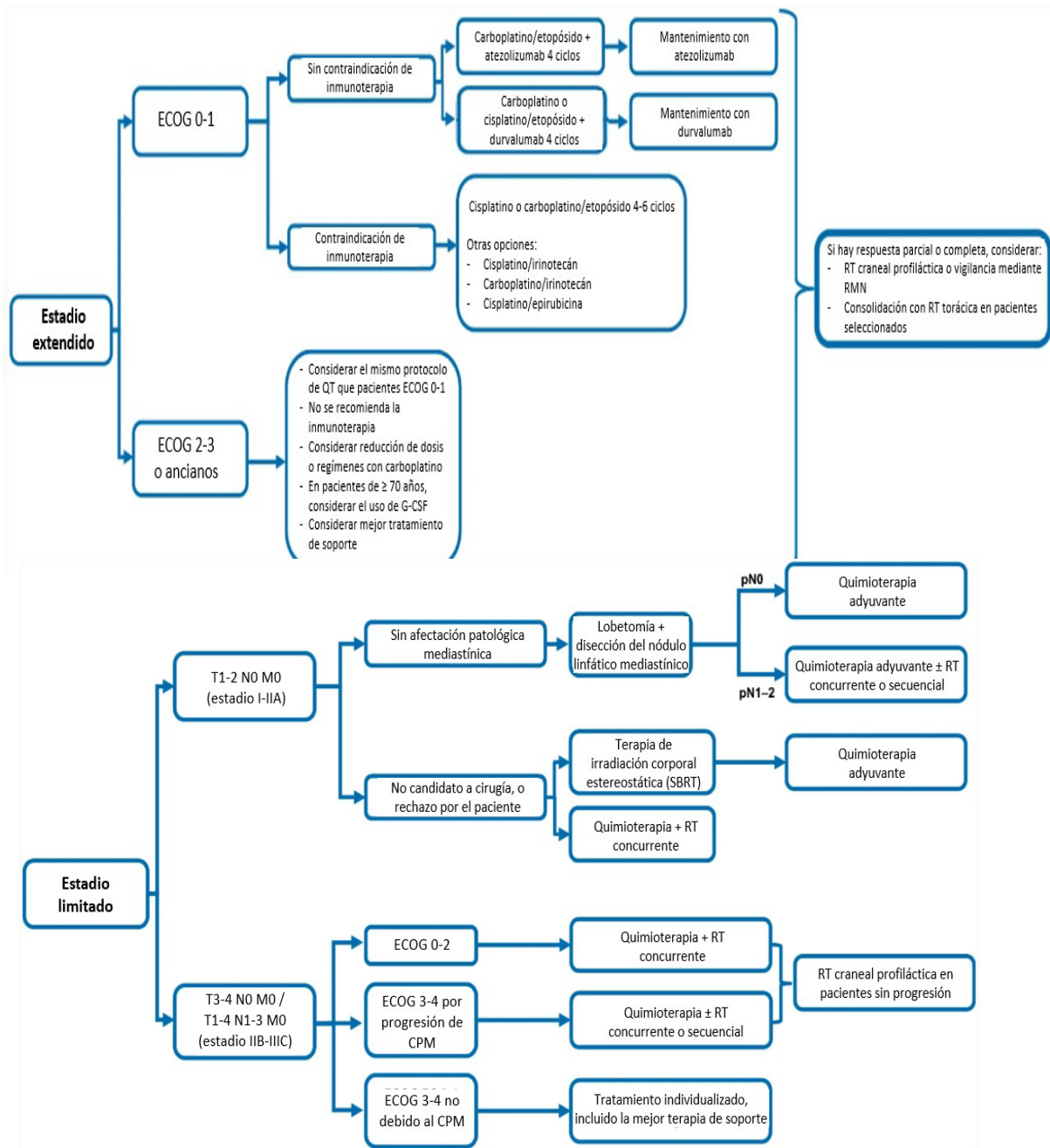
La enfermedad en estadio III es multimodal o multidisciplinar, se trata con quimioterapia, radioterapia, cirugía o una combinación de éstas. La secuencia y la elección del tratamiento dependen de la localización de la enfermedad y las comorbilidades del paciente. Frente a un tumor resecable en estadio IIIA sin afectación N2 el tratamiento recomendado es la resección quirúrgica + QT/RT. En general, la radioterapia y la quimioterapia simultáneas se considera el tratamiento estándar para la enfermedad clínicamente irresecable del estadio IIIA (valorando el uso del agente inmunoterápico durvalumab), pero la supervivencia sigue siendo mala (mediana de la supervivencia, de 10 a 14 meses). A los pacientes con enfermedad en estadio IIIB con enfermedad ganglionar mediastínica contralateral o enfermedad ganglionar supraclavicular se les ofrece radioterapia o quimioterapia. En algunos pacientes (es decir, aquellos con tumores T4 N0 M0) puede ser factible la resección quirúrgica combinada con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante y radioterapia. La tasa de supervivencia a los 5 años para pacientes con enfermedad tratada en estadio IIIB es del 5%.

En la enfermedad en estadio IV, los objetivos son prolongar la supervivencia y aliviar los síntomas. La quimioterapia, los fármacos dirigidos y la radioterapia pueden utilizarse para reducir la carga tumoral, aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, si no se ha identificado una mutación tratable con un fármaco dirigido, la mediana de la supervivencia es de sólo 9 meses y < 25% de los pacientes sobrevive 1 año.

PRONÓSTICO

Para el CPM, el pronóstico general sigue siendo malo. La mediana del tiempo de supervivencia del CPM en estadio limitado es de 20 meses, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 20%. En estadio extenso presentan una tasa de supervivencia a los 5 años < 1%.

La tasa de supervivencia a los 5 años de pacientes con CPNM varía según el estadio, del 60 al 70% para los pacientes con enfermedad en estadio I a < 1% para los pacientes con enfermedad en estadio IV. Recientemente se ha mejorado la supervivencia de los pacientes con CPNM tanto en estadio temprano como más tardío. La tasa de supervivencia global a los 5 años es de 18%.



Tratamiento inicial del CPNM por estadio clínico.

Estadio	Clasificación TNM	Tratamiento inicial
IA	T1AN0M0 T1BN0M0	Resección quirúrgica RT en pacientes no candidatos a cirugía
IB	T2aN0M0	Resección quirúrgica RT en pacientes no candidatos a cirugía
IIA	T2bN0M0 T1a- bN1M0	Resección quirúrgica RT ± QT en casos seleccionados
IIB	T2bN1M0 T3N0M0	Resección quirúrgica RT ± QT en casos seleccionados
IIB	T3N0M0	QT + RT concurrente neoadyuvante y cirugía
IIIA	T3N1M0 T4N0- 1M0	Resección quirúrgica QT + RT neoadyuvante y cirugía en casos seleccionados
IIIA	T1-3N2M0	QT + RT neoadyuvante y cirugía
IIIB	T4N2M0	QT + RT radical QT + RT concurrente neoadyuvante y cirugía en casos seleccionados
IIIB	T1-4N3M0	QT + RT radical
IV	T1-4N0-3M1a-b	QT paliativa/terapias dirigidas

PRÓSTATA

INTRODUCCIÓN AL CÁNCER DE PRÓSTATA

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en varones, siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer en este grupo de población. Según el informe realizado por la SEOM, en España en el año 2021 se diagnosticaron 35.764 casos de cáncer de próstata, mientras que en la población mundial el número asciende a 1.4 millones, siendo el cuarto cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La edad (aumento de riesgo con los años), junto con la predisposición genética, y el origen étnico (mayor incidencia en afroamericanos y menor en asiáticos) constituyen los tres principales factores de riesgo.

Con respecto a los factores pronósticos, los principales son el estadio clínico, Gleason y niveles de PSA, empleando en la práctica diaria, también los siguientes:

- Carga tumoral (número de cilindros positivos en la biopsia).
- Invasión perineural.
- Cinética de PSA: Analizada mediante velocidad del PSA y tiempo de duplicación de PSA.
- La presencia de determinadas mutaciones genéticas germinales como el BRCA1 y 2 o la presencia de determinadas variantes histológicas.

PATOLOGÍA

La mayoría de los tumores prostáticos se localizan en la zona periférica de la próstata, siendo entre el 50-97% de ellos multifocales. Entre el 90-95% presentan un patrón histológico de adenocarcinoma, predominantemente acinar. Dentro de los adenocarcinomas el patrón cribiforme, ductal o intraductal, confieren un peor pronóstico.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y SOLICITUD DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El abordaje diagnóstico ante la sospecha de una neoplasia prostática debe incluir:

- Historia clínica realizando valoración de sintomatología miccional y eréctil mediante escalas sistemáticas, así como comorbilidad del paciente.
- Tacto rectal.

- Determinación de PSA (con valoración de coeficiente de PSA libre/total y la densidad de PSA) y testosterona.
- RM multiparamétrica: empleada para el estadiaje locorregional (afectación vesículas seminales, extensión extracapsular y afectación ganglionar). No se recomienda como herramienta de "screening". En pacientes con lesiones visibles la combinación de biopsia dirigida por RM junto con la biopsia sistemática aumenta la detección de cánceres significativos (ISUP ≥ 3) así como la mejor predicción de los resultados histopatológicos finales.
- Biopsia: proporciona el diagnóstico histológico de confirmación. En la biopsia sistemática guiada por ecografía se recomienda la toma de entre 8-12 cilindros. Sin embargo, en la era de la RMmp se recomienda la realización de la biopsia por fusión (dirigida a zonas sospechosas identificadas en la RMmp + biopsias sistemáticas) que reduce el sobrediagnóstico de enfermedad de bajo riesgo (ISUP1).
- TC toraco-abdomino-pélvico: en pacientes de riesgo intermedio desfavorable o riesgo alto como estudio de estadiaje.
- Gammagrafía ósea: se realiza de manera complementaria al TC-TAP.
- PET- TC colina: No utilizado de manera rutinaria en estadiaje inicial. Puede ser empleado en casos de recidiva bioquímica (PSA $>2\text{ng/mL}$) y paciente oligometastásico.
- PET- TC PSMA: Presenta una mayor precisión para estadificación, recurrencia tumoral y afectación metastásica a distancia. La indicación aprobada actualmente en España es tras prostatectomía ante la sospecha de recidiva bioquímica.

CLASIFICACIÓN Y SISTEMAS DE ESTADIAJE

Una vez realizadas las pruebas descritas según indicación, se procede al estadiaje mediante la clasificación TNM y posterior estratificación del riesgo (basado en PSA, índice de Gleason y estadio clínico tumoral).

Grupo de Riesgo		Características clínicas/ Patológicas
Muy bajo		TODOS los siguientes: cT1c, GS ≤ 6 /Grade group 1, PSA $<10\text{ng/mL}$, <3 biopsias positivas y $\leq 50\%$ en cada fragmento y densidad PSA $<0.15\text{ng/mL/g}$
Bajo		TODOS los siguientes, pero no se caracteriza como muy bajo riesgo: cT1- cT2a, GS ≤ 6 /grade group 1, PSA $< 10\text{ng/mL}$
Intermedio		No criterios de alto ni muy alto riesgo Y 1 o más criterios de riesgo intermedio: cT2b-cT2c o GS 3+4/grade group 2-3 o PSA 10-20 ng/ml
	Favorable	TODOS los siguientes: 1 criterio de rx intermedio, grade group 1 o 2, $<50\%$ cilindros positivos
	Desfavorable	1 o más de los siguientes: 2 o 3 criterios de rx intermedio, grade group 3, $\geq 50\%$ de los cilindros positivos
Alto		No tiene factores de muy alto riesgo y tiene un único factor de alto riesgo: cT3a o grade group 4-5 o PSA $> 20\text{ng/mL}$
Muy alto		Al menos 1 de los siguientes: cT3b-cT4 o patrón Gleason primario 5 o > 4 biopsias con grade group 4 ó 5 o 2-3 factores de alto riesgo

TRATAMIENTOS PARA EL ABORDAJE DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

VIGILANCIA ACTIVA

Tiene como objetivo evitar tratamientos innecesarios en pacientes con neoplasia de próstata que no requieren tratamiento inmediato, pero al mismo tiempo seleccionar el momento adecuado para iniciar tratamiento curativo en aquellos que eventualmente pueden ser candidatos a él.

Los pacientes candidatos son: >10 años de esperanza de vida, cT1c-cT2a, Gleason ≤6, PSA ≤10ng/mL, <3 cilindros positivos, ≤50% de afectación de cada cilindro y PSAd <0.15ng/mL. Excluyendo aquellos que presenten invasión perineural, patrón cribriforme/ ductal u otras variantes de mal pronóstico.

Tabla 1: Estudios comparativos de VA frente a otras modalidades terapéuticas			
Estudio	Pacientes	Manejo	Resultados
ProtecT (Hamdy, NEJM 2016)	1.643 pacientes, 77% GS6, 76% T1c, media de edad 62a	Aleatorizados a VA, PR o RTE + 3-6m HT	No diferencias a 10a en supervivencia, pero aumento de enf. Mtx con VA (6%) vs PR o RTE (2-3%) y aumento de progresión clínica con VA (23%) vs PR o RTE (9%). No diferencias entre PR y RTE
SPCG-4 trial (Bill-Axelsson, NEJM 2014)	695 pacientes, T1b-T2, media edad 65a	Aleatorizados PR vs WW	PR reduce 11% la mortalidad específica, 12% enf. Mtx y un 25% el uso de HT.
ERSPC subset analysis (Bul, BJUI 2012)	509 pacientes, riesgo bajo/intermedio media edad 68a	VA tras diagnóstico en brazo de screening de ERSPC	A los 7a de mediana de seguimiento 43% cambiaron a tto diferido. Supervivencia 99.1% en bajo rx y 96.1% en intermedio

En todos los pacientes se ha de llevar a cabo una biopsia de confirmación tras 1-2 años de la biopsia diagnóstica. Se llevará a cabo una determinación de PSA cada 3-6 meses, TR cada 6-12 meses y RMmp y biopsia cada 12 meses, adelantando los periodos si es clínicamente necesario. El inicio de tratamiento activo se realizará cuando se cumpla uno de los siguientes escenarios:

- TDPSA <3 años (como indicador de momento de realizar nueva biopsia y valoración de tratamiento activo en vista a resultados).
- Gleason en progresión a 4+3 o mayor (y a 3+4 si se realiza una biopsia aleatorizada)
- Obstrucción urinaria y necesidad de realización de RTU.

PROSTATECTOMÍA RADICAL

Es una alternativa en pacientes de riesgo bajo o intermedio, órgano-confinado, con esperanza de vida ≥10 años y sin comorbilidades que contraindiquen la cirugía. También se puede ofrecer en pacientes de alto riesgo localizados seleccionados y como parte de un posible abordaje multimodal. Si la probabilidad de afectación adenopática es ≥2% se llevará a cabo también la linfadenectomía.

RADIOTERAPIA EXTERNA

Es una opción terapéutica óptima siendo de elección en pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo, así como en el escenario de rescate tras la cirugía. Se recomiendan técnicas de alta conformación como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la RT guiada por la imagen. Todo ello permite adaptar los contornos del volumen target a cada haz y verificar la precisión de la RT con el fin de disminuir la toxicidad. Entre los aspectos a tener en cuenta:

- Dosis: Múltiples estudios han demostrado que la escalada de dosis (rango 74-80Gy) tiene un impacto significativo en la recaída bioquímica a los 10 años, así como en el desarrollo de metástasis y la mortalidad cáncer específica, en todos los grupos de riesgo.

Tabla 2. Estudios de escalada de dosis con radioterapia externa						
Autor	n	Pacientes	Dosis	Seguim	Control	Toxicidad
MD Anderson (2011)	301	T1b-3 N0 M0 PSA 10ng/mL vs PSA >10ng/mL	70 vs. 78 Gy RT2D y RTC3D	15 a	SLRBQ o clínica: 18.9 → 12% MD: 3.4→1.1% MCS:6.2→2.2% No diferencias en SG	GI ≥G2: más toxicidad en alta dosis GU≥G2:no diferencias significativas
Dutch ensayo fase III aleatorizado (2014)	664	T1b-4 143 pacientes con HT (neo) adyuvante	68 vs. 78 Gy RTC 3D	110 m	SLRBQ o clínica: 43%→55% No diferencias en SG	GI ≥ G2: más toxicidad en alta dosis GU≥G2:no diferencias significativas
PROG 95-09 (2010)	393	T1b -2b PSA 15ng/mL	70,2 vs. 79,2 Gy RTC3D y protones	8,9 a	RBQ: -Rx bajo: 28→7% - En todos los pacientes: 32→17% No diferencias en SG	No diferencias GU ≥ G3: 2% GI 1%
MRC RT01 (2014)	843	T1b-3a N0M0 PSA < 50 HT neoadyuvante	64 vs. 74 Gy RTC3D	10 a	SLRBQ: 43→55% Beneficio en todos los grupos de riesgo No diferencias en SG	GI ≥ G2: 24→33% GU≥G2: 8→11%
GETUG 06 (2011)	306	T1b-T3a N0M0 PSA<50ng/ml	70vs 80Gy	61 m	RBQ a 5 a: 39→28%	GI ≥ G2: 14→19%

						GU≥G2: 10 → 18%
RTOG 0126 (2018)	1532	T1b-T2b ISUP 1+ PSA 10-20 o ISUP 2-3 + PSA<15	70.2 vs 79.2Gy	100 m	RBQ: 47% vs 31% MD: 6% vs 4% No diferencias en SG	GI ≥G2/ GU 16/10% vs 22/15%
SLRBQ: supervivencia libre de recaída bioquímica; RBQ: recaída bioquímica; MD: metástasis a distancia; MCS: mortalidad cáncer específica; SG: supervivencia global						

- Asociación con hormonoterapia: Los objetivos de la HT son disminuir el volumen prostático, disminuir el riesgo de recaída local en el volumen irradiado (inhibiendo la repoblación celular durante la irradiación), reducir las metástasis debidas a la presencia de depósitos tumorales subclínicos a distancia y mejorar la efectividad de la RT mediante un efecto aditivo o supraditivo. La combinación de RT con HT es definitivamente superior comparado con RT solo seguido de HT diferida en la recaída, como muestran múltiples estudios fase III (tabla 3), siendo por tanto la HT neoadyuvante o adyuvante opciones aceptables en combinación con RTE.

Tabla 3: Estudios de uso y duración HT en combinación con RT en Ca próstata						
Estudio	TNM	N	Brazos	HT	RT	Resultados
D'Amico AV, et al. (2008)	T2 N0 M0	206	RTE +/- HT	Agonista LHRH + Flutamida 6m	70Gy 3D-RT	Beneficio significativo
EORTC 22863 (2010)	T1-2 pobremente diferenciado y M0 o T3-4 N0-1M0	415	RTE +/- HT	Agonista LHRH 3 años (adyuvante)	70Gy	Beneficio significativo a 10 a para tto combinado
TROG 96-01 (2011)	T2b- 4 N0 M0	802	HT neo	Goserelina + Flutamida 3 o 6m antes + supresión concomitante	66Gy 3D-RT	No diferencias en SG, beneficio en SCE
RTOG 99-10 (2015)	Rx intermedio, 94% T1-T2, 6% T3-T4	1579	HT corta vs prolongada	Agonista LHRH 8+8 vs 8+28s	70.2Gy 2D/3D	67 vs 68% p=0.62 confirma 8+8s estándar LHRH
SG: supervivencia global; SCE: supervivencia cáncer específica						

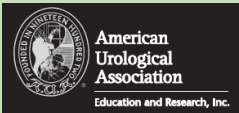
Las indicaciones de hormonoterapia por grupo de riesgo serían:

- **Bajo riesgo:** No TDA indicada de inicio, excepto en los pacientes candidatos a braquiterapia con elevado volumen prostático que precisan de BAC como terapia citorreductora previo a colocación de implantes para evitar la interferencia con el arco púbico y obtener una dosimetría adecuada.

- **Riesgo intermedio:** Asociar HT durante **6 meses** de forma neo-concomitante, especialmente en pacientes con esperanza de vida >10 años.
- **Alto riesgo:** Asociar HT neo-concomitante-adyuvante durante **2-3 años**.
- Recurrencia o persistencia de PSA tras PR o RTE:

TABLA 4: Indicaciones Hormonoterapia en recurrencia de PSA tras PR o RTE				
Grupo de riesgo	Factores		Nº de factores	TDA
Bajo riesgo	• PSA<0.6ng/mL • PSA-DT >12m • Gleason ≤7	• pT2pN0 • IBR>18m • Márgenes -	Todos	No
Riesgo intermedio	• PSA 0.6 a <1 • PSA-DT 6-12m • Gleason 7	• pT2-3a pN0 o pNx • IBR >18m • Márgenes +	1 factor ≥2 factores	No 6 meses
Alto riesgo	• PSA ≥ 1ng/mL • PSA-DT <6m • Gleason 8-10	• pT3b pN0 o pNx • IBR <18m • Márgenes +	1 factor ≥ 2 factores	6 meses 2 años

- RT postoperatoria (adyuvante vs de rescate):

Tabla 5: Indicaciones según Guías Clínicas RT adyuvante vs RT rescate		
	RT adyuvante	RT rescate
 National Comprehensive Cancer Network®	pT3a-b marg +	Persistencia PSA o 2 elevaciones consecutivas Más efectivo si PSA pre RT es “bajo” y PSADT lento
 European Association of Urology	Alto riesgo (pN0) con al menos 2 de los 3 FDR (ISUP 4-5, pT3, marg +) (Strong)	IMRT/VMAT + IGRT tras 2 elevaciones consecutivas PSA (Strong)
 American Urological Association Education and Research, Inc.	pT3a-b o marg + (Grado A)	Con recaída y M0 (Grado C)

- **Radioterapia adyuvante:** Consiste en el tratamiento con RTE a los 3-6 meses tras PR en pacientes con factores desfavorables (Gleason 8-10, pT3a- pT3b y/o márgenes positivos) debido a que presentan un riesgo mayor

de recidiva precoz. Los estudios aleatorizados de EORTC 22911, SWOG 8794 y ARO 96-02 Wiegel apoyaron la RT adyuvante en pacientes con pT3 y/o márgenes positivos, sin embargo, estos estudios presentaron ciertas limitaciones en cuanto a la definición y observación de la progresión.

El ensayo fase 3 RADICALS no ha demostrado beneficio de la RT adyuvante en comparación con RT de rescate precoz a la progresión bioquímica, sin embargo, sí que se ha observado un incremento de la toxicidad GI y GU. Por lo que en ausencia de evidencia de un mayor beneficio/ riesgo de la RT adyuvante, el seguimiento con PSA y tratamiento con RT de rescate a la progresión precoz se establece como el estándar de tratamiento tras la PTR.

- **Radioterapia de rescate:** Se fundamenta en el tratamiento de la recidiva, pacientes con incremento de los niveles de PSA después de PTR tras haber alcanzado un valor indetectable.

BRAQUITERAPIA

Baja tasa (LDR):

La braquiterapia de baja tasa consiste en la aplicación de semillas permanentes de isótopos de Iodo-125 (el más común), Paladio-103 o Cesio-191, de forma que las dosis de radiación son liberadas a lo largo de semanas o meses. Debido a esta forma de liberación los efectos secundarios agudos tardan en resolverse meses, así como es necesario la protección radiológica del paciente y su entorno. Sus indicaciones son:

- Bajo riesgo: como tratamiento exclusivo.
- Riesgo intermedio y alto: tratamiento combinado con RTE +/- HT

Entre las contraindicaciones para realizarla se encuentran: riesgo anestésico inaceptable, esperanza de vida <10 años, enfermedad metastásica, RTU realizada en los 3 meses previos, ausencia de recto tras amputación abdominoperineal, IPSS>20, RT pélvica previa, volumen prostático >60cc (relativa), lóbulo medio prominente, EII y estudio urodinámico alterado (tasa pico de flujo <10ml/s o volumen miccional residual >100ml).

Alta tasa (HDR):

La braquiterapia de alta tasa consiste en la implantación temporal de agujas o catéteres a través de los cuales se introduce el isótopo de Iridio-192, liberando la dosis de radiación en minutos. Por lo tanto, los efectos secundarios agudos se resuelven en semanas y no precisa de protección radiológica. Sus indicaciones son:

- Bajo riesgo: tratamiento exclusivo.
- Riesgo intermedio y alto: tratamiento combinado con RTE +/- HT

Las contraindicaciones para llevarla a cabo son: IPSS>12-20, volumen prostático>60ml (relativa), RTU en los últimos 3 meses, EII, fistula rectal y mala función urinaria (residuo miccional >50ml, flujo máximo <15ml/s).

RADIOTERAPIA EXTERNA

El hipofraccionamiento moderado definido como dosis de RT entre 2.5-3.4Gy/fx se establece, según los distintos estudios de la literatura (tabla 6), como no inferior o en algunos estudios, más efectivo que el fraccionamiento convencional de 1.8-2Gy debido a la baja tasa de proliferación del cáncer de próstata, reduciendo el curso de tratamiento siendo más cómodo para el paciente. Sin embargo, hace más imprescindible el uso de IMRT + IGRT.

Tabla 6: Hipofraccionamiento moderado			
Estudio	Pacientes	RT (Gy/fx)	Resultados
CHHip (2016)	3216pacientes (15% bajo rx, 73% rx int., 12% alto rx) HT 3-6 meses antes y durante RTE	C-RT: 74/37 H-RT: 57/19 o 60/20	SLPBQc a 5 años: 85.9% (19fx) 90.6% (20fx) 88.3% (37fx) Mayor toxicidad aguda con H-RT pero similar toxicidad tardía
OCOG (2016)	1206 pacientes de rx intermedio	C-RT: 78/39 H-RT: 60/20	No diferencias en RBQ a 5 años: 21% H-RT incrementa toxicidad GU/GI tardía en 1.9%
RTOG 0415 (2016)	1115pacientes T1-T2c PSA<10	C-RT: 73.8/41 H-RT: 70/28	No diferencias en RBQ 8% VS 6% H-RT incrementa toxicidad GI 2/3 (14% vs 22%) y GU tardía (23 vs 30%)
HYPRO (2016)	820 pacientes, 26% rx interm, 74% alto rx	C-RT: 78/39 H-RT: 64.6/19	No diferencias en 5a de SLE 85% en C-RT vs 86% en H-RT ni en RBQ 8% en C-RT vs 6% en H-RT H-RT aumento de toxicidad tardía GI 2/3 (14 vs 22%) y GU (23 vs 30%)
Pollack (2013)	303 pacientes, rx interm y alto	C-RT: 76/38 H-RT: 70.2/26	No diferencias en RBQ a 5 a 21-23% Pacientes con función urinaria previa alterada peor fx urinaria tras H-RT
Hoffman (2016)	206 pacientes, bajo e interm rx	IMRT C-RT: 75.6/42 H-RT: 72/30	Recurrencia a 8 a: 10% H-RT vs 15% C-RT Tox tardía GI 2/3: 13% en H-RT vs 5% en C-RT
Arcangeli (2012)	168 pacientes alto rx	C-RT: 80/40 H-RT: 62/20	No diferencias en RBQ: C-RT 26%, H-RT 21% pero en subgrupo de PSA>20 mejoraron RBQ con H-RT. No dif. en toxicidad
De Vries et al. (2020)	403 392 30% ISUP 1 45% ISUP 2-3 25% ISUP 4-5	C-RT: 78/39 H-RT: 64.6/19	SG a 8 años: 77.6% en C-RT vs 80.8% en H-RT Fallo tratamiento a 8 a: 26.3% en C-RT vs 24.4%
Lee et al (2016)	550 542 Bajo rx	C-RT: 73.8/41 H-RT: 70/28	SLE a 5 a: 85.3% en C-RT vs 86.3% en H-RT

Por otro lado, el ultrahipofraccionamiento o hipofraccionamiento extremo se define como RT >3.4Gy/fx, siendo los fraccionamientos más utilizados en SBRT prostática: 6.1Gy en 7 fx o 7.4Gy en 5 fx, y, considerando como habitual 6.7-10Gy en 5 fracciones. Múltiples estudios han realizado la comparativa entre fraccionamiento convencional y SBRT, demostrando la no inferioridad en el caso de los pacientes de riesgo intermedio, consiguiendo un buen control bioquímico, y con suficiente evidencia prospectiva para recomendar su uso en enfermedad localizada. Además, se ha observado que la toxicidad GU o GI no difiere significativamente con respecto al fraccionamiento convencional o hipofraccionamiento moderado.

Tabla 7: Hipofraccionamiento extremo			
Estudio	Pacientes	Tratamiento	Resultados
Widmark et al. HYPO-RT-PC (2019)	1200 pacientes 89% rx intermedio 11% rx alto	78Gy/39fx 42.7Gy/7fx No SBRT	SLR a 5 a: 84% en ambos brazos
Katz (2016)	515 pacientes (63% rx bajo, 30% rx intermedio, 7% alto rx)	SBRT cyberknife 35-36.25Gy/5fx	SLRBQ a 5a: 95% en bajo rx, 84% rx int, 81% alto rx
Brand et al. PACE-B (2021)	847 pacientes, 8% bajo rx, 92% rx interm	78Gy/39fx, 36.25Gy/5fx SBRT	Toxicidad: GI ≥ 2 12% en hipofx vs 10% en SBRT GU 27% en hipofx vs 23% en SBRT
SLR: supervivencia libre de recaída; SLRBQ: supervivencia libre de recaída bioquímica			

Bajo Riesgo

En los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo la recomendación de tratamiento con RTE es mediante técnica IMRT + IGRT a una dosis total de 74-80Gy o hipofraccionamiento moderado como opción preferida (70Gy/28fx en 6 semanas o 60Gy/20fx en 4 semanas) sin hormonoterapia asociada ni irradiación profiláctica de linfáticos. También podría emplearse la técnica de ultrahipofraccionamiento (7.25-8Gy/5fx o 6.1Gy/7fx).

El CTV debe incluir la próstata +/- vesículas seminales, pero con dosis profiláctica (dosis de al menos 54Gy).

Riesgo Intermedio

El tratamiento con RTE en los casos de riesgo intermedio favorable y desfavorable se establece mediante técnica IMRT + IGRT a una dosis total de 74-80Gy o hipofraccionamiento moderado como opción preferida (70Gy/28fx en 6 semanas o

60Gy/20fx en 4 semanas). También podría emplearse la técnica de ultrahipofraccionamiento (7.25-8Gy/5fx o 6.1Gy/7fx).

En el riesgo intermedio desfavorable se añadirá hormonoterapia 4-6 meses y en aquellos pacientes que presenten contraindicaciones para el tratamiento hormonal se puede ofrecer RTE en combinación con braquiterapia.

El CTV debe incluir la próstata + 5mm y las vesículas seminales, pero con dosis profiláctica (al menos el primer centímetro). La adición de 5 mm de margen a la próstata tiene el objetivo de incluir la posible extensión extracapsular (según el estudio de Teh y cols. sobre 712 prostatectomías, el 95 % de las extensiones extracapsulares ocurre en los primeros 5 mm).

Alto Riesgo

En pacientes con enfermedad de alto riesgo localizada se emplea la RTE IMRT + IGRT con 76-78Gy en combinación con hormonoterapia de 2-3 años. También podría emplearse la técnica de ultrahipofraccionamiento (7.25-8Gy/5fx o 6.1Gy/7fx).

El CTV debe incluir la próstata + 5mm y las vesículas seminales. Si no existe evidencia por biopsia o RM de su afectación se recomienda incluir los primeros 2 cm y si están afectas incluirlas por completos (se debe alcanzar la dosis plena o al menos 66Gy).

La irradiación de linfáticos de manera profiláctica (46-50Gy) está en controversia, recomendándose en los casos de tumores localmente avanzados (T3-T4), N+, riesgo calculado de afectación de ganglios linfáticos >15% (fórmula de Roach) y pacientes con >50% de biopsias positivas. El CTV debería incluir los iliacos comunes distales (desde L5-S1), los presacros (hasta S3), los iliacos internos, los iliacos externos (hasta la altura de las cabezas femorales) y los obturadores (hasta la parte superior de la sínfisis púbica). Si se detecta afectación ganglionar esta se debe delimitar como un CTV diferente y administrar una sobreimpresión de hasta 54-56Gy o si se emplea técnica IMRT de hasta 66-70Gy.

POSTCIRUGÍA

Se considera recurrencia tras PR la elevación de PSA ≥ 0.4 ng/mL o PSA ≥ 0.2 y siguiente determinación en ascenso. La dosis óptima de RT postcirugía no está bien definida, estableciéndose que debe ser al menos 66Gy a la fosa prostática (+/- base de las vesículas seminales, dependiendo del estado patológico previo a la PR). Los niveles de PSA previo a RT de rescate y la dosis de RT están relacionadas con la recurrencia bioquímica, sugiriendo que una dosis por encima de 70Gy debería ser administrada y además, con los valores de PSA más bajos posible. Con escalada de dosis por encima de 72Gy y/o hasta una mediana de 76Gy la tasa de efectos adversos, especialmente genitourinarios, aumenta claramente, en particular con la técnica 3D-CRT, reduciéndose la toxicidad gastrointestinal grado 2 con la IMRT. Por lo tanto, dosis de al menos 66Gy y hasta 72Gy serían las recomendadas.

Para la delimitación del CTV hay que tener en cuenta las imágenes previas a la cirugía, el resultado anatomopatológico (márgenes, localización tumoral, afectación vesículas seminales) y las pruebas de imagen para delimitar, en caso de que sea

visible, cualquier resto tumoral, que recibiría una dosis más elevada. Para el PTV, según la bibliografía, se recomienda un margen de 1cm sobre el CTV (con posible reducción a 0,6cm en posterior para protección del recto).

Otro aspecto a debate es la adición o no de TDA al tratamiento de RTE tras PR. Por un lado, el ensayo RTOG 9601 y GETUG-16 establecieron que la RTE sin TDA acompañante debe ser el abordaje indicado cuando los niveles de PSA <0.5ng/mL, no indicando por tanto la administración de TDA en pacientes con niveles bajos de PSA previo a RT de rescate. Por otro lado, el tratamiento con RT de rescate + TDA es el estándar en pacientes con PSA ≥0.7ng/mL. Mientras que la prescripción de TDA sola se reservaría para pacientes con contraindicaciones al tratamiento de radioterapia y para aquellos con enfermedad extra pélvica significativa.

RECAÍDA POST RT

Se define como recurrencia tras RTE cuando se alcanza un valor de PSA >2ng/mL por encima del valor nadir. Con la finalidad de reducir toxicidad se establece la selección de pacientes para tratamiento local:

- Resultado positivo en biopsia y estudios de extensión negativos:
 - o Si esperanza de vida ≤10 años → Observación o TDA
 - o Si > 10 años → Observación o PR + LFDN o SBRT o Braquiterapia o Crioterapia o HIFU.

Tabla 8: Resultados de los diferentes procedimientos de rescate			
Tratamiento	SLRBQ a 5 años	Toxicidad GU	Toxicidad GI
Prostatectomía	37-65%	Estenosis cuello vesical 15-25% Fuga anastomosis uretral 15% Incontinencia 35-65%	Lesión rectal 5-10%
Braquiterapia	50% (34-77%)	Síntomas irritativos miccionales agudo Estenosis uretral 10-20%	Úlcera rectal, fistula o sangrado 2-6%
SBRT	80% a 2 años	14.2% toxicidad G1 aguda 4.8% toxicidad G2	9.5% toxicidad G1 aguda
Crioterapia	50% (23-70%)	Incontinencia 3-19%	Dolor crónico perineal 14% Fistulas rectales 2%
HIFU	45-54%	Estenosis uretral 20-38% Incontinencia 10-40%	Fistulas rectales 0.5-6%
SLRBQ: supervivencia libre de recaída bioquímica; GU: genitourinaria; GI: gastrointestinal			

- Biopsia negativa y estudios de extensión negativos → Observación o TDA
- Estudios positivos para enfermedad metastásica → considerar como CPHSm o CPRC

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO EN CPHSm DE NOVO

En el estudio HORRAD 432 pacientes fueron randomizados a recibir HT vs HT+IMRT-IGRT de la próstata. En cuanto a supervivencia global no se observaron diferencias estadísticamente significativas (HR: 0.9 (0.63-0.97)), pero la mediana de tiempo de progresión de PSA mejoró significativamente en el brazo de RT.

El estudio STAMPEDE se confirmó que la RT del primario no mejoraba la supervivencia global en pacientes no seleccionados. De manera que siguiendo la clasificación del estudio CHAARTED en bajo o alto volumen, se objetivó que en el subgrupo de bajo volumen sí que se observaba un beneficio significativo en supervivencia global por la adición de RT a la próstata, sin un incremento de la dosis. Las dosis utilizadas en el estudio STAMPEDE fueron 55Gy en 20 fracciones durante 4 semanas o 36Gy en 6 fracciones, BED 72Gy).

BRAQUITERAPIA

Baja tasa (LDR)

La evidencia actual demuestra que la utilización de braquiterapia LDR en monoterapia proporciona un control bioquímico excelente en los casos de bajo y riesgo intermedio favorable. En bajo riesgo, BT-LDR es tan efectiva como la cirugía. Mientras que, en riesgo intermedio favorable, la adición de RTE a la BT-LDR no aporta ningún beneficio, puesto que no se han observado diferencias en SLRBQ a 5años. A largo plazo (>7 años), la BT-LDR consigue un control bioquímico de aproximadamente el 90% en bajo riesgo y del 80% en riesgo intermedio.

Con el fin de alcanzar unos criterios dosimétricos de PTV: D90>145Gy, V100>95% y V150<50%, las dosis recomendadas son:

- I^{125} :
 - Monoterapia: 140-160Gy
 - Combinada con RTE (41.4-50.4Gy): 110-115Gy
- Pd^{103} :
 - Monoterapia: 110-125Gy
 - Combinada RTE (41.4-50.4Gy): 90-100Gy

Alta tasa (HDR)

La braquiterapia de alta tasa tiene las mismas indicaciones que BT-LDR, pero con una dosimetría con menores alteraciones por cambios de la próstata en el implante, así como menor variabilidad en el cubrimiento del PTV. Además, ofrece la posibilidad de cubrimiento de extensión extraprostática o de vesículas seminales, así como poder controlar la dosis relativa en uretra, recto y vejiga, siendo la opción mas adecuada para tratamientos focales con una administración mucho más rápida. En los estudios realizados se ha observado una SLPBQ a 5-7 años del 90-100%.

Puede administrarse en 1 fracción de 19Gy o en 2 fracciones de 13.5Gy, observando un descenso de PSA más rápido con la terapia en 2 fracciones y una recaída local y bioquímica más frecuente en 1 fracción. Estableciendo por tanto la dosis más utilizada en 2 fracciones.

COMPLICACIONES TRAS RADIOTERAPIA Y MANEJO.

Los principales efectos secundarios a tener en cuenta son:

- Toxicidad gastrointestinal: Se presenta como diarrea, tenesmo, rectorragia o molestias abdominales. La aplicación de intervenciones profilácticas no ha demostrado un beneficio significativo y su abordaje se basa en medidas dietéticas/probióticos, antiespasmódicos, antidiarreicos, analgesia o la aplicación tópica de corticosteroides.
- Toxicidad genitourinaria: Observada como disuria, poliaquiuria, urgencia e incontinencia urinaria. Aproximadamente el 50% refiere toxicidad genitourinaria grado 1 y un 20% grado 2, siendo la funcionalidad urinaria basal (evaluada mediante "IPSS") un factor de riesgo importante para su desarrollo. El tratamiento aconsejado son antiinflamatorios no esteroideos y alfabloqueantes.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO

Tabla 9: Algoritmo de tratamiento en Cáncer de Próstata por grupos de riesgo.

	Bajo Riesgo	Intermedio	Alto Riesgo	Post- CIR
TTO	- RTE - BT (LDR o HDR) - Prostatectomía - Vigilancia Activa - Observación	- RTE +/- TDA - RTE +BT (LDR o HDR) +/- TDA - BTQ exclusiva (en int. favorable) - Prostatectomía +/- LND	- RTE - RTE+BT (HDR o LDR) + HT (1-3a) - RTE + HT (2a) - PR +/- LND (muy seleccionados)	- RTE
Volumen RT	Próstata + Vesículas	Próstata + 1.5-2cm proximal vesículas	Próstata + Vesículas +/- linfáticos (T3-T4, N+, Roach >15%)	Lecho (± linfáticos)
Dosis convencional	PTV prost 74-81Gy	PTV p 74-81 Gy PTV vs 56Gy	PTV p > 74- 81Gy PTV vs 56Gy T3b: ≥ 66Gy PTV linf 45-50 Gy N+ > 54-56 Gy al ganglio (si IMRT 66-70Gy)	Adyuvancia: 60-66Gy Rec Bq: 66-70Gy Rec local >70Gy
Dosis Hipofx	70Gy/28fx en 6s o 60Gy/20fx en 4s	PTVp 70 a 2.5 Gy/fx (EQD2 80Gy) PTVvs 56 a 2 Gy/fx (EQD2 56Gy)	T3b p+vs 70 Gy a 2.5Gy/fx Pelvis 50.4Gy a 1.8Gy/fx	70 Gy a 2 Gy/fx

	- Ultrahipofx: 7.25-8Gy/5fx o 6.1Gy/7fx		N+ 58 Gy a 2.1 Gy/fx	
Dosis BT	I ¹²⁵ 145-160Gy Pd ¹⁰³ 125 Gy HDR: 1 fracción 19Gy o 2 fracciones 13.5Gy	FAVORABLE: tto bajo riesgo DESFAVORABLE: tto alto riesgo	RTE 45-50.4 Gy + I125: 110-115 Gy RTE 45- 50.4 Gy + Pd103: 90-100 Gy RTE 45-50.4Gy + Iridio- 192: 15Gy/1fx o 10.75Gy/2fx	
HT	NO (solo en citorreducción)	SI 6m (neo-conco)	SI 2-3 años (neo-conco-ady)	SI (neo-conco si alto rx)

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Las Cifras del Cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica. 2021.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>)
3. Mottet N, Cornford P, Van den Bergh R.C.N. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology (EAU) 2021.
4. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018 Nov-Dec;8(6):354-360. doi: 10.1016/j.prro.2018.08.002.
5. National Comprehensive Cancer Network. (2019). *Prostate cancer (version 3.2022)*. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf
6. Pastor Peidro J.R, Villafranca Iturre E (2013). Cáncer de Próstata. Manual práctico de Oncología Radioterápica. SEOR Madrid.
7. Tetreault-Laflamme A, Crook J. Options for Salvage of Radiation Failures for Prostate Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2017 Jan;27(1):67-78. doi: 10.1016/j.semradonc.2016.08.007. Epub 2016 Aug 31.
8. MacDuffie E, D'Amico AV. Adjuvant vs Salvage Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy. *JAMA Oncol*. 2020;6(8):1165-1166. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0565
9. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):917-928. doi: 10.1056/NEJMoa1910038.
10. Parker CC, Clarke NW, Cook AD et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Oct 31;396(10260):1413-1421. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1. Epub 2020 Sep 28.
11. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018 551 Eric K. Hansen and M. Roach III (eds.), Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, https://doi.org/10.1007/978-3-319-62642-0_26
12. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 3;394(10196):385-395. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
13. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 15;104(4):778-789. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.
14. Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al; PACE Trial Investigators. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):1531-1543. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30569-8.
15. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):235-245. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30581-7.
16. Bergamin S, Eade T, Kneebone A, et al. Interim Results of a Prospective Prostate-Specific Membrane Antigen-Directed Focal Stereotactic Reirradiation Trial for Locally Recurrent Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Dec 1;108(5):1172-1178. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.014.

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Eva Fernández. Mireia Valero

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan el 2% de todas las neoplasias del adulto. Su incidencia está aumentando ligeramente, debido a una mayor expectativa de vida y mejoras en las pruebas diagnósticas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores del SNC primarios más frecuentes en el adulto son el meningioma (8/100.000 habitantes) y el glioblastoma (3/100.000 habitantes). Estos tumores se caracterizan por aumentar su incidencia en pacientes de edad avanzada y disminuir en niños menores de 15 años. Además, la mortalidad de estos pacientes ha ido en aumento debido en gran parte al envejecimiento de la población general y por el incremento diagnóstico de esta patología dado el mejor acceso a las pruebas de imagen.

FACTORES DE RIESGO

- Radiaciones: existe una relación causal bien descrita. Los tumores radio-inducidos más frecuentes son los meningiomas, gliomas y schwannomas. El tiempo entre la exposición y la aparición de un glioma o meningioma radio-inducido son de 9 a 18 años y 17 a 23 años respectivamente. Existe además una relación entre la dosis aplicada y el riesgo de aparición del tumor. Es mayor el riesgo de desarrollar un meningioma radioinducido que un glioma radioinducido.

- Factores genéticos: Existen diferentes síndromes hereditarios donde los tumores cerebrales firman parte del cuadro clínico, como por ejemplo la Esclerosis Tuberosa o la Neurofibromatosis. Sin embargo, no disponemos datos que permitan considerar a los tumores como hereditarios.

SÍNDROME GENÉTICO	GENES ASOCIADOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TUMORES ASOCIADOS AL SNC
<i>Neurofibromatosis 1 y 2</i>	NF 1 (17q11.2) NF 2 (22q12.2)	Manchas café con leche, neurofibromas, neuromas	Astrocitomas, glioma del nervio óptico, epedimomas, neurinomas VIII, meningiomas
<i>Esclerosis Tuberosa, Li Fraumeni</i>	TSC1, TSC2 (9q34) y (14); TP53 (17q13.1)	Tumores benignos sistémicos, cáncer de mama, SNC y tejidos blandos	Astrocitomas de células gigantes subependimario, glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma y carcinoma del plexo coroideo
<i>SD Turcot (tipos 1 y 2)</i>	1(APC), 2 (MMR)	Poliposis adenomatosa y glioblastoma	Astrocitoma anaplásico y meduloblastoma
<i>Von-Hippel Lindau</i>	VHL (3p25-26)	Feocromocitoma y alteraciones neuroendocrinas del páncreas	Hemangioblastomas del SNC
<i>SD de Lynch</i>	MSH2, MLH1	Cáncer gastrointestinal y endometrial	Glioblastoma
<i>SD de Gorlin</i>	PCTH	Carcinoma basocelular y calcificaciones intracraneales	Meduloblastoma

Tabla 1. Síndromes genéticos que pueden producir tumores del SNC

- Otros factores: se ha demostrado que existen relación con la exposición a compuestos nitrosos, pero no se ha demostrado asociación causal con traumatismos, infecciones por virus para el desarrollo de tumores cerebrales. Por otro lado, es más frecuente la aparición de estos tumores en el género masculino y raza blanca que en los pacientes con asma, rinitis o dermatitis atópica.

HISTOLOGÍA

La nueva clasificación del 2016 de la WHO incluye aspectos histológicos y moleculares.

Los principales tipos de tumores se resumen a continuación:

a) Gliomas: Son tumores derivados de las células gliales. Se dividen en:

- Grado I: (más frecuente en la infancia y de localización infratentorial). Es frecuente encontrar mutación en el gen BRAF.

- Grado II: (existe atipia celular, pero sin mitosis). Se distinguen dos entidades en función del tipo celular: oligodendroglioma y astrocitoma. Para la nueva clasificación es imprescindible la determinación de la mutación IDH-1 y IDH-2 y codelección 1p19q.

- Grado III: También se distinguen dos entidades en función del tipo celular: oligodendroglioma (mitosis, proliferación microvascular y necrosis) y astrocitomas (mitosis). Se deben obtener las mismas determinaciones moleculares que en los gliomas grado II.

- Grado IV: En este caso existe presencia de proliferación microvascular y necrosis. Se deben obtener las mismas determinaciones moleculares que en los gliomas grado II y III. Existe una nueva entidad o que ocurre habitualmente en niños, de localización en línea media y con mutación en la vía de las histonas.

b) Meningiomas: Son tumores derivados de las células de las meninges. Se dividen en:

- Grado I o típico

- Grado II o atípico: Si existe invasión cerebral o 4-19 mitosis/ campo.

- Grado III o anaplásico: Si existen 20 o más mitosis por campo.

d) Ependimomas: Son tumores derivados de las células ependimarias. Se localizan en la línea media.

e) Tumores embrionarios:

- Meduloblastoma: Se originan en el cerebelo. Se dividen en 4 grupos:

- WNT activado: Mejor pronóstico.
- SHH activado: Buen pronóstico. Es el más frecuente en adultos.
- Grupo 3: Mal pronóstico
- Grupo 4: Pronóstico intermedio

- PNET: Con amplificación C19MC o sin ella.

f) Linfomas: Los más frecuentes son linfomas de estirpe B

ASPECTOS MOLECULARES

En los últimos años ha existido un gran avance en el conocimiento molecular de los tumores del SNC, particularmente en el estudio de los gliomas y de las alteraciones genéticas y moleculares que intervienen en la gliomagénesis. Tal avance ha supuesto un cambio en la predicción del pronóstico de las lesiones y de su posible respuesta a los tratamientos propuestos, hasta tal punto que la última clasificación de la OMS de 2016 se apoya en los biomarcadores como método complementario e imprescindible al estudio histológico, utilizado tradicionalmente.

Las mutaciones en el gen de la isocitrato deshidrogenasa (IDH1 o IDH2 según el codón mutado) parecen ser un evento inicial para el desarrollo de gliomas, al que se añade la codelección 1p19q en los oligodendrogliomas o la pérdida de ATRX en astrocitomas. Tanto la mutación del IDH como la codelección 1p/19q confieren a la entidad un mejor pronóstico, con supervivencias tras tratamiento combinado de radioquimioterapia que se duplican frente a pacientes sin la mutación. Esto se debe a que confieren quimiosensibilidad al impedir el desarrollo de microtúbulos tumorales, involucrados en la invasión cerebral.

Los glioblastomas IDH wild-type, no mutados, suelen conllevar mutaciones en el promotor de TERT. Son lesiones primarias, responden peor a los tratamientos y presentan supervivencias más acortadas.

La metilación del promotor del gen reparador de DNA O6-metilguanina-metiltransferasa (MGMT) da lugar a un silenciamiento epigenético de la proteína reparadora que se traduce en una mayor supervivencia en pacientes diagnosticados de glioblastoma que reciben agentes alquilantes junto con radioterapia.

Otras alteraciones como mutaciones en el cromosoma 10q, pérdida de 9p, activación de la vía de PI3K/AKT o amplificación del EGFR están siendo estudiadas en bancos anatomopatológicos de tumores para poder correlacionarlas con el pronóstico de los pacientes.

El estudio de estas nuevas vías moleculares abre la puerta al desarrollo de tratamientos dirigidos y vacunas que pretenden mejorar las cifras de supervivencia de los pacientes.

En el caso de los meningiomas, ganancias en el cromosoma 22, o la delección 1p, monosomía 14 o la presencia del gen NF2 han mostrado un impacto negativo en el control de la enfermedad, lo que puede seleccionar casos para investigar líneas de tratamiento más agresivo.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas más frecuentes en los tumores del SNC son la **cefalea y las crisis convulsivas**, que pueden estar acompañados por alteraciones cognitivas y/u otras alteraciones focales. La Tabla 3 resume los síntomas focales según la región afecta.

<i>LOCALIZACIÓN</i>	<i>SÍNTOMAS Y SIGNOS</i>
<i>LÓBULO FRONTAL</i>	Cambios en la personalidad, demencia, afasia, astenia, apatía...
<i>LÓBULO PARIETAL</i>	Afasia sensitiva, alteraciones sensitivas, alteraciones motoras...
<i>LÓBULO TEMPORAL</i>	Crisis convulsivas, alteraciones del lenguaje, alteraciones en la memoria...
<i>LÓBULO OCCIPITAL</i>	Alteraciones visuales
<i>TÁLAMO</i>	Alteraciones sensitivas, alteración de la coordinación, alteración del comportamiento
<i>CEREBELO</i>	Ataxia, dismetría, disdiadococinesia, nistagmus...
<i>TRONCO DEL ENCÉFALO</i>	Ataxia, alteración de pares craneales, hemiparesia, disfunción autonómica

Tabla 2. Síntomas según la localización del tumor en SNC

DIAGNÓSTICO

- TAC: es la prueba inicial ante síntomas neurológicos que muestra la presencia de una masa. Es la mejor prueba para detectar la presencia de hemorragia aguda.

- RM convencional: es la prueba de elección para el diagnóstico y la planificación de la resección quirúrgica. Se realizan secuencias T1 con y sin gadolinio, T2 y FLAIR. Nos mostrará el área de afectación de forma precisa y a través de ciertas características puede aproximar el diagnóstico. Por ejemplo, una masa dural que realza tras contraste de forma homogénea y presenta cola dural suele corresponder a un meningioma. Una masa hipointensa en T1 que no realza contraste e hiperintensa en T2/FLAIR corresponde con un glioma de bajo grado, sin embargo, los gliomas de alto grado y las metástasis captan contraste, de manera más heterogénea los primeros. Las secuencias T2/FLAIR nos ayudan a distinguir el edema peritumoral de la lesión.

Además, la RM es fundamental en la evaluación posterior al tratamiento y en el seguimiento, habiéndose establecido los criterios RANO (Response Assessment of NeuroOncology) para distinguir mejor pseudoprogresión, progresión, edema...

- RM con espectroscopia: evalúa las características lesionales a través de la captación en picos de NAA, colina, creatina...La espectroscopia típica de cada lesión es solo orientativa:

a. Glioma: elevación del pico de la colina (algo menor en los de bajo grado) y un pico de NAA bajo o ausente, y en el caso de glioblastoma, debido a la presencia de necrosis se observan además picos de lípidos y lactato.

b. Metástasis: Similar al del glioblastoma, pero la señal peritumoral por edema vasogénico no presenta alteraciones, a diferencia de lo que sí ocurre debido a la infiltración tumoral en el glioma.

c. Meningioma; colina muy elevada sin NAA y es característica la presencia de un pico de alanina.

d. Diagnóstico diferencial recurrencia/progresión versus necrosis: descenso de picos de NAA y colina, y con presencia de lípidos y lactato en el espectro, sugiere necrosis mientras un aumento significativo en la colina asociado a una disminución del NAA en el tiempo, es decir, el aumento de la relación colina/NAA, es un indicador sensible de recurrencia.

- RM perfusión: cuantifica el flujo sanguíneo cerebral, aumentado en tumores, mayor a más alto grado.

- RM difusión: calcula el coeficiente de movimientos de moléculas de agua a través de los tejidos, es más elevado en tumores que en tejido cerebral normal.

- RM funcional: fundamental para planificar resección en zonas de áreas elocuentes.

- SPECT: prueba gammagráfica que permite cuantificar el flujo cerebral mediante la infusión de un radioisótopo que se fija al tejido cerebral de forma proporcional al flujo sanguíneo, que en caso de los tumores se encuentra aumentado.

INDICACIONES GENERALES DE ACUERDO A CADA TUMOR

GLIOMA DE BAJO GRADO

TRATAMIENTO

DOSIS Y VOLÚMENES RT

GENERALIDADES 5% de los tumores cerebrales primarios. - Se asocian a Neurofibromatosis tipo 1 y 2 OLIGODENDROGLIOMAS (células en “huevo frito”) ASTROCITOMAS	CIRUGÍA: de elección, seguido de tratamiento adyuvante RADIOTERAPIA: tratamiento adyuvante o si irresecabilidad. QUIMIOTERAPIA: PVC: Adyuvante Temozolomida: concurrente y mantenimiento	VOLUMEN: - GTV: lecho quirúrgico y área de realce residual en T2 y FLAIR. - CTV: GTV + 1-1.5 cm, evitando barreras anatómicas - PTV: CTV + 3-5mm. DOSIS: 45-60 Gy a 1.8-2 Gy/fracción.
---	---	--

GLIOMA DE ALTO GRADO

TRATAMIENTO

DOSIS Y VOLÚMENES RT

GENERALIDADES - Se asocian a Neurofibromatosis tipo 1 y 2, esclerosis tuberosa, Sdme Turcot y afectación cromosoma 22 Gliomas anaplásicos (GIII) Glioblastomas (G IV)	CIRUGÍA: de elección, seguido de tratamiento adyuvante RADIOTERAPIA: tratamiento adyuvante o si irresecabilidad. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE: Temozolomida, 40-60 min antes de la RT	VOLUMEN: - GTV: lecho quirúrgico y área de realce residual en T1 sin edema. - CTV: GTV + 2 cm, evitando barreras anatómicas - PTV: CTV + 3-5mm. DOSIS: - GBM: 60Gy en 30 fr - Anaplásico: 50.4 Gy a 1.8 Gy/fr + boost hasta 59.4 Gy a 1.8 Gy/fr
---	--	---

MENINGIOMA

TRATAMIENTO

DOSIS Y VOLÚMENES RT

GENERALIDADES - Tumor benigno intracraneal primario más común - Se asocia a Neurofibromatosis 2, Li-Fraumeni, Gorlin, Von Hippel-Lindau, enfermedad de Cowden y MENI - Clasificación OMS Grado I: típico Grado II: atípico Grado III: anaplásico	OBSERVACIÓN: meningiomas pequeños, incidentales, asintomáticos. CIRUGÍA: estándar, de resección máxima. RADIOTERAPIA: Inicial si no reseccable, adyuvancia en resecciones subtotales o recurrencia	VOLUMEN: - GTV: lecho tumoral, captante en T1. Incluir cola dural. No incluir edema. - CTV: CTV=GTV si GI; GTV + 5-10 mm si GII o GIII - PTV: CTV + 3-5mm. DOSIS: 45-54 Gy a 1.8-2 Gy/fracción.
--	---	---

EPENDIMOMA	TRATAMIENTO	DOSIS Y VOLÚMENES RT
GENERALIDADES - Derivan de las células ependimarias. - Más frecuentes en la edad infantil (fosa posterior), pero también en adultos jóvenes (canal lumbar). - La cefalea es la clínica de presentación más frecuente.	CIRUGÍA: Máxima resección del tumor. RADIOTERAPIA: Siempre en grado I-II con resección subtotal y todos los casos grado III.	VOLUMEN: neuroeje si existe diseminación en LCR y sobreimpresión en lecho quirúrgico. Si no existe afectación de LCR únicamente lecho quirúrgico. DOSIS: 50-54 Gy a 1.8 Gy por fracción sobre el lecho y 30-36 Gy sobre neuroeje.

CORDOMA	TRATAMIENTO	DOSIS Y VOLÚMENES RT
GENERALIDADES - Tumor derivado de restos de la notocorda. Localización más frecuente clivus y sacro. - Tumores de lento crecimiento y radiorresistentes - Clínica por compresión de pares o raíces, cefalea, vómitos.	CIRUGÍA: La mayor resección posible sin secuelas. Gran dificultad de márgenes amplios. RADIOTERAPIA: Aumenta la SLP a dosis altas, dar siempre adyuvante o en caso de irresecabilidad, de forma exclusiva.	PTV 1: 54 Gy a vía de acceso quirúrgico y todas las áreas de enfermedad subclínica PTV 2: 60 Gy a cambios en la vecindad del GTV, área de riesgo intermedio. PTV 3: 74 Gy al GTV con margen. Valorar protónterapia.

PNET	TRATAMIENTO	DOSIS Y VOLÚMENES RT
GENERALIDADES < 1 % de tumores del SNC en adultos. - Si se localizan en glándula pineal se llaman pinealoblastoma - Realizar siempre RM cerebral, espinal y punción LCR.	1º Máxima resección quirúrgica (mejor pronóstico si resección completa o resto < 1.5 cm².) 2º Tratamiento Adyuvante: RADIOTERAPIA: irradiación cráneo-espinal + boost en lecho QUIMIOTERAPIA: 8 ciclos de Vincristina+ Cisplatino+ Lomustina	Se realiza en 2 fases: Fase 1: 35 Gy a 1.67 Gy/fracción. Irradiación craneoespinal Fase 2: 20 Gy a 1.67 Gy/fracción. Boost lecho quirúrgico - GTV: resto tumoral + cavidad Qx. - CTV: GTV + 1cm (excluyendo hueso y tentorio) - PTV: CTV + 3-5 mm

LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO

TRATAMIENTO

DOSIS Y VOLUMENES RT

GENERALIDADES

- Linfoma cerebral fenotipo B de células grandes, de peor pronóstico que los sistémicos.
- Destacar afectación de otros niveles (PET-TC) y determinar VIH.
- RM hipointenso en T1, iso o hipointenso en T2, realza contraste, responde a corticoterapia solo el edema.

- **CIRUGÍA:** para toma de biopsia
- **QUIMIOTERAPIA:** en todos los casos como tratamiento de inducción. Se puede consolidar con trasplante o RT según edad del paciente.
- **RADIOTERAPIA:** como consolidación de QT en pacientes no candidatos a trasplante, o como tratamiento exclusivo en no candidatos a QT.

- **VOLUMEN:** holocraneal incluyendo los dos primeros segmentos medulares y ojos. Valorar boost queda resto del tumor.
- **DOSIS:** 45 Gy a 1.8 Gy/fracción. Ensayos con 36 Gy o 23 Gy que reducen dosis para mejorar tolerancia neurocognitiva están en marcha.

MEDULOBLASTOMA EN ADULTOS

TRATAMIENTO

DOSIS Y VOLUMENES RT

GENERALIDADES

- Tumor de restos embrionarios cerebelosos.
- En adultos es mucho más infrecuente, con bordes peor definidos.
- El subtipo histológico más frecuente es el SHH activado.
- RM de eje cráneo espinal y citología LCR, por diseminación del neuroeje.

- **CIRUGÍA:** la resección debe realizarse lo más completa posible.
- **RADIOTERAPIA:** debe realizar < 30 días postcirugía. Pacientes con riesgo estándar o alto riesgos adaptando dosis (edad, M1 en LCR, subtipo histológico y grado de resección)
- **QUIMIOTERAPIA:** papel discutido en adultos Se administra en pacientes de alto riesgo.

- **VOLUMEN:** neuroeje y boost en fosa posterior.
- **DOSIS:** única 16-22 Gy.
 - EJE: 23.5 Gy en riesgo estándar o según lleven QT. 36 Gy en alto riesgo. A 1.8 Gy /fracción.
 - FOSA POSTERIOR: 54-55Gy. A 1.8 Gy/fracción.

CRANEOFARINGIOMA

TRATAMIENTO

DOSIS Y VOLUMENES RT

GENERALIDADES

- Tumor benigno poco frecuente de la región selar. Deriva de los restos embrionarios de la bolsa de Rathke.
- Síntomas neuroendocrinos.
- Diagnóstico por RM: imagen heterogénea, sólida-quística y en ocasiones con calcio

- **CIRUGÍA:** de elección, si resección completa no requiere tratamiento adyuvante. Si no se puede completa, se realiza descompresión del contenido quístico, lo cual disminuye el volumen a irradiar.
- **RADIOTERAPIA:** si resección incompleta o irresecable.

- **VOLUMEN:** tumor macroscópico y lecho con mínimo margen
- **DOSIS:** 54-55.8 Gy a 1.8 Gy/fracción.

INMUNOTERAPIA EN RADIOTERAPIA

Paloma Sosa Fajardo.

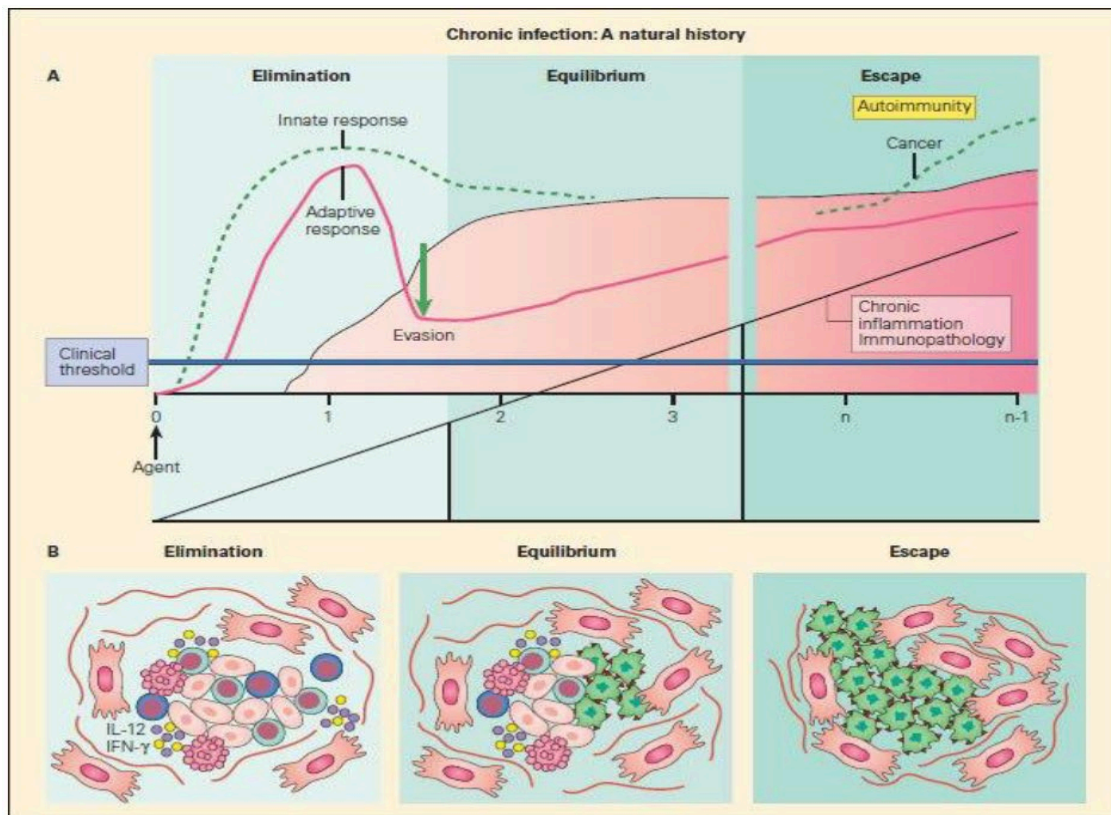
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

INMUNOLOGÍA TUMORAL: CARCINOGENÉISIS (1,2).

El sistema inmune humano (SI) permanece activo y vigilante de manera constante, decidiendo en cada momento cómo actuar ante las amenazas detectadas.

En el caso del desarrollo tumoral, el proceso de carcinogénesis viene marcado por una evolución dinámica de la relación sistema inmune – cáncer, que se conoce con el nombre de **inmunoedición o immunoediting**, y consta de 3 fases (figura 1):

FIGURA 1: Proceso de escape tumoral o inmunoedición.



Bellanti JA (Ed). Immunology IV: Clinical Applications in Health and Disease. 2012

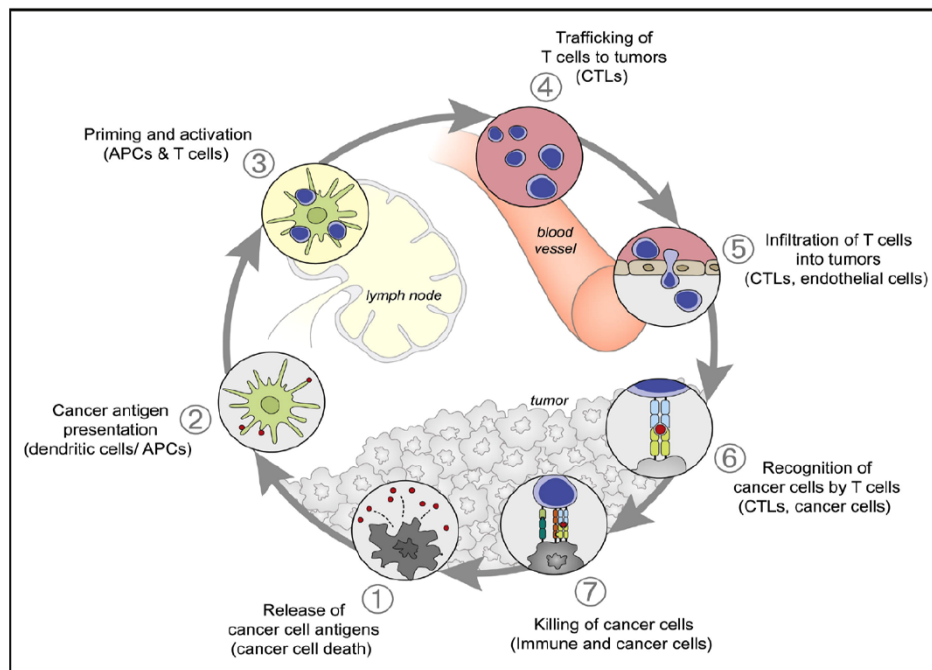
1. Fase de eliminación: En una primera fase inicial, los linfocitos Natural Killer (NK) pertenecientes al SI Innato reconocen a las células tumorales como una amenaza y producen interferón γ (IFN γ), que atrae a macrófagos y promueve su actividad citotóxica. Esta vigilancia inmune favorece la destrucción incipiente del tumor, y se liberan al torrente sanguíneo péptidos y neoantígenos provenientes del tumor, que son reconocidos y procesados por las células dendríticas, activando al SI adaptativo.
2. Fase de equilibrio: Si la fase de eliminación no se produce de manera completa, quedando algún remanente tumoral, dichas células generan mecanismos de escape al sistema inmune (como por ejemplo neoantígenos mutantes gracias a su elevada inestabilidad genética). Se genera entonces una situación paradójica en la que el SI está destruyendo una clona inicial de células tumorales, pero hay una segunda clona que está pasando

3. inadvertida y se está reproduciendo. Esta situación genera un equilibrio que puede mantener al tumor en un estado subclínico durante largo tiempo.
4. Fase de escape: Llega un momento en el que la misma presión que ejerce el SI sobre el tumor hace que solo proliferen las clonas más inmunosupresoras, produciéndose entonces el conocido escape tumoral, fenómeno ampliamente reconocido como esencial para la progresión tumoral. Otras presiones externas como la acidificación del medio y la hipoxia favorecen un entorno de inflamación crónica, que agota al SI y favorece el crecimiento tumoral.

CICLO INMUNIDAD-CÁNCER (3–6):

Como se ha puntualizado previamente, la relación SI-tumor es dinámica y va evolucionando a lo largo de la enfermedad. En la inmunidad tumoral tenemos una lucha de fuerzas opuestas: la activación de la inmunidad por parte del huésped y la inactivación de esta por parte del tumor. El reconocimiento del tumor por parte del sistema inmune sigue un ciclo conocido como ciclo inmunidad-cáncer, y consta de 7 fases (figura 2):

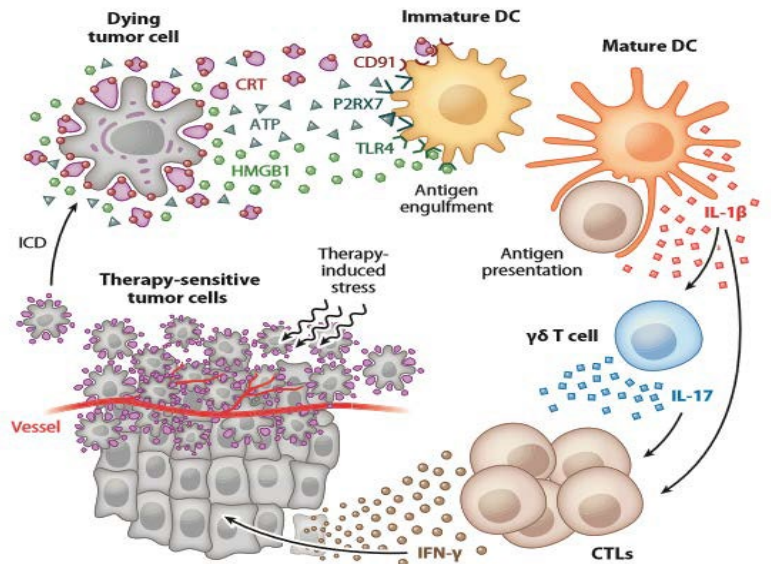
FIGURA 2: Ciclo inmunidad-cáncer.



Chen and Mellman. *Immunity*. 2013

1) Muerte inmunogénica: La inestabilidad genética inherente al cáncer le confiere la capacidad de generar una gran cantidad de neoantígenos. Cuando las células tumorales se destruyen, estos neoepítopos son liberados a la sangre y pueden ser reconocidos y procesados por células presentadoras de antígenos (APC -antigen presenting cells-, células dendríticas). Para que la muerte tumoral libere neoantígenos al torrente y atraiga a las APC, debe de cumplir una serie de requisitos que hacen que sea una muerte inmunogénica. Para ello el mecanismo que destruye a la célula tiene que inducir importantes señales de peligro (como el caso de liberación de fragmentos de ADN-double strand inducido por la radioterapia). Estas señales de peligro hacen que la célula active unos patrones asociados a daño celular (DAMPs por sus siglas en inglés -Damage Associated Molecular Patterns) y se liberen grandes cantidades de ATP, calreticulina, HMGB1, HSP, proteínas, etc. Estas moléculas activan vías de señalización que modifican el microambiente tumoral de inmunosupresor a inmunoestimulador, como la vía cGAS/STING que libera grandes cantidades de INF1, promoviendo la activación y atracción de céls dendríticas y Linfocitos T (Linf T) (figura 3).

FIGURA 3: Muerte inmunogénica.

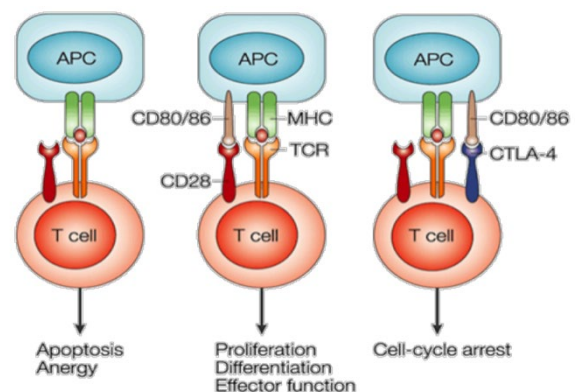


Kroemer et al. Annu. Rev. Immunol. 2013. 31:51-72

2) Procesamiento antigénico: los neoantígenos son fagocitados por las APC que han sido atraídas al entorno tumoral. En su interior el antígeno es procesado y dividido en péptidos. Dichos péptidos se asocian a un complejo mayor de histocompatibilidad (1 o 2) y se expresan en la membrana, desde donde serán presentados al linfocito CD8 o CD4 en la siguiente fase.

3) Priming y activación del linfocito T: Las APC viajan desde el nicho tumoral hasta donde se encuentra el linfocito T naïve y producen una primera sinapsis con su receptor (TCR: T Cell Receptor).

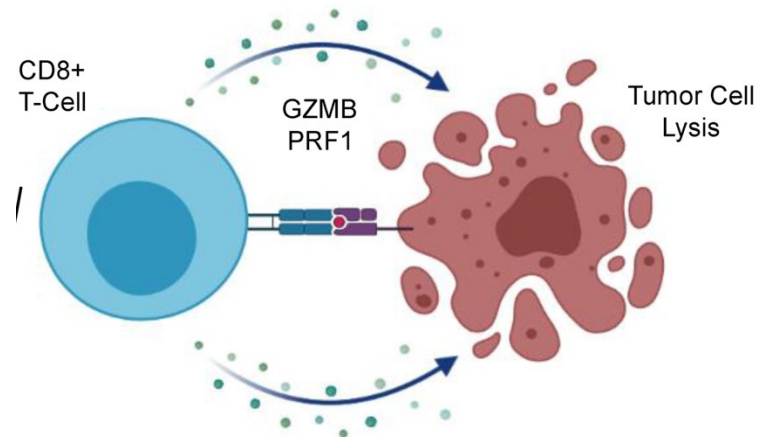
FIGURA 4: Priming del linfocito T



Esa primera señal favorece la expresión de un segundo ligando en la membrana de la APC, el CD80/86, que se une al receptor CD28 del Linf T. Este receptor es un coestimulador que activa las cascadas de proliferación, diferenciación y función efectora del linfocito. Si el receptor se une al ligando CTLA4 en lugar de al CD28, lo que se producirá será un efecto supresor que inducirá la entrada en arresto del ciclo celular del linfocito (figura 4).

Alegre, Nature Reviews Immunology 1, 220-228, 2001

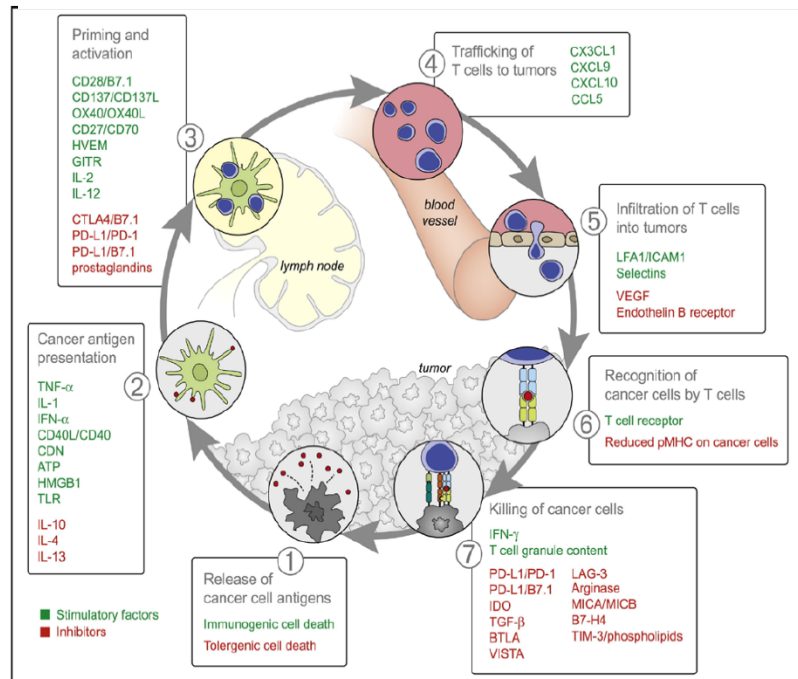
- 4) Tráfico celular: Los linfocitos activados tienen que desplazarse por el torrente sanguíneo soportando grandes presiones intersticiales.
- 5) Infiltrado linfocitario hacia el tumor: Cuando llegan al tumor, los linfocitos tienen que atravesar el endotelio vascular. En una situación normal de inflamación, la expresión de TNF facilita que el endotelio exprese receptores de membrana (VCAM, ICAM-1) con los que se une el linfocito, favoreciendo la adhesión, arresto y migración transendotelial. En el cáncer, la elevada presión intersticial y permeabilidad heterogénea de la neovascularización, junto a la expresión reducida de moléculas de adhesión en las células endoteliales limita la penetración del linfocito al tumor.
- 6) Reconocimiento de la célula tumoral por parte del linfocito efector gracias a los antígenos tumorales que le fueron presentados al linfocito previamente.
- 7) Lisis de la célula tumoral: Sinapsis inmunológica citotóxica, liberando gran cantidad de perforinas y granzimas que atacan al tumor activando entre otras, la cascada de las caspasas (figura 5).



El fenómeno de escape tumoral o inmunoeedición permite al tumor burlar el ciclo inmunidad-cáncer, volviéndose “invisible” para el SI.

Por tanto, en cada una de las fases del ciclo inmunidad-cáncer existen diferentes señales coestimuladoras y correpresoras que pueden favorecer o dificultar el normal desarrollo de este (figura 6).

FIGURA 6: Coestimuladores y correpresores en el ciclo inmunidad-cáncer

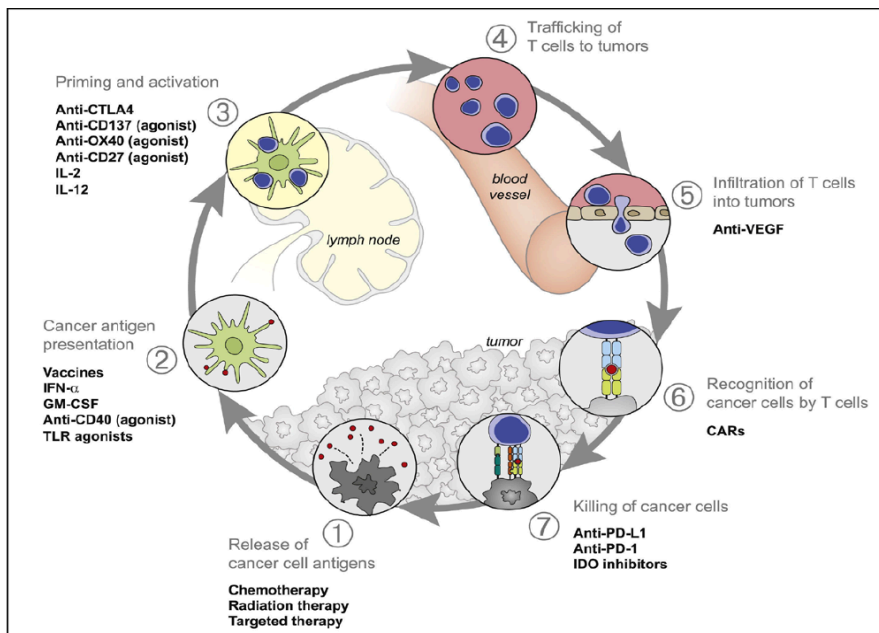


Chen and Mellman. *Immunity*. 2013

La inmunoterapia y todas las demás terapias de potenciación inmunogénica van encaminadas a revertir este fenómeno de inmunoeedición y permitir que el SI del huésped vuelva a reconocer y atacar al tumor.

La radioterapia es una potencial arma terapéutica de resensibilización inmune que puede actuar sobre todo en la primera fase de liberación de neoantígenos a través de la inducción de muerte inmunogénica (figura 7).

FIGURA 7: Potenciadores de cada fase del ciclo inmunidad-cáncer.



Chen and Mellman. *Immunity*. 2013

LA RADIOTERAPIA COMO POTENCIADOR INMUNOGÉNICO.

DAÑO CELULAR INDUCIDO POR RADIACIONES IONIZANTES (7)

Las radiaciones ionizantes inducen daño celular al tumor de dos maneras distintas:

- . Daño directo de los fotones sobre el ADN, que produce roturas de doble hebra del ADN (dsb, double strand breaks).
- . Daño indirecto. La radiación interacciona con el agua celular y genera radicales libres del oxígeno que dañarán indirectamente el ADN de las células cercanas.

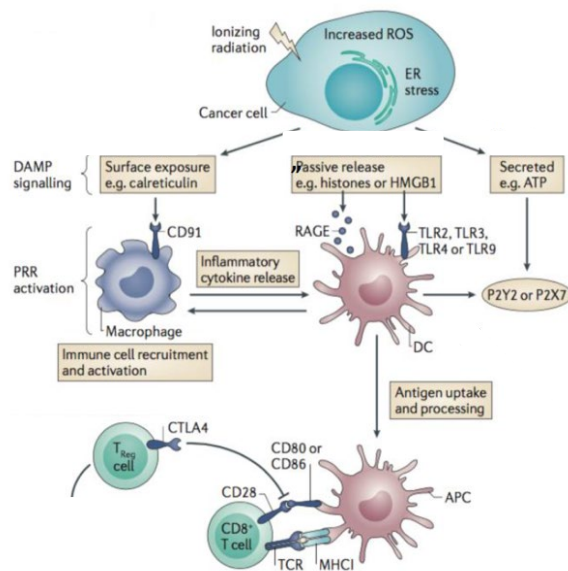
El daño celular induce en la célula un estrés oxidativo. En función del estrés que induzcamos, pueden ocurrir 2 escenarios:

- Si el daño es moderado, la célula activará mecanismos de reparación celular: el NHEJ (non homologous end joining) y el HR (homologous recombination) que buscan reestablecer la integridad del ADN.
- Si el daño inducido es excesivo, el estrés celular será demasiado intenso y no habrá posibilidad de reparación. Se activará entonces una vía de muerte celular que liberará múltiples neoantígenos al torrente sanguíneo. La liberación de neoantígenos tumorales a la sangre es el primer paso para el desarrollo de la inmunidad.

MUERTE INMUNOGÉNICA INDUCIDA POR RADIOTERAPIA(5,7–13):

Las roturas de doble cadena que se producen en el ADN por daño radioinducido generan fragmentos pequeños de ADN conocidos como ADN-ds (double strand) que se liberan al citosol. Este aumento intracelular de la concentración de DNA-ds supone una de las mayores señales de peligro que es capaz de reconocer la célula, activando como consecuencia ciertos patrones asociados a daño celular (DAMPs) que desencadenan cascadas inductoras de muerte inmunogénica. Mientras más intensa sea la señalización DAMP, más probabilidad de generar una muerte inmunogénica.

FIGURA 8: Señales DAMPs en muerte inmunogénica



Modified from Holly E. Baker, Nat review july 2015

Los DAMPs pueden ser subdivididos en 3 tipos de señales (figura 8):

- Señales CÓMEME: Moléculas que se sobreexpresan en la membrana celular, tipo calreticulina.
- Señales PELIGRO: Consiste en la liberación pasiva de sustancias como HMGB1 y proteínas como HSP (Heat Shock Proteins).
- Señales ENCUÉNTRAME: Secreción activa de ATP al medio intercelular.

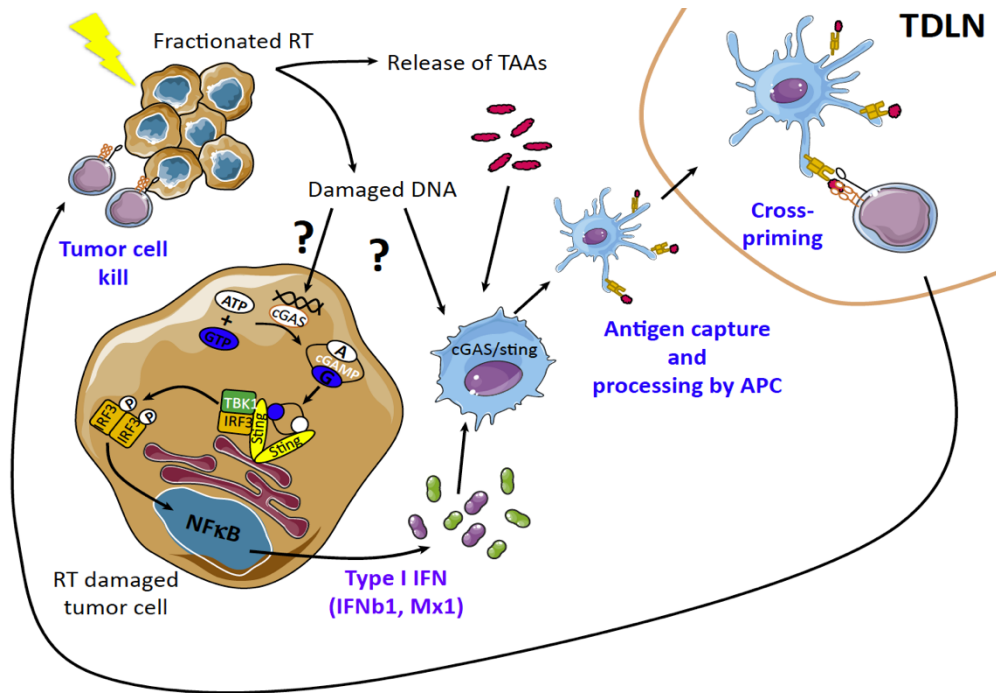
Estas moléculas activan vías de señalización que modifican el microambiente tumoral de inmunosupresor a inmunoestimulador, como la vía cGAS/STING que libera grandes cantidades de interferón 1 (INF1), promoviendo la activación y atracción de células dendríticas y Linf T.

La vía cGAS/STING detecta ADN tumoral y desencadena una respuesta inflamatoria de la siguiente forma:

Los fragmentos de ADN-ds activan a la sintetasa GMP-AMPc, estimulando a los genes productores de interferón (STING). La consecuente producción de IFN1 promueve el reclutamiento y activación de CDs, y se inicia el ciclo de la inmunidad tumoral en el que las CDs migrarán a los ganglios linfáticos a realizar el priming de los linfocitos.

Por tanto, la radioterapia es una buena herramienta para generar neoantígenos y potenciar el efecto de la inmunoterapia (figura 9).

FIGURA 9: Muerte inmunogénica mediada por radioterapia.



Rodríguez-Ruiz & Vanpouille-Box, Trends Immunol. 2018

EL EFECTO ABSCOPAL(3,10,11,13,14)

Uno de los beneficios que se han demostrado de la combinación de ambas terapias es el aumento de casos de **efecto abscopal**.

El término abscopal viene del latín ab (fuera de) y scopus (foco), y hace referencia a los efectos terapéuticos de la radiación en lesiones tumorales que no han sido radiadas. Se basa precisamente en la activación del sistema inmune que produce la radiación y que redirige a los linfocitos T hacia el tumor radiado y el resto de metástasis distantes, aunque no hayan sido radiadas.

Entre 1969 y 2014 solo había en el mundo 46 efectos abscopales descritos con uso de RT exclusiva. Con la combinación RT-IT, el efecto abscopal ha pasado de ser un fenómeno anecdótico, a convertirse en un subrogado de eficacia en ensayos clínicos que combinan RT-IT.

La radioterapia per se había conseguido tan pocos efectos abscopales porque, en monoterapia, es generalmente incapaz de producir el estímulo necesario para revertir la tolerancia inmune de un paciente contra el tumor:

- La experiencia previa en uso de vacunas tumorales ha puesto de manifiesto la existencia de numerosas barreras que contrarrestan el efecto inmune de la muerte inmunogénica.
- Se sabe también que los tumores producen una gran cantidad de neoantígenos, pero los más inmunogénicos habitualmente ya se han perdido en la fase inicial de escape tumoral, cuando las células tumorales aprenden a interiorizarlos o eliminarlos para pasar desapercibidas ante el sistema inmune del huésped.
- La radioterapia promueve ciertos mecanismos inmunosupresores, como la activación de TGF- β .

- Los linfocitos T reguladores son más radioresistentes que otros linfocitos T, por lo que proporcionalmente se encuentran aumentados en el TME tras la radiación.

Combinaciones para potenciar el efecto inmune de la radioterapia

Para optimizar el efecto inmune de la radioterapia se han probado múltiples combinaciones farmacológicas:

- Citoquinas: RT+AntiTGFβ: La activación del TGFβ ocurre en los tumores irradiados a través de las especies reactivas de oxígeno, que producen un cambio conformacional en su forma latente. El TGFβ promueve la reparación celular, contribuyendo a la radioresistencia. También tiene efectos inmunosupresores que limitan la actividad inmune inducida por la radiación. La neutralización del TGFβ producido durante la radioterapia es fundamental para la inducción del efecto abscopal. Distintos estudios preclínicos de combinación RT-fresolimumab han demostrado beneficio, aunque hasta la fecha los resultados conseguidos en los ensayos clínicos han sido modestos.

- Immune Checkpoints Inhibitors (ICI) +RT: Son combinaciones con antiCTLA4, antiPD1/PD-L1, 41BB, etc. Se sabe que la radiación puede desencadenar la sobreexpresión de la vía PD1/PD-L1, por lo que parece que las combinaciones más efectivas son las de RT con esta vía. Existen ya múltiples ensayos clínicos prometedores. Actualmente disponemos de varios fase 3 de combinaciones SBRT + anti-PD1 que se encuentran en fase de reclutamiento, como el estudio PACIFIC-4, que compara durvalumab frente a placebo junto con SBRT pulmonar en 3, 4, 5 u 8 fracciones. Otras combinaciones que se están estudiando son pembrolizumab + SBRT en cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPNCP, Keynote-867) y en Ca de cels de Merkel. Nivolumab cuenta también con múltiples estudios en marcha, como el estudio ENSIGN, que combina vectores génicos con SBRT y nivolumab en CPCNP y melanoma uveal metastásico. Además, la inmunoterapia con anti-PD1/PD-L1 ya está siendo investigada en fases más precoces de la enfermedad. En CPCNP Estadio III irresecable tenemos distintos estudios: RQT + pembrolizumab (Keynote-799), RQT + ipilimumab/nivolumab (Checkmate 73-L), RQT + nivolumab (NICOLAS) etc.

También disponemos de varios estudios preclínicos y clínicos con combinaciones de SBRT + ipilimumab. La combinación de RT y antiPD1/PD-L1 puede upregular la expresión de CTLA-4, por lo que las terapias en combinación también se están explorando. La publicación de los resultados de estos estudios muy probablemente cambiará la práctica clínica habitual en un corto periodo de tiempo.

- Otros: checkpoint inmunes como TIM-3 (T-cell Immunoglobulin mucin-3) o TIGIT pueden inhibirse para aumentar la eficacia de la radioinmunoterapia con PD1. También se ha demostrado en modelos preclínicos que depleccionar las células inmunosupresoras (principalmente linfocitos T reguladores y macrófagos M2) puede erradicar el tumor en modelos murinos. También se han probado otras combinaciones como RT+factores de crecimiento (GM-CSF) para atraer APCs, viroterapia, etc o RT+ agonistas del receptor del linfocito T-TLR (imiquimob).

DOSIS ÓPTIMAS DE RADIACIÓN (8,15,16)

Otro aspecto a tener en cuenta es la dosis de radiación administrada. Actualmente se usan fraccionamientos conocidos como “dosis inmunoestimuladoras”, que tienen un fundamento basado en la investigación básica:

La optimización de dosis fue una estrategia inicialmente explorada por Dewan en un estudio que comparaba 3 regímenes de RT distintos en combinación con un inhibidor de CTLA4, buscando inducir efectos abscopales en modelos murinos de cáncer de mama y colorrectal. Los dos regímenes de hipofraccionamiento de 8 y 6Gy fueron efectivos mientras que el de fracción única de 20Gy no lo fue.

Éste y otros estudios posteriores parecen indicar que hay un límite en cuanto a la dosis por fracción necesaria para inducir una respuesta inmune óptima, y que ese límite está relacionado con la cantidad de IFN que se produce mediante la vía cGAS/STING de las células irradiadas. Esta vía está externamente regulada por una enzima exonucleasa TREX1, que degrada los fragmentos de dsDNA para evitar enfermedades autoinmunes inducidas por un aumento desproporcionado de IFN. Esta enzima habitualmente se expresa en concentraciones muy bajas cuando el citoplasma celular está limpio de restos nucleares. Tras la irradiación, si se eliminan al citoplasma muchos fragmentos de ADN, TREX se activa y elimina los fragmentos de dsDNA, suprimiendo con ello el efecto inmunoestimulador de la radioterapia.

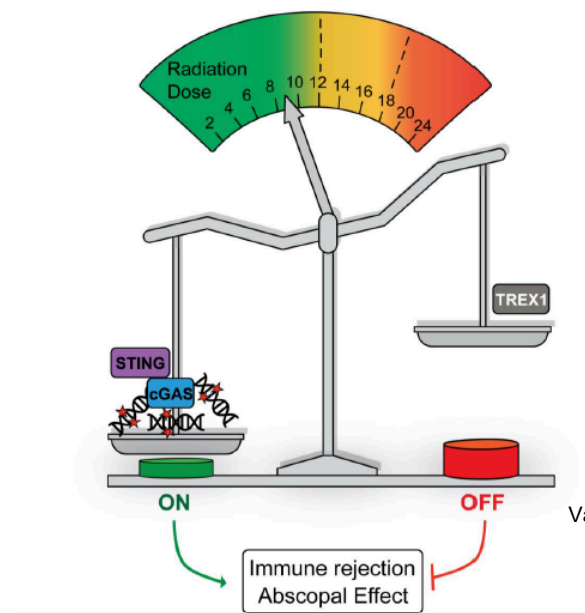
Los estudios preclínicos parecen demostrar que las dosis óptimas de radiación varían entre los 8 y los 12 Gy por fracción (el límite para la activación de TREX lo marca la dosis por fracción, no la dosis total. Por tanto, la SBRT parece la modalidad óptima de RT para inducir respuestas inmunes.

Además, los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos NK necesitan que los vasos se encuentren permeables para migrar desde los ganglios linfáticos hasta el microambiente tumoral. Habitualmente los tumores tienen una vascularización deficiente por la neoangiogénesis y esos vasos son altamente resistentes a la radiación. Las células endoteliales son capaces de resistir a fraccionamientos convencionales de radioterapia (hasta 2Gy/fracción) sin sufrir grandes daños. Conforme aumenta la dosis de radiación, los daños a las estructuras vasculares se hacen más evidentes. El límite máximo de dosis por fracción que toleran los vasos sin perder su permeabilidad es de 8-12Gy. Dosis por fracción mayores puede reducir el número de estructuras vasculares, inducir hipoxia y dificultar el acceso del SI al microambiente tumoral.

Otro beneficio de estos esquemas es que tienen menor efecto promotor de células asociadas al tumor como macrófagos M2, linfocitos T reguladores y células supresoras derivadas de progenitores mieloides (MDSCs).

Actualmente, por todo lo expuesto, los esquemas de radioterapia para potenciación inmunogénica más ampliamente aceptados son 24 Gy repartidos en 3 fracciones de 8Gy o 30 Gy en 5 fracciones de 6 Gy, aunque se están probando nuevos esquemas de inmunomodulación(10,14).

FIGURA 10: Dosis óptima de radioterapia por fracción



TIMING EN LA COMBINACIÓN RADIOTERAPIA-INMUNOTERAPIA (14):

Cuando hablamos de las combinaciones de radioterapia e inmunoterapia, debemos tener en cuenta que los mecanismos de acción de ambas terapias son distintos, y sus tiempos de acción también. Por tanto, para inducir y promover respuestas sinérgicas entre las dos terapias debemos valorar si el mejor momento para administrar la IT es antes o después de la SBRT.

Los Linfocitos Treg o las células tumorales pueden upregular la expresión de PD-1 para inducir inmunosupresión y extenuar a los Linf T Citotóxicos.

Esta sobreexpresión de PD-1 comienza unas horas después de inducir el daño celular por radiación, pero se han descrito picos de aumento de PD1 hasta 4-6 días después de la radioterapia. Posteriormente, el nivel de expresión de PD-1 decrece gradualmente. Esta cinética de PD-1 nos indica que la administración que la IT con anti-PD1/PD-L1 debería iniciarse junto con la SBRT, y continuar administrándose durante unos días después de haber finalizado la radioterapia.

Sin embargo, los anti-CTLA-4 han demostrado beneficio administrados tanto antes como después de la SBRT. Al actuar en un punto de control tumoral diferente, los anti-CTLA-4 pueden inhibir a los Linf Tregs antes de administrar la radioterapia, lo que aumentaría la inmunogenicidad de esta. También desempeñan un papel después de la SBRT evitando que los linfocitos T CD8 queden exhaustos. Un ensayo clínico en el que se combinó ipilimumab con radioterapia en pacientes con melanoma metastásico concluyó que la administración de la molécula antes de la radioterapia era más efectiva y mejoraba la supervivencia.

En cuanto a la combinación de terapia anti-PD1/PD-L1 + anti-CTLA-4 + radioterapia, la secuenciación aún no está clara y puede variar en función del tumor,

por lo que es necesario tener en cuenta marcadores tumorales genéticos para seleccionar el mejor timing.

TOXICIDAD DE LA RT-IT Y SU MANEJO (11,12,17–19):

Por lo general las toxicidades derivadas de los tratamientos con inhibidores del checkpoint vienen dadas por la hiperestimulación del sistema inmune, que puede llegar a reconocer antígenos propios como ajenos, atacándolos. Habitualmente son efectos leves o moderados que se controlan fácilmente con tratamiento de soporte.

Los efectos secundarios más comunes son: fatiga, erupción cutánea, colitis, reacciones relacionadas con infusiones, diarrea, astenia, artralgias, estreñimiento, disminución del apetito, tos, disnea, dolor de cabeza, insomnio, náuseas, dolor, edema periférico, neumonitis, prurito, pirexia, vómitos y pérdida de peso.

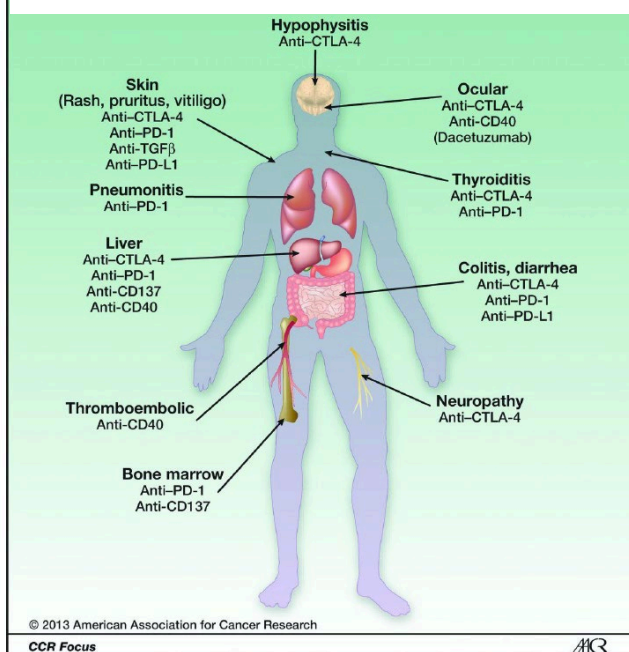
Las toxicidades inmunomediadas en la IT también se denominan irAEs (Immune-related Adverse Events). Es muy importante educar a los pacientes para su detección y monitorizar las toxicidades en todas las visitas.

- Generalmente las toxicidades G1-2 pueden tener un manejo sintomático.
- Cuando estamos ante una toxicidad G3-4, o una toxicidad G2 persistente debemos introducir corticoides (G2: dosis intermedias de 0,5-1 mg/kg prednisona; G3-4: dosis altas de 1-2 mg/kg). Los corticoides hay que retirarlos paulatinamente, al menos en 28 días para evitar el efecto rebote de la toxicidad.
- Si una toxicidad alcanza el G3-4 se debe suspender el tratamiento IT salvo que la toxicidad haya sido cutánea, endocrina o hepática (elevación transaminasas) y se haya recuperado hasta G1.

En cuanto a la combinación de RT-IT, las toxicidades siguen evaluándose en los diferentes ensayos clínicos, pero ya comenzamos a tener datos al respecto.

Un estudio multicéntrico retrospectivo publicado en 2018 analizó 46 pacientes que recibieron SBRT en lesiones metastásicas de manera concurrente a la administración de nivolumab. No hubo diferencias de toxicidad significativas en la combinación de tratamientos.

FIGURA 11: Toxicidades inmunomediadas



Melero I et al. Clin Cancer Res 2013;19:997-1008

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonini S. Immunology IV: Clinical Applications in Health and Disease by Joseph A. Bellanti. World Allergy Organization Journal 2012 5:8. 2012 Aug 15;5(8):94–94. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1097/WOX.0b013e3182641db0>
2. Murphy K, Travers P, Walport M. Janeway's Immunobiology, 7th Edition by Kenneth Murphy, Paul Travers, and Mark Walport. Biochemistry and Molecular Biology Education. 2009 Mar 1;37(2):134–134. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bmb.20272>
3. Principe DR, Timbers KE, Atia LG, Koch RM, Rana A. TGFβ Signaling in the Pancreatic Tumor Microenvironment. Cancers 2021, Vol 13, Page 5086. 2021 Oct 11;13(20):5086. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/20/5086/htm>
4. Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. Nature Reviews Immunology 2001 1:3. 2001;1(3):220–8. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/nri35105024>
5. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. Annu Rev Immunol. 2013 Mar;31:51–72. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23157435/>
6. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013 Jul 25;39(1):1–10. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890059/>
7. Sato H, Demaria S, Ohno T. The role of radiotherapy in the age of immunotherapy. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2021 Apr 1;51(4):513. [accessed 28 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/338012351/>
8. Rodríguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I, Formenti SC, Demaria S. Immunological Mechanisms Responsible for Radiation-Induced Abscopal Effect. Trends in Immunology. 2018 Aug 1;39(8):644–55. [accessed 29 May 2022] Available from: <http://www.cell.com/article/S1471490618301091/fulltext>
9. Barker HE, Paget JTE, Khan AA, Harrington KJ. The Tumour Microenvironment after Radiotherapy: Mechanisms of Resistance and Recurrence. Nat Rev Cancer. 2015 Jul 26;15(7):409. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2584896389/>
10. Formenti SC, Demaria S. Combining Radiotherapy and Cancer Immunotherapy: A Paradigm Shift. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2013 Feb 20;105(4):256. [accessed 28 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23576324/>
11. Bang A, Schoenfeld JD. Immunotherapy and radiotherapy for metastatic cancers. Annals of Palliative Medicine. 2019 Jul 1;8(3):312–25. doi: 10.21037/APM.2018.07.10
12. Ko EC, Raben D, Formenti SC. The integration of radiotherapy with immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer. Clinical Cancer Research. 2018 Dec 1;24(23):5792–806. [accessed 28 May 2022] Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/24/23/5792/81068/The-Integration-of-Radiotherapy-with-Immunotherapy>
13. Mondini M, Levy A, Meziani L, Milliat F, Deutsch E. Radiotherapy-immunotherapy combinations – perspectives and challenges. Molecular Oncology. 2020 Jul 1;14(7):1529. [accessed 28 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3322212/>
14. Ashrafizadeh M, Farhood B, Elejo Musa A, Taeb S, Rezaeyan A, Najafi M. Abscopal effect in radioimmunotherapy. Int Immunopharmacol. 2020 Aug 1;85. [accessed 28 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521494/>
15. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. Nature Communications 2017 8:1. 2017 Jun 9;8(1):1–15. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms15618>
16. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. Clinical Cancer Research. 2009 Sep 1;15(17):5379–88. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/15/17/5379/73956/Fractionated-but-Not-Single-Dose-Radiotherapy>
17. Amin NP, Zainib M, Parker SM, Agarwal M, Mattes MD. Multi-institutional report on toxicities of concurrent nivolumab and radiation therapy. Advances in Radiation Oncology. 2018 Jul 1;3(3):399–404. doi: 10.1016/J.ADRO.2018.04.015
18. Naidoo J, Vansteenkiste JF, Faivre-Finn C, Özgüroğlu M, Murakami S, Hui R, et al. Characterizing immune-mediated adverse events with durvalumab in patients with unresectable stage III NSCLC: A post-hoc analysis of the PACIFIC trial. Lung Cancer. 2022 Apr 1;166:84–93. doi: 10.1016/J.LUNGCAN.2022.02.003
19. Melero I, Grimaldi AM, Perez-Gracia JL, Ascierto PA. Clinical development of immunostimulatory monoclonal antibodies and opportunities for combination. Clin Cancer Res. 2013 Mar 1;19(5):997–1008. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460531/>

INTERNET Y RADIOTERAPIA

Angel Montero Luis

HM Hospitales, Madrid

La historia de la civilización ha venido marcada por una constante evolución. Desde que el mono bajara del árbol para hacerse bípedo y comenzar a desarrollar las circunvoluciones de su encéfalo, los avances han sido ya imparables. Y, sin duda alguna, los mayores avances han sido fruto de revoluciones, más o menos complicadas, pero revoluciones que han cambiado nuestra forma de relacionarnos con nosotros y nuestro ambiente.

La primera Revolución Industrial, hija de la invención de la máquina de vapor y los telares mecánicos a finales del siglo XVIII, cambió por completo la forma en que entendíamos hasta entonces la sociedad, el trabajo y los medios de producción. La segunda Revolución Industrial, a finales del siglo XIX, nos trajo la electricidad, el teléfono, la telegrafía sin hilos y otros tantos inventos y descubrimientos que establecieron un nuevo statu quo. ¡Pero el afán inventor de la humanidad no quedó ahí! A mediados del pasado siglo XX, la automatización de los procesos de producción, con el advenimiento de la robótica, la producción en cadena o la nanotecnología cambiaron por completo, una vez más, la sociedad tal como se conocía hasta entonces. Y ahora, en pleno siglo XXI ya, la cuarta Revolución Industrial nos envuelve. El desarrollo primigenio de la informática y los procesadores de datos, pasando por la creación de la red global internet, ha dado paso cambios cada vez más profundos y rápidos hasta llegar a la Inteligencia Artificial, que es ya una realidad en la que vivimos.

La Inteligencia Artificial (AI), entendida como todo el conjunto de procesos que promueven una interacción hombre-máquina antes nunca vista, y que permite alcanzar unos niveles de interconexión nunca antes conocidos por la humanidad está cambiando absolutamente todos los aspectos de la vida. Y la Medicina no es una excepción. Como tampoco lo es la Oncología Radioterápica.

Esta cuarta revolución industrial motivada por el desarrollo imparable de la inteligencia artificial ofrece un considerable número de utilidades y nuevas perspectivas para la Oncología Radioterápica que pueden resumirse en:

1. **Formación médica continuada:** la disponibilidad de información sobre cualquier aspecto de la práctica clínica e investigacional y la facilidad de acceso casi inmediato a los últimos avances permiten que la labor de estudio diario y puesta al día sea más sencilla, rápida y completa. Herramientas y utilidades como buscadores de información, blogs y plataformas específicas para oncología, cursos y seminarios on-line, etc., son fundamentales para la labor diaria del oncólogo radioterápico
2. **Marca personal:** la creación de una marca personal propia, porque tan importante es lo que sabemos cómo lo que otros conocen de nosotros y como nos presentamos, es un aspecto clave y decisivo para el oncólogo radioterápico. Las redes sociales permiten una interrelación fluida y armoniosa tanto entre profesionales como en la relación médico-paciente. Pero es necesario conocerlas y ser capaz de navegar, sin naufragar, entre ellas.
3. **Aplicaciones móviles (Apps):** la generalización en el uso de dispositivos móviles y su enorme difusión ha hecho posible que, actualmente, los teléfonos móviles se hayan convertido en un elemento imprescindible para la vida diaria. Documentos de identificación, medios de pago, gestores de entradas y billetes, son herramientas hoy en día imprescindibles. Del mismo modo, existe ya una amplísima variedad de aplicaciones médicas, para oncología y para radioterapia (calculadoras, atlas, etc.) que resultan de enorme ayuda en la práctica diaria.
4. **Real world evidence:** la IA ha traído consigo la posibilidad de analizar, de manera rápida, sencilla y completa ingentes cantidades de datos y de poder extraer de ellos importantes conclusiones que, incluso, pueden cambiar prácticas clínicas obsoletas. La oncología radioterápica por mor de sus características es, probablemente, una de las especialidades médicas que mayor cantidad de datos genera y acumula. Ahora podemos ya analizar y extraer conclusiones de todos esos datos.
5. **Machine learning y Deep learning:** la evolución hacia generar una suerte de autoaprendizaje de las herramientas de IA, en una especialidad tan relacionada con la tecnología como es la oncología radioterápica, permite ya automatizar gran parte del proceso de la radioterapia, con la consiguiente ganancia de tiempo y ahorro económico, y facilitando que el tiempo de los profesionales se dedique a realmente prioritario: el paciente.

6. **e-Pacientes:** finalmente, no sólo son aplicables los avances en IA al ámbito profesional, sino que también los pacientes hacen uso, cada vez con mayor frecuencia, de estas herramientas, facilitando el empoderamiento y conocimiento de la enfermedad y de los tratamientos y ayudando a una mejor interacción médico-paciente.

En definitiva, los cambios originados por la IA, la cuarta Revolución Industrial, son imparables. Porque, como bien dice A. Di Ieva (Lancet 2019): *“...las máquinas no reemplazarán a los médicos, pero muy pronto serán los médicos que dominen la inteligencia artificial quienes reemplazarán a los que no.”*

CASOS CLÍNICOS

CÀNCER DE MAMA

CASO 1. Paciente de 58 años de edad con antecedentes personales de HTA en tratamiento. En programa de cribado se detecta una lesión nodular en unión de cuadrantes externos de mama izquierda de 10 mm. Se realiza ecografía mamaria donde se evidencia un nódulo de 11 mm en mama izquierda. La BAG demostró la existencia de un carcinoma infiltrante no especial, GII, receptores estrogénicos del 100%, receptores de progesterona del 100%, Her 2 negativo, KI 67 del 10%. Se comenta en la Unidad Funcional de mama.

CASO 2. Paciente de 55 años de edad sin comorbilidades de interés en cribado de rutina se evidencia imagen nodular sospechosa en mamografía de 22mm de diámetro, localizada en cuadrante inferior externo de mama derecha. Por ecografía se confirma dicha lesión y se procede a realizar BAG que fue positiva para CDI. En su centro le proponen realizar tumorectomía + BSGC, pero la paciente rechaza esta opción debido a que prefiere realizarse mastectomía porque ha leído que es más efectivo quitar toda la glándula mamaria y aparte ha visto que algunas personas famosas han hecho este procedimiento en lugar de la tumorectomía. Acude a nuestra consulta a segunda opinión.

CASO 3. Paciente de 40 años sin antecedentes de interés, antecedentes de neoplasia de mama izquierda en 2017, AP compatible con CDI en unión de cuadrantes internos cT2N0, RH positivos, Her2 negativo, realizo quimioterapia neoadyuvante con AC 4 ciclos + docetaxel y posteriormente se realizó tumorectomía izquierda con BSGC que demostró respuesta completa. Se realizó radioterapia sobre volumen mamario 50Gy (2Gy/día) y tamoxifeno por 5 años. Libre de enfermedad hasta junio de 2020 donde se descubre lesión sospechosa en cuadrante superior externo de mama derecha de 3cm (mama contralateral), se realiza BAG positiva para CDI no especial, grado II, RE 99%, RP 98%, her2 negativo, Ki65 15%, realiza Doxetacel + ciclofosfamida y posterior tumorectomía + radioterapia intraoperatoria que se realizó con aplicador esférico de 4cm con una dosis de 20Gy con fotones de 50 Kev. AP: CDI 25mm, grado II, componente in situ del 20%, ILV, márgenes libres, BSGC 2/2 ganglios afectados de micrometastásis (TTL 350 copias OSNA) RE 99%, RP 98%, Her2 negativo, Ki67 15%. Tras la cirugía se ha solicitado estudio genético y la paciente es portadora de BCRA 1.

CASO 4. Paciente de 45 años sin alergias conocidas ni antecedentes patológicos de interés consulta con su ginecólogo de zona por tumoración en mama derecha, se realiza mamografía donde se evidencia nódulo espiculado en cuadrante superior externo de 35mm mm en mama derecha y se realiza ecografía que evidencia un nódulo hipoecoico en misma localización de 32mm se realiza BAG positiva para carcinoma infiltrante no especial, receptores hormonales negativos, Her2 amplificado 3+, Ki67 40%, en ecografía axilar se evidencian dos nódulos sospechosos que se puncionan y dan positivos para células malignas. Se realiza TSP con AC 4 ciclos + taxol semanal por 12 semanas y + Trastuzumab, la paciente presenta remisión completa, se realiza tumorectomía + BSGC con resultado de remisión completa, se presenta en comité de tumores para valorar adyuvancia.

TUMORES GINECOLÓGICOS

CASO 1. NEOPLASIA DE ENDOMETRIO. Mujer de 71 años

Antecedentes personales:

- Alergia a AAS y tetraciclinas.
- Hábitos tóxicos: nunca fumadora, enol ocasional.

Antecedentes patológicos:

- FRCV: HTA, DLP. No DM
- No cardioneumopatías conocidas.
- Vertigo periérico paroxístico benigno con crisis mensuales.

- Antecedentes quirúrgicos:

- Cataratas, polipectomía, hallux valgus

Antecedentes gineco-obstétricos (AGO):

- TPAL 2-0-4-2.
- Menarquia: desconoce
- Menopausia: 50 años
- Controles ginecológicos anuales en centro privado hasta los 64 años.
- DIU durante 10 años. ACO durante 1 año.

Antecedentes oncológicos familiares: madre neoplasia de mama a los 50 años. Padre neoplasia de colon metastásico a los 90 años.

Medicación habitual: Simvastatina 20 mg/día; Tryptizol 10 mg/24h; Omeprazol 20 mg/24h; Paracetamol 1g/8h sp. Lecanidipino 20 mg 1/24h.

Historia oncológica

Primer síntoma: Metrorragias postmenopáusicas

Proceso diagnóstico:

- Ecografía transvaginal: útero de 60*40mm. Endometrio de 9mm. IEM perdida (parece infiltrar>50%). No se observan engrosamientos anexiales.
- Biopsia de endometrio: Carcinoma endometrioide, G1. Pérdida expresión MSH6.
- Resonancia magnética: útero de 8.4 (Long) * 3 (AP) *7 (transversal) cm, con lesión de 2 cm que infiltra >50% de la pared posterior. Ovarios atróficos. No evidencia de adenopatías sospechosas.
- TC TA: no evidencia de enfermedad a distancia.

Pregunta1. ¿Cuál sería el estadiaje clínico en esta paciente?

Primer tratamiento:

- Cirugía mediante histerectomía total + doble anexectomía + BSGC

Pregunta 2. Ante estos resultados ¿Es necesario realizar una linfadenectomía?

Resultado AP:

A) Útero y anexos:

- Carcinoma endometrioide de endometrio
- Grado histológico 1
- Dimensiones 2.5*3 cm
- Profundidad de invasión: >50%
- Invasión vascular: Sí, extensa.
- Margen de resección: Libre
- Ovarios y trompas: Hiperplasia de células de Leydig.
- Otras lesiones: Leiomioma uterino

B) Ganglio centinela pélvico derecho

- Ganglios aislados: 1
- Ganglios metastásicos: 1. Medida: 2.5 mm. Afectación extracapsular: No

C) Ganglio centinela pélvico izquierdo

- Ganglios aislados: 2
- Ganglios metastásicos: 0

Pregunta 3. En caso de que no se realice linfadenectomía paraaórticas, realizarías algún estudio adicional previo a la decisión de estrategia terapéutica? ¿Por qué?

Pregunta 4. ¿Cuál es el estadiaje definitivo de este caso?

Pregunta 5. ¿Tiene indicación de tratamiento adyuvante? En tal caso ¿Cuál propondrías?

A su valoración en consulta, la paciente se encuentra clínicamente bien, asintomática. Niega pérdidas vaginales, síntomas urinarios o dolor abdominal. El hábito deposicional es normal.

A la EF, se observa cicatriz en cúpula vaginal con buen aspecto, sin signos de dehiscencia. No se observan otras lesiones sospechosas.

Pregunta 6. ¿Qué volúmenes se tendrán que influir en la planificación de radioterapia externa?

Que planificación RTE haríais?

La paciente recibió tratamiento con QT con CBDCA concomitante.

Pregunta 7. En cuanto a la BQT secuencial. ¿Qué tratamiento consideres más apropiado?

Posteriormente, recibió tratamiento con braquiterapia secuencial mediante HDR, con una dosis única de 7 Gy mediante un cilindro vaginal compuesto por 3 anillas de 3 cm y dos anillas de 2 cm.

CASO 2. NEOPLASIA DE ENDOMETRIO. Mujer de 57 años

Antecedentes personales

- Sin alergias
- Fumadora de 1 paquete al día desde hace 3 años. 2-3 UBEs/día

Antecedentes médicos

- DLP en tratamiento dietético.
- Anemia ferropénica y déficit de B12, en tratamiento con suplementación.
- No cardioneumopatías

Antecedentes quirúrgicos: Niega

Antecedentes familiares oncológicos: Hermana neoplasia de mama a los 60 años

Historia oncológica:

Primer síntoma: metrorragia postmenopáusica de un año de evolución.

Exploración física GINE: IMC 22.7. Abdomen blando y depresible no doloroso. Vagina y cérvix atróficos. No sangrado en el momento actual. TV no palpación de masas.

Proceso diagnóstico:

- Ecografía transvaginal: Útero en RVF de 64x39x51mm (LxAPxT). LE con tumoración de 35mm que parece llegar a serosa en cara anterior. Ovarios normales. No líquido libre.
- Biopsia endometrial: CARCINOMA ENDOMETRIOIDE G3. p53: wild type (expresión irregular y débil en núcleos dispersos). Receptores de estrógenos: Positivos (70%). Receptores de progesterona: Positivos (60%). MLH-1: Pérdida de expresión nuclear. MSH-2: Expresión nuclear intacta. MSH-6: Expresión nuclear intacta. PMS-2: Pérdida de expresión nuclear.
- PET-TC: Masa hipermetabólica centrada en cuerpo uterino compatible con proceso neoformativo primario. No se aprecian signos de infiltración de estructuras anatómicas adyacentes. Pequeñas adenopatías discretamente captantes en cadena iliaca común izquierda, sospechosas de malignidad (8mm de eje corto, SUVmax 2,4). Se visualizan otras posibles adenopatías en bifurcación iliaca ipsilateral y cadena iliaca externa derecha (8mm). En retroperitoneo, se aprecia un ganglio interaortocavo de 4mm con sutil refuerzo metabólico, indeterminado en el momento actual; a valorar evolutivamente.

Primer tratamiento:

- Cirugía mediante histerectomía total + doble anexectomía + linfadenectomía ilio-obturatriz y resección de adenopatías interaorto-cava sospechosas.

- Peritoneo parietal y visceral sin evidencia de tumor. Superficie hepática, cúpulas diafragmáticas libres de enfermedad. Epiplón y sigma con material inflamatorio inespecífico que cubre toda la superficie. Se envía muestra para estudio intraoperatorio que informa de componente inflamatorio sin signos de malignidad.

*AP:

A) Útero y anexos:

- Carcinoma endometrioide
- Grado histológico 3
- 3,5 x 3,5 x 1 cm.
- Profundidad de invasión: 50% miometrial
- Invasión vascular: Sí, focal
- Márgenes de resección: libres.
- Ovarios y trompas libres.
- Otras lesiones: salpingitis crónica

B) Ganglios linfáticos pélvicos derechos:

- Aislados: 4
- Metastásicos: 0

C) Ganglios linfáticos pélvicos izquierdos:

- Aislados: 3
- Metastásicos: 0

D) Ganglios para-aórticos:

- Aislados: 1
- Metastásicos: 0

E) Biopsia peritoneal: sin evidencia de neoplasia.

F) Ganglios inter-ilíacos:

- Aislados: 2
- Metastásicos: 0

G) Peritoneo, biopsia: sin evidencia de neoplasia

Pregunta 1. ¿Cuál es el estadiaje definitivo en esta paciente?

Valoración en consulta oncología radioterápica:

Síntomas

Niega dolor. Niega sintomatología urinaria. Ritmo deposicional normal. No pérdidas vaginales.

EF

IK 90%. Abdomen: Normal, blando, depresible. No doloroso a la palpación. Sin masas ni megalias.

GIN: Genitales externos normales. Vagina larga y elástica con cicatriz en cúpula sin dehiscencias. No nodulaciones vaginales sospechosas. TR: tabique rectovaginal libre. No se palpa liquido en Douglas.

Pregunta 2. ¿Tiene indicación de tratamiento adyuvante? ¿Cuál?

Pregunta 3. ¿Cuál es el volumen a tratar?

Pregunta 4. ¿Cuál sería el fraccionamiento adecuado y cuál no en este caso?

CASO 3. NEOPLASIA DE CÉRVIX. Mujer de 43 años

Antecedentes personales

- Sin alergias
- No hábitos tóxicos

Antecedentes médicos:

- No FRCV
- No cardio-neumopatías conocidas.
- Síndrome de intestino irritable
- Síndrome ansioso depresivo.

Antecedentes quirúrgicos: Niega

Medicación habitual: Amitriptilina 25mg/d, Orfidal 1mg sp.

Antecedentes gineco-obstétricos

- Menarquia 14 años; TM 4/28.
- Paridad 3003. FUP: 7.8.18, eutócicos, lactancia no.
- Nunca ACO, ahora DIU, hace 1.5 meses (extraído ahora).
- FUR: no recuerda.

HISTORIA ONCOLÓGICA

Primer síntoma: Dolor pélvico y lumbar asociado a metrorragias de 1 año de evolución.

Exploración física: al tacto vaginal útero poco móvil con tumor cervical de aprox 6-7 cm de diámetro que es endofítico y parece afectar vagina superior y posiblemente cuerpo uterino inferior, así como ambos parametrios. Se objetiva al tacto rectal que puede alcanzar pared, sobre todo derecho.

Proceso diagnóstico:

- Anatomía patológica (biopsia): carcinoma escamoso G3
- Ecografía transvaginal: Útero en anteversión. Diámetros: longitudinal 9 mm; AP 52 mm; transversal 59 mm. Endometrio de 8 mm tipo proliferativo, imagen intracavitaria sugestiva de pólipo de 23 x 13 mm. Cérvix hipertrofico de vascularización muy abundante especialmente en labio anterior, imagen de 20 mm sugestiva de neoformación. Quiste seroso simple 43 mm. No líquido libre

- RM pelvis:
 - Voluminosa tumoración cervical de señal heterogénea de aproximadamente 56x30x51mm (TxAPxCC) compatible con orientación diagnóstica de neoplasia de cérvix. Dicha tumoración infiltra de manera amplia y circunferencial a endocervix y exocervix, con infiltración extraserosa tanto lateral bilateral afectando a ambos parametrios como anterior y posterior. Cranealmente sobrepasa e infiltra orificio cervical interno y caudalmente se extiende a fórnix y tercio superior vaginal. No existen signos de infiltración de tercio medio o inferior vaginal.
 - Imagen ganglionar de morfología alargada de 14x6mm en cadena ilíaca externa izquierda inespecífica por RM pero asimétrica respecto al lado contralateral y con marcada restricción en difusión, que no permite descartar infiltración.
- PET-TC:
 - Intenso hipermetabolismo (SUVmax 27.2) de la voluminosa tumoración, localmente infiltrativa de cérvix uterino, ya caracterizada mediante RM previa, y que se extiende caudalmente hasta el tercio superior de la vagina.
 - Ganglio de 14 x 5 mm levemente hipermetabólico (SUVmax 5.0), en la cadena ilíaca externa izquierda, que no permite descartar afectación infiltrativa.
 - Ganglios subcentimétricos en cadenas ilíacas externas, con mínima captación de 18F-FDG, inespecíficos. No se observan otras adenopatías hipermetabólicas en los demás territorios ganglionares pélvicos e infradiafragmáticos explorados.

Pregunta 1: Ante estos hallazgos ¿Cuál es el estadio de la paciente?

Pregunta 2. ¿que propuesta de tratamiento harías?

Pregunta 3. ¿Cuáles serían los volúmenes a tratar con RTE?

Tratamiento realizado:

QTRT radical concomitante

Dosis total: 45Gy a 1.8Gy/fx sobre pelvis mayor y 55 Gy a 2.2 Gy/fr sobre adenopatías sospechosas en 25 fracciones.

Pregunta 4. Para la braquiterapia secuencial ¿Que tipo de implante plantearíamos?

Volúmenes diana: GTV (azul), CTV-HR (rojo), CTV-IR (verde)

OARs: Vejiga (amarillo), Recto (marrón), Sigma (naranja), Intestino (Verde claro)

Pregunta 5. ¿Cuáles serán los objetivos de dosis a alcanzar?

Pregunta 6. ¿Que tasa de dosis es la más adecuada?

Límites en órganos de riesgo:

D2cc vejiga < 90Gy

D2cc recto <75 Gy

D2cc sigma <75 Gy

D2cc intestino < 75 Gy

ICRU recto-vagina < 75 Gy

Pregunta 7. ¿Qué es la braquiterapia adaptada y guiada por la imagen con RM en el cáncer de cérvix?

Se realizaron dos implantes, separados por 5 días.

Ambos presentaron idénticas características en cuanto a la aplicación:

- Sonda uterina de 6 cm con angulación de 15°
- 2 ovoides vaginales de 1.5 cm de diámetro
- 6 agujas tipo Oncentra 6F, 3 en cada ovoide, introducidas una longitud de 4 cm

CASO 4. NEOPLASIA DE VULVA. Mujer de 58 años

Antecedentes personales

- Sin alergias medicamentosas conocidas
- Exfumadora desde hace 20 años.

Antecedentes médicos:

- No FRCV
- No cardioneumopatías conocidas
- Hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo.
- Enfermedad celíaca.

Antecedentes gineco-obstétricos:

- TPAL 2-0-0-2
- Menarquia a los 13 años
- FUR hace 3 meses.
- No THS
- Realizaba controles ginecológicos por liquen

Antecedentes quirúrgicos:

Ligadura de trompas

HISTORIA ONCOLÓGICA

Primer síntoma: Aparición de lesión ulcerada de meses de evolución.

Exploración física: lesión ulcerada en labio menor derecho de 2-3 cm.

Proceso diagnóstico

- AP biopsia: carcinoma escamoso infiltrante, moderadamente diferenciado, p16 (+), p53 (+)
- Resonancia magnética:
 - Lesión sólida situada en labio menor derecho de la vulva que posteriormente llega hasta vestíbulo vulvar donde condiciona disminución del orificio uretral con ocupación de su margen derecho, probablemente por infiltración del segmento más inferior de la uretra. Anteriormente infiltra el cuerpo del clítoris. Sus diámetros aproximados en los 3 planos del espacio son 17*60*20 mm (T*AP*CC). La lesión muestra una señal hiperintensa en T2 respecto al resto de estructuras y restringe de forma importante la difusión. Tras la administración de contraste muestra una captación precoz, con lavado de contraste en fases posteriores
 - Vejiga distendida sin lesiones endoluminales. Uréteres no dilatados. Útero de tamaño pequeño, en retroversión, sin alteraciones. Cavidad endometrial no aspecto involutivo. Circulación venosa parametrial aumentada. Canal anal y recto sin alteraciones.
 - No se observan adenopatías de tamaño patológico en los territorios estudiados.
 - Se observan ganglios linfáticos inferiores a 1 cm en ambas cadenas ilíacas externas e inguinales.
 - Marco óseo estudiado sin lesiones sospechosas.
- PET/TC:
 - Lesión en labio menor derecho que parece afectar al margen derecho de uretra distal.
 - Pequeñas formaciones ganglionares inguinales, con sutil actividad, en su mayoría con hilio graso, así como en cadenas ilíacas externas sin avidéz significativa por la FDG.
 - Hallazgos en la base pulmonar izquierda que impresionan de proceso inflamatorio-reactivo.
 - Actividad en tercio distal esofágico, sin claro engrosamiento mural, que pudiera corresponder a actividad inflamatoria pero que dado su carácter focal se recomienda correlacionar clínicamente y estudio dirigido si procede.

Pregunta 1. ¿Cuál dirías que es el estadio FIGO de esta paciente?

Pregunta 2. ¿Qué tratamiento propondrías?

Pregunta 3. ¿Que esquema de tratamiento con RTE te parece correcto?

Planificación de tratamiento:

PTV1 (pelvis mayor + vulva + cadenas inguinales bilaterales + margen): 50.4 Gy a 1.8Gy/fr

Inició el tratamiento el 14/09/21 y terminó el 26/10/2021.

Buena tolerancia al tratamiento.

A la revaloración, epitelitis inguinal bilateral G1, en resolución. No mucositis.

Pregunta 4. ¿Qué implante sería adecuado para el tratamiento con BQT?

Descripción del procedimiento.

Tras asepsia y colocación de tallas se procede a la localización del área tumoral y se delimita el CTV sobre la piel. Se diseña el implante. Se localizan los puntos de entrada y salida de los vectores.

Se colocan las agujas vectoras. Se sustituyen las agujas vectoras por tubos plásticos y se colocan bolas de plástico para alargar la longitud distal del tubo.

Se fijan y preparan los tubos plásticos para la dosimetría y el tratamiento.

Descripción del implante

8 tubos plásticos monocola con botón tipo Oncentra 6F separados 1 cm en 3 planos.

Tubos en cada plano: 2 en plano anterior, 5 en plano intermedio y 1 en plano posterior.

Se realiza TC para planificación de tratamiento y dosimetría.

PTV ligado al implante. Sistema de Paris modificado.

Dosis por fracción: 3.2 Gy

Número de fracciones: 6

Dosis total: 19.2 Gy

Tasa: HDR (Microselectron)

Instrucciones para la irradiación: tiempo entre fracciones >6h, no superar dosis de 10Gy/día

TUMORES DIGESTIVOS. RECTO

CASO 1. Paciente de 76 años de edad sin antecedentes de interés diagnosticado de ADC de recto localizado a 13cm estadiado por RMN como T3aN0M0 con MRC negativo

CASO 2. Paciente de 68 años de edad diagnosticado de ADC de recto localizado a 8 cm del margen anal. La RM informa de T3b N0 con distancia al margen de resección circunferencial de 2mm ¿Que tratamiento propondrías?

CASO 3. Paciente de 83 años diagnosticado de ADC de recto localizado a 5cm del margen anal estadiado como T3a N1. ¿Que tratamiento propondrías?

CASO 4. Paciente de 56 años de edad diagnosticado de ADC de recto localizado a 10cm del margen anal estadiado por RM como T4N2 ¿Que tratamiento propondrías?

RADIOTERAPIA PALIATIVA Y URGENCIAS

CASO 1. Síndrome de VCS. Varón de 66 años, ex-fumador desde hace 3 años (IPA 60), con los siguientes antecedentes de interés: HTA, Dislipemia, Insuficiencia renal crónica estadio III, Cardiopatía isquémica estable (2 stents 2018).

Diagnosticado de carcinoma escamoso de pulmón localmente avanzado T4N2M0 estadio IIIB en diciembre 2020, presentando como clínica al diagnóstico accesos de tos persistente junto con aumento de disnea hasta hacerse de mínimos esfuerzos. Se presenta en Comité de Tumores Torácicos decidiendo realizar QT de inducción x 2 ciclos y posteriormente RT dosis total de 66 Gy a 2 Gy/fracción - QT esquema Carboplatino-Vinorelbina oral, concomitante.

Inicia RT el día 11/02/2021, presentando ortopnea de dos almohadas y disnea de moderados esfuerzos. A la exploración: edema en esclavina. Se encuentra en tratamiento con Dexametasona 4 mg cada 8 horas y Furosemida 20 mg 1-1-0. El paciente continúa tratamiento radioterápico, y en la sesión 3 (dosis total acumulada: 6 Gy) consulta por edema palpebral bilateral de nueva aparición. Analítica: Hemoglobina 9,4 g/dL, plaquetas 82.000/mm³. Mantenemos tratamiento corticoideo, aumentamos Furosemida 40-20-0 mg y continuamos tratamiento radioterápico. Se le explican signos de alarma por los que deberá acudir a urgencias.

En la sesión 10 del tratamiento radioterápico (dosis acumulada 20 Gy) y observándose progresiva respuesta tumoral en imágenes CBCT previas al tratamiento, el paciente refiere que al levantarse de la camilla de tratamiento ha empezado a notar sensación de opresión torácica sin irradiación ni sintomatología vegetativa, con remisión a los 10 minutos. Se realiza tira de ritmo cardíaca y se objetiva BAV 1 grado ya presente, sin otras alteraciones. Dados los antecedentes cardíacos del paciente se decide derivarlo al servicio de urgencias para completar estudio. Se solicita angioTAC urgente, en el que se objetiva: Marcada respuesta tumoral. Trombosis de la VCS, vena innominada y ácigos, con desarrollo de circulación colateral. Se inicia anticoagulación a dosis terapéuticas con Hibor 10.000 UI + tratamiento sintomático: furosemida 40 mg/12 horas y dexametasona sin cambios.

Ante los hallazgos en la prueba radiológica y el empeoramiento clínico del paciente, a pesar de observarse una marcada disminución de las lesiones tumorales, se deriva al paciente al Sº de Radiología Intervencionista para colocación de stents que se lleva a cabo el 11/03/2021.

Tras colocación de stents y ante la mejoría clínica que presenta con disminución del edema palpebral y en esclavina, aunque persistencia de circulación colateral se decide completar el tratamiento radioterápico, pero se suspende tratamiento quimioterápico por persistencia de anemia y trombopenia.

Pregunta 1. Ante el diagnóstico de SVCS, ¿es necesario un diagnóstico histológico antes de iniciar el tratamiento)

Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento estandarizado para el alivio de los síntomas en el SVCS?:

Pregunta 3. ¿Cuál es la causa más frecuente del SVCS?:

Pregunta 4. ¿Cuál es el esquema de fraccionamiento de elección en el SVCS?

CASO 2. Sangrado en paciente oncológico. Acude a nuestra consulta un paciente de 83 años, independiente para ABVD y anticoagulado con Sintrom por FA. Diagnosticado dos meses antes de Adenocarcinoma gástrico, tras estudio por anemia ferropénica y dispepsia. En estudio de extensión se diagnostica de adenocarcinoma de curvatura menor gástrica, Her-2 negativo, con micronódulos pulmonares y lesiones hepáticas. Estadío IV.

Inicia QT paliativa con capecitabina oral. Habiendo recibido un ciclo, ingresa por hematemesis, con repercusión analítica (Hg 6,2), aunque hemodinámicamente estable. Se transfunden 2 concentrados de hematíes con subida de 2 puntos de Hg y remiten al paciente para valoración. Se decide realizar RTE con intención hemostática, 20 Gy/4 Gy por fracción, con buena tolerancia. Tras 6 meses después de haber finalizado el tratamiento, el paciente sigue con mismo esquema de QT paliativa, con estabilización de la enfermedad, y no ha vuelto a presentar nuevos episodios de sangrado.

Pregunta 1. ¿En pacientes oncológicos, la causa del sangrado suele ser multifactorial?

Pregunta 2. ¿La radioterapia es un tratamiento eficaz para controlar el sangrado?

Pregunta 3. ¿Cuál es el esquema de fraccionamiento óptimo?

Caso 3. Síndrome de compresión medular. Varón de 50 años de edad, sin alergias conocidas. Fumador de 10-15 cigarros/día desde hace más de 30 años. Antecedentes de Linfoma de Hodgkin en 2018 (estadío IIIA) tratado con esquema ABVD, en remisión completa hasta la actualidad. El día 09/12/2021 inicia cuadro consistente en lumbalgia irradiada hacia ambas EEl (EVA: 8/10) e hipoestesia infraumbilical hasta región crural bilateral sin pérdida del control de esfínteres. A la exploración física destaca paraparesia 3/5 bilateral, hipoestesia de D6 hasta región crural junto con inestabilidad de la marcha. Se solicita RMN de columna completa (9/12/21) en la que se objetiva: Enfermedad secundaria difusa ósea con mayor alteración en el cuerpo vertebral de D5 con importante componente de partes blandas (37x13 x42 mm) con colapso del canal medular.

Ante el diagnóstico de compresión medular de origen neoplásico sin tumor primario conocido es valorado de forma urgente por el S. de Neurocirugía, desestimando cirugía por probable histología radiosensible y se decide administrar sesión única de 8 Gy.

Se completa estudio mediante la realización de:

- PET-TAC (13/12/21): múltiples lesiones óseas y hepáticas
- Biopsia de la lesión hepática (17/12/21) con resultado AP: metástasis de tumor neuroendocrino bien diferenciado (G3).

Finalmente se diagnostica de enfermedad metastásica de tumor neuroendocrino de origen desconocido.

Pregunta 1. ¿Cuál es la prueba gold estándar ante la sospecha de compresión medular?

Pregunta 2. ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento en una compresión medular sin tumor primario conocido?

Pregunta 3. ¿Creéis que se usó un fraccionamiento adecuado? ¿Tenéis en cuenta el factor tiempo a la hora de decidir el fraccionamiento?

Pregunta 4. ¿Qué papel tiene la SBRT en la compresión medular?

CASO 4. Metástasis óseas. Varón de 60 años, con AP de psoriasis, sin otros antecedentes de interés. En seguimiento por Urología desde 2013 ante elevación de PSA. 2 biopsias prostáticas (2013 y 2014) negativas con PIN de alto grado y PSA de 7.5 ng/mL y 9 ng/mL, respectivamente.

En Julio 2015, nueva biopsia prostática por PSA de 10.2 ng/mL y tacto rectal negativo. Anatomía patológica: adenocarcinoma de próstata, Gleason 6 (3+3) con un 5% de tejido tumoral. Estadío cT1cNxMx.

En diciembre/2015 se realizó prostatectomía radical, con anatomía patológica de la pieza de adenocarcinoma de próstata, Gleason 7 (3+4) y afectación del 38% de la glándula. No extensión extraprostática ni de vesículas seminales. Infiltración de cuello vesical. Márgenes afectados en ápex. Invasión perineural positiva. Estadío pT2 pNx.

PSA post-prostatectomía (Octubre/ 2017): 0,003 ng/mL. Ante elevación progresiva de PSA (Diciembre/2020) se solicita PET-TAC colina, objetivándose metástasis óseas hipermetabólicas en C3 y en pala iliaca izquierda. Se inicia terapia de deprivación androgénica y el paciente es derivado al Sº de Oncología radioterápica para valoración de tratamiento.

Se le propone tratamiento radioterápico sobre lesión en vértebra C3 y pala iliaca izquierda, realizándose SBRT sobre lesiones óseas, a una dosis total de 30 Gy en 3 sesiones, a días alternos.

Pregunta 1. ¿Ante qué tipo de paciente nos encontramos? ¿Cuál es el objetivo de la radioterapia?

Pregunta 2. ¿Sería necesario solicitar alguna prueba complementaria más para la planificación del tratamiento RT?

Pregunta 3. ¿Qué fraccionamiento sería el óptimo?

Pregunta 4. ¿Efectos secundarios de SBRT vs fraccionamiento convencional?

TUMORES PEDIÁTRICOS

CASO 1. Meduloblastoma. Paciente de 7 años sin antecedentes que consulta en agosto de 2016 por dolor ocular matutino que no mejora con analgesia de primer escalón, tendencia a la flexión del cuello y cuadro constitucional.

Se realiza una resonancia en la que se aprecia una lesión en fosa posterior hipointensa en T1, isointensa en T2 y con índice alto de difusión (ADC), acompañada de dos lesiones medulares en C6-C7

Pregunta 1. Ante una lesión de fosa posterior, ¿qué diagnóstico diferencial podríamos hacer?

Se realiza una cirugía con intención radical, siendo diagnosticado de meduloblastoma.

Pregunta 2. ¿Estamos ante un riesgo estándar o un alto riesgo?

El paciente inicia tratamiento con:

- Vincristina semanal durante 6 semanas
- Radioterapia + carboplatino
- Mantenimiento: 6 ciclos de cisplatino-vincristina-ciclofosfamida

Recibió un total de 36Gy a 1,8Gy/fx en todo el neuroeje y un boost en la fosa posterior hasta 55,8Gy, también a 1,8Gy/fx, con una tolerancia excelente.

Pregunta 3. ¿Podríamos haber evitado la irradiación de toda la fosa posterior?

Después de 9 meses del fin de tratamiento, el paciente recae a nivel de lóbulo frontal y medular. Por este motivo inicia una primera línea metastásica con: talidomida, celecoxib, fenofibrato, etopósido y ácido retinoico.

Sin embargo, tres meses después de iniciar el tratamiento para la primera recaída, aparece una nueva recaída a nivel de fosa posterior, falleciendo finalmente en agosto de 2018.

CASO 2. Tumor difuso de puente (DIPG). Niña de 4 años, sin antecedentes destacable que consulta en octubre de 2020 por cefalea de un mes de evolución que no cede con analgesia y caídas frecuentes. A la exploración evidenciamos una paresia del VI par derecho y pérdida de fuerza IV/V en miembros izquierdos.

Se realiza un TC de cráneo y posteriormente una RMN que evidencia una lesión en la protuberancia con efecto masa e interrupción de los tractos de la vía piramidal derecha. Hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y con captación intermedia en FLAIR. Compatible con tumor difuso de puente (DIPG).

Pregunta 1. ¿Haría falta alguna prueba más? ¿Hacemos una biopsia?

Se decide tratamiento con radioterapia mediante un esquema de 54Gy en 30 fracciones diarias, finaliza en noviembre de 2020 con una tolerancia excelente.

Pregunta 2. Se trata de un tumor de puente con potenciales efectos adversos crónicos. Sin embargo, ¿está contemplada la protonterapia del DIPG en la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud?

La paciente permanece en seguimiento con RMN hasta noviembre de 2021 cuando empeora la marcha y se evidencia una progresión de la enfermedad a nivel de la fosa posterior.

Pregunta 3. ¿Le podemos ofrecer algún tratamiento?

Tras valorar el caso, se decide administrar un nuevo esquema de radioterapia de 20Gy en 11 fracciones, completando el tratamiento en diciembre de 2021. Durante la reirradiación, presentó vómitos que se limitaron con medicación y una mejoría de la hemiparesia. A su vez, se inicio tratamiento adyuvante con bevacizumab y ONC201, al encontrarse la histona 3 mutada.

Finalmente, acude en abril de 2022 a urgencias por empeoramiento clínico claro, falleciendo este mismo mes tras 18 meses desde el diagnóstico.

CASO 3. Neuroblastoma de alto riesgo. Paciente de 7 años que consulta en septiembre de 2019 por dolor en flanco izquierdo del abdomen. A la exploración se evidencia una masa a dicho nivel. En la analítica de urgencias destaca una elevación de la LDH y de la PCR.

Se realiza un TAC de tórax-abdomen evidencia una masa sólida suprarrenal izquierda de 10x6,5x8x9cm con necrosis y calcificaciones en su interior y numerosas adenopatías abdominales. En planta se lleva a acabo un aspirado de médula ósea, sugestivo de metástasis y una MIBG compatible con neuroblastoma metastásico.

Pregunta 1. ¿Puede ser de alto riesgo a pesar de tener un N-Myc no amplificado?

Tras realizar el estudio reglado se diagnostica de neuroblastoma suprarrenal izquierdo metastásico de alto riesgo y comienza el tratamiento según el protocolo SIOPEN.

Se administra el esquema rapid-COJEC, cirugía mediante laparotomía y 2 ciclos de TVD, con respuesta completa.

Pregunta 2. Si tenemos una respuesta completa, ¿cuál es la función del trasplante?

En el día +65 desde el trasplante se administra radioterapia en 21Gy en 14 fracciones con hiperpigmentación lumbar G1 como único efecto adverso.

Pregunta 3. ¿Por qué hace falta esperar, al menos, 60 días desde el trasplante?

Finalmente inicia la consolidación con anti-GD2 hasta febrero de 2021

En mayo de 2022 el paciente se encuentra en seguimiento con citas cada 3 meses sin datos de progresión. En el último control presentaba una excelente calidad de vida, yendo al colegio y haciendo deporte con sus compañeros. En esta última

consulta se revisaron las pruebas de seguimiento, siendo todas ellas negativas: catecolaminas en orina, RM de abdomen, MIBG, analítica con LDH y estudio de médula ósea.

Sus principales efectos crónicos han sido: hipoacusia bilateral en todos agudos, disfunción ventricular izquierda leve y linfocele abdominal.

CASO 4. Sarcoma de Ewing. Mujer de 16 años de edad sin antecedentes previos salvo amigdalectomizada por amigdalitis de repetición que acude a consulta en enero de 2019 por dolor en miembro inferior derecho a la deambulación que no mejora con analgesia de primer escalón.

Se realiza TAC y RMN evidenciando una gran masa pélvica de aspecto tumoral y crecimiento rápido sin dependencia anatómica establecida con lesiones óseas y pulmonares. Se completa el estudio con gammagrafía ósea y biopsia de la lesión siendo diagnosticada de sarcoma de célula redonda concordante con sarcoma de Ewing.

Pregunta 1. ¿Hay que tomar alguna precaución especial a la hora de realizar la biopsia?

Se inició tratamiento dentro de ensayo clínico según el esquema Euro-Ewing mediante VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido), ingresando 6 veces por neutropenia febril, una por fallo renal y otra por aplasia grave. Tras ello consigue una estabilidad del componente óseo y una disminución del componente de partes blandas

Pregunta 2. ¿Tratamiento con radioterapia o quirúrgico?

El tratamiento continua mediante la administración de VAI (vincristina, actinomicina D, ifosfamida) y la irradiación de la lesión primaria con 54Gy en 30 fracciones (tras el tercer ciclo). Con el último ciclo se realizó la irradiación pulmonar (18Gy/12fx).

Pregunta 3. ¿La radioterapia y el VAI pueden administrarse de forma concomitante?

En septiembre de 2020 se evidencia un nuevo nódulo pulmonar que se reseca quirúrgicamente (lobectomía inferior izquierda), persistiendo la lesión ósea (iliopubiana). Desde entonces ha progresado a nivel pulmonar en 3 ocasiones realizando tratamiento con TEMIRI, ciclofosfamida y topotecan y finalmente cabozantinib como uso expandido con disminución de dosis por trombopenia.

Hoy en día, la paciente realiza una vida muy activa, sin embargo, presenta a nivel de la cadera izquierda que ha ido en aumento. Los nódulos malignos pulmonares se encuentran estables. En el momento actual está pendiente de un PET de reevaluación y una RM pélvica.

PATOLOGÍA BENIGNA

CASO 1. Varón 65 años.

Múltiples comorbilidades: cardiópata, HDA por AINE. Artrosis bilateral de rodilla. Presenta desde hace 4 años dolor en ambas rodillas, que se han acentuado desde hace 6 meses EVA 6-8 pero más en el lado izquierdo (EVA 8), que además ya no cede con infiltraciones.

Pregunta 1. ¿Es el paciente subsidiario de radioterapia para la artrosis?

Pregunta 2. ¿Existe alguna guía de contorno publicada?

Pregunta 3. Si la respuesta es SI. ¿Cómo delimitarías el PTV?

Pregunta 4. ¿Cuál es la dosis que administraría y si esta no es eficaz se pondría aplicar un segundo tratamiento? ¿Si la respuesta es Si al cuánto tiempo?

CASO 2. Mujer de 75 años, que estando en su casa se cae de su propia altura y se produce una fractura de cadera izquierda, por lo que la paciente es valorada por el traumatólogo y precisa la colocación de prótesis en cadera derecha.

Antecedentes personales: No cardiópata, HLB 27 +, ERC CLCREAT 20ml/min/m², portadora de prótesis en cadera izquierda hace 4 años con osificación heterotópica grado III.

Pregunta 1. ¿La paciente se beneficiaría de radioterapia?

Pregunta 2. ¿Si la paciente recibe radioterapia cuando estaría más indicado dársela?

Pregunta 3. ¿Cuál es la dosis que administraría?

CASO 3. Paciente varón de 79 años ingresa por clínica de 3 días de evolución de astenia, tos seca y disnea, Sat 90% con GN 4litros. Contacto estrecho: hijo, COVID +. EPOC controlado con medicación sin oxigenoterapia domiciliaria. Situación basal: ECOG =1, IABVD. Y antecedente desde 2018 por Ca de vejiga localmente avanzado, actualmente en revisiones desde hace 6 meses.

Se realiza:

PCR + para COVID. TAC de tórax con infiltrado bilateral en vidrio deslustrado.

Ingresa con el diagnóstico de: Neumonía intersticial bilateral por SARS-CoV-2 con insuficiencia respiratoria secundaria.

Ingresa en planta de hospitalización y se evidencia empeoramiento progresivo clínico y respiratorio, por lo que se instalan las siguientes medidas corticoterapia, Tocilizumab y ventilación con oxigenoterapia de alto flujo.

Pregunta 1. ¿Es el paciente subsidiario de tratamiento con Radioterapia?

Pregunta 2. ¿Qué dosis, fraccionamiento y volúmenes de tratamiento podrían usarse?

Pregunta 3. ¿Según los resultados de los estudios actuales en Covid 19, existe algún beneficio en el tratamiento con radioterapia?

CASO 4. Mujer de 85 años, ex-fumadora desde hace 30 años.

Acude a la consulta acompañada de su nieta con quien vive, familiar refiere que desde hace dos años presenta pérdidas de memoria, que en ocasiones se desorienta y que estos episodios se han hecho más frecuentes, la última vez fue encontrada por la policía y no recordaba su domicilio. Ha consultado con neurología, psiquiatría y está en tratamiento con memantina y donepezilo.

Aporta RM compatibles con atrofia cerebral de predominio temporal medial, simétrico.

Sin otros antecedentes clínicos relevantes.

Pregunta 1. ¿Se podría beneficiar esta paciente de tratamiento con Radioterapia?

Pregunta 2. ¿Cuál es el efecto de la radioterapia en el Alzheimer?

Pregunta 3. ¿ Está indicado la radioterapia como terapia de primera elección en todos los estadios de la enfermedad alzheimer?

LINFOMAS

CASO 1. Paciente femenino de 58 años

AHF: Madre diagnosticada con Ca de mama diagnosticado a los 60 años, quien recibió Quimioterapia y posterior Radioterapia, actualmente en remisión

APNP: Alcoholismo inactivo, previamente Ocasional <50g por semana hasta hace 8 años

APP: Negados

Cirugías: colecistectomía laparoscópica a los 45 años, debido a colelitiasis, sin secuelas ni complicaciones

Internamientos previos: Por procedimiento quirúrgico ya referido.

PEEA: Inicia su padecimiento actual 6 meses previos por referir dolor abdominal de predominio en flanco izquierdo que se irradiaba anteriormente en hemicinturón, acude con médico particular quien diagnóstica Colitis y entrega medicamento sintomático con mejoría parcial.

3 meses previos a su consulta el dolor se intensifica, hasta presentarme como un dolor pulsátil 7/10 en escala de EVA.

Al recibirla en consulta, paciente en posición antálgica.

Al interrogatorio dirigido refiere pérdida de peso de aproximadamente 5 kg en los últimos 3 meses, por hiporexia secundaria a plenitud posprandial, resto interrogado y negado

A la exploración física llama la atención la presencia de esplenomegalia Grado 3, reborde esplénico llega hasta el ombligo.

Usted decide realizar un TAC de abdomen contrastado, en el cual se reporta una masa tumoral menor de 10 cm heterogénea con áreas necróticas que afecta el bazo en su borde inferior, al que parece estar infiltrando ampliamente.

Decide internar a la paciente y solicita una Biopsia BAAF en la cual se reporta: proceso linfoproliferativo de estirpe B, compatible con linfoma B difuso de células grandes

Debido a que usted se encuentra en un Hospital de 3er nivel solicita un PET/CT para estadificar apropiadamente a la paciente reportando lo siguiente: Aumento marcado en la captación en bazo y presencia de múltiples adenopatías altamente captantes en mediastino (Deauville de 5)

Con estos resultados usted hace el diagnostico de **Linfoma Hodgkin clásico de celularidad mixta EC IIIS etapa avanzada.**

Tratamiento:

Decide referir a Hematología quienes de acuerdo a protocolo RATHL inician con 2 ciclos de ABVD con posterior toma de nuevo PETC CT resultado este positivo Deauville de 4, considerando a la enfermedad como quimiosensible, con una respuesta metabólica parcial, se decide agregar 3 ciclos más de BEACOPP, con nuevo PETC/CT a las 4 semanas con reporte de Deauville 3, en esta ocasión únicamente en 1 adenopatía mediastinal de 2.5cm de diámetro, a lo que considera enfermedad residual, otorgando RT localizada a dosis de 36 Gy, logrando de esta manera una respuesta completa. Iniciando su vigilancia y seguimiento Oncológico.

CASO 2. Acude a su consulta paciente masculino de 48 años

AHF: Padre finado por Ca de próstata a los 60 años, madre finada en un accidente, sin comorbilidades aparentes.

APNP: Tabaquismo inactivo, 8 paq/año, OH: Negado, Toxicomanías: Negado, Alergias: Negado

APP: Negado

PEEA: Inicia su padecimiento actual 2 meses previos a la consulta al notar un ganglio axilar de lado izquierdo que inicio con un diámetro de 1cm y rápidamente creció hasta su tamaño actual de 5 cm, además de presencia de dolor torácico EVA 5/10, relacionado con disnea de moderados esfuerzos

Usted decide realizar una radiografía de tórax evidenciando una tumoración de 12 cm de diámetro, mediastinal,

Decide toma de biopsia excisional de adenopatía axilar y se le reporta Linfoma Difuso de Cel B grandes

Realiza TAC de Tórax y Abdomen evidenciando además de la adenopatías y masa Bulky mediastinal la presencia de adenopatías axilares contralaterales, por lo que estadifica al paciente como

Linfoma No Hodgkin difuso de Cel B grandes EC IIX (por la presencia de masa Bulky)

Tratamiento:

Decide referir a hematología quienes inician R-CHOP x 3 ciclos

Al valorar respuesta a las 4 semanas de haber concluido la Quimioterapia observa únicamente enfermedad residual en mediastino con reducción de masa bulky hasta los 3.5 cm, razón por la que decide agregar Radioterapia a enfermedad residual, usted sabe que el máximo beneficio se podría observar con dosis cercanas a los 40Gy sin embargo debido a las estructuras de riesgo como sería el corazón decide prescribir 36 Gy en fraccionamiento convencional

Se realiza nuevo TAC 4 semanas después de concluida la radioterapia sin evidencia de enfermedad, se cataloga como respuesta completa y se lleva a la paciente a iniciar su vigilancia y seguimiento oncológico.

CASO 3. Acude a su consulta paciente masculino de 28 años

AHF: Abuelo finado por Cirrosis Alcohólica, ambos padres hipertensos en adecuado control

APNP: Tabaquismo 10 paq/año, OH ocasional, fines de semanas 100g por semana, toxicomanías: Marihuana inhalada, 1 a 2 veces al mes, de manera recreativa

APP Negados

Inicia su padecimiento al presentar un rash cutáneo en abdomen, posterior a 5 días de su evolución acude con médico particular quien receta antihistamínico VO y ungüento a base de esteroide tópico, sin presentar mejoría.

A pesar del tratamiento el sarpullido continuo extendiéndose hasta tórax y espalda, además en algunos sitios se formaron tumoraciones sólidas, no dolorosas, de consistencia dura.

A la Exploración Física: Presentaba las siguientes lesiones en piel: placas eritematosas pruriginosas con áreas de descamación que comprometían abdomen y tórax, además, presentaba otras lesiones que se constituían en pápulas y nódulos de color rosado translúcido en tórax anterior y espalda.

Se decide realizar una biopsia de piel en área afectada reportando: Proliferación epidermotrófica de linfocitos T neoplásicos con características nucleares cerebriformes, datos que confirman el diagnóstico de **Micosis Fungoide T3N0M0 B0** (esto debido a la ausencia de células de Sézary en la sangre)

Se confirma ausencia de enfermedad ganglionar por medio de TAC de Tórax y Abdomen Simple y contrastado

Se decide iniciar tratamiento con Radiación de la siguiente manera:

Radioterapia con haz de electrones 12Gy en 1 sola fracción con energía de 6 MeV en equipo Varían.

Logrando una mejoría clínica importante, con respuesta en el 90% de los sitios afectados en un inicio.

Se habla con el paciente y se comunica la posibilidad de requerir Re-irradiación en un futuro, por lo que es llevado a vigilancia con citas c/ 6 meses

CASO 4. Paciente masculino de 66 años

AHF: Padre y Madre finados por complicaciones de DM2.

APNP: Alcoholismo inactivo, previamente Ocasional <50g por semana hasta hace 8 años

APP: DM2 de larga evolución en control con Metformina/Glibenclamida 500/5 mg cada 12 hrs. HPB tratada con Tamsulosina de 0.4 mg cada 24 hrs.

Cirugías: Negado

PEEA: Inicia su padecimiento actual 3 meses previos al presentar aumento de volumen en región cervical de lado izquierdo, sin presentar algún otro síntoma agregado, no afecta la ingesta de alimentos, ni la vía aérea.

Se realiza US de tejidos blandos y se observa un ganglio aumentado de tamaño de hasta 2.5 cm. Decide tomarle un TAC de cabeza y cuello siempre y contrastado y se observa 2 sitios ganglionares a nivel III y IV de cuello de lado izquierdo lesión de mayor tamaño de hasta 2.7 cm que realza al contraste con pérdida de hilio graso. Le toma estudios de laboratorio y reporta Hb 13.4 gr/dl, Leucos 5.7 k/ul, Plaquetas 384 k/ul y VSG menor a 30 mm/hr.

Decide tomarle estudio una biopsia excisional al ganglio mas accesible Nivel III superficial y estudio de patología reporta **un Linfoma de Hodgkin clásico histología esclerosis nodular**

Lo cataloga como **EC IIA riesgo favorable**

Debido a lo encontrado en TAC y por toxicidad económica decide enviar a Hematología quienes de acuerdo con su estadificación inician esquema de ABVD x 2 ciclos, posteriormente se le toma un PET-CT que reporta un Deauville 3 por lo cual usted decide en base a los protocolos de RAPID y H10F dar un ciclo más de ABVD + Radioterapia a Sitio Involucrado 30 Gy en Radioterapia de Intensidad Modulada.

Posteriormente se le tomo un nuevo estudio de PET-CT a las 12 semanas posterior a terminar tratamiento de RT en donde no se observo actividad tumoral. Quedando en vigilancia.

TUMORES CUTÁNEOS

CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

CASO 1. Se trata de un varón de 74 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de Hipertensión arterial, Dislipemia, Demencia.

Historia Oncológica

Acude a Dermatología por aparición de lesión tumoral sangrante que afecta a vertiente nasal izquierda de forma importante.

Exploración física

Presenta lesión ulcerada nasal y lesión plana rojo violácea con descamación en sien izquierda (ver imagen 1). Se realiza Biopsia, AP:

- Dorso nasal lado izquierdo: carcinoma basocelular ulcerado.
- Sien izquierda: Basocelular esclerodermiforme.

Pregunta 1. ¿Cuál sería la conducta a seguir?

Pregunta 2. ¿Qué tipo de tratamiento con intención radical indicarías?

Pregunta 3. ¿Qué técnica usarías en caso de indicación de radioterapia?

Pregunta 4. ¿Qué dosis de Radioterapia usarías?

.

CASO 2. Se trata de un varón de 87 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de Hipertensión arterial, Dislipemia, Cardiopatía isquémica, Insuficiencia renal crónica G3, Hiperuricemia, Glaucoma.

Historia Oncológica

En Julio 2019: presenta lesión en pabellón auricular (hélice libre), oreja derecha de 2 años de evolución. AP: Carcinoma basocelular. Tratamiento: exéresis conjuntamente realizada con cirugía plástica.

En Noviembre 2021: tumor mamelonado en pierna derecha de 3-4 cm, que presenta crecimiento exponencial en los últimos 2 meses (ver imagen 2). Biopsia por incisión: AP carcinoma basocelular infiltrante con desmoplasia estromal leve.

Examen físico

Lesión sobreelevada de 3 cm, en pierna derecha, región anterior.

Pregunta 1. ¿Cuál es la técnica más apropiada para el tipo de lesión que presenta el paciente?

Pregunta 2. ¿Cuál es el esquema de tratamiento más indicado para tratar al paciente?

Pregunta 3. ¿Cómo valorarías la toxicidad cutánea?

Pregunta 4. ¿Cómo harías el seguimiento del paciente?

CASO 3. Se trata de un varón de 64 años sin antecedentes personales conocidos.

Historia Oncológica

Presenta lesión en sien izquierda de meses de evolución. Es valorado por Dermatología y se realiza exéresis de la lesión, con AP:

- Carcinoma escamoso infiltrante moderadamente diferenciado de 15x15 mm de diámetro.
- Invasión en profundidad de 4 mm.
- Presencia de invasión perineural (nervio de menos de 0.1mm de diámetro).
- No se observa invasión vascular angiolinfática.
- Márgenes: libres, el más cercano a 0.2 mm.

Examen físico

En región preauricular izquierda herida horizontal de aproximadamente 2 cm de longitud. (ver imagen 3) En buen estado. No se palpan adenopatías cervicales.

Pregunta 1. ¿Cuál sería la conducta a seguir?

Pregunta 2. ¿Qué técnica usarías en caso de indicación de radioterapia?

Pregunta 3. ¿De qué depende la elección del aplicador de braquiterapia en piel?

Pregunta 4. ¿Cómo harías el seguimiento del paciente?

CASO 4. Se trata de un varón de 70 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de Hipertensión arterial, Diabetes mellitus tipo II, Hepatocarcinoma avanzado, Cardiopatía isquémica crónica.

Historia Oncológica

En Octubre 2021: presenta 2 lesiones ulceradas en región temporal y preauricular derecha (ver imagen 4). No se palpan adenopatías locorregionales. Biopsia incisional, AP:

- Lesión en región temporal derecha: carcinoma escamoso in situ.
- Lesión en región preauricular derecha: carcinoma escamoso infiltrante moderadamente diferenciado.

Preguntas

Pregunta 1. ¿Cuál es la técnica más apropiada de tratamiento con intención radical para el tipo de lesión que presenta el paciente?

Pregunta 2. ¿Estaría indicada la RT electiva ganglionar?

Pregunta 3. En caso de recidiva ganglionar, ¿Cuál sería la conducta a seguir?

Imagen 1	Imagen 2	Imagen 3	Imagen 4
			

TUMORES ORL

CASO 1. Varón de 51 años que comienza seguimiento en ORL por disfonía en 2012.

De antecedentes personales destacables, es fumador con un IPA de 25 paquetes/año y bebedor social de 2-3 cervezas los fines de semana.

El 04/06/2012 se realiza microcirugía de laringe por leucoplasia de CVI en tercio medio y anterior con diagnóstico de hiperplasia del epitelio e hiperqueratosis sin evidencia de displasia ni infiltración tumoral. Posteriormente en seguimiento por ORL, acude en julio de 2015 y presenta a la exploración lesión en la cuerda vocal izquierda con aspecto de eritroplasia.



Fibroscoopia al diagnóstico

Se realiza el 17/08/2015 microcirugía de laringe para biopsia de CVI con diagnóstico anatomopatológico de Carcinoma escamoso infiltrante, bien diferenciado queratinizante.

TC CUELLO: Conclusión: Múltiples nódulos intraparotídeos izquierdos. Adenomegalias laterocervicales de característica radiológicas inespecíficas

Con juicio clínico de carcinoma epidermoide de glotis T1, se presenta en comité de tumores con posibilidad de realizar cirugía o radioterapia.

Se deriva el paciente a Oncología Radioterápica para valoración de tratamiento y se decide radioterapia exclusiva.

Entre los días entre los días 15-10-2015 y 23-11-2015, se procede a la irradiación externa mediante técnica de IMRT, con un Acelerador Novalis, sobre volumen glótico, administrándose una dosis total de 63 Gy, con fraccionamiento de 2.25 Gy/d,

En el primer control post-tratamiento a las 6 semanas con TC, se ven cambios post-tratamiento sin evidencia de tumor local o regional.

Desde entonces ha estado en seguimiento, la última revisión ha sido el 24/02/2022, sin evidencia de recidiva. Como toxicidad crónica ha presentado disfonía ocasional, ya presente previa a tratamiento.



Fibroscoopia post-tratamiento

Pregunta 1. Teniendo en cuenta que el abordaje quirúrgico es la resección transoral con láser y que la radioterapia es limitada al volumen glótico ¿Qué opción creéis que ofrece mejores resultados?

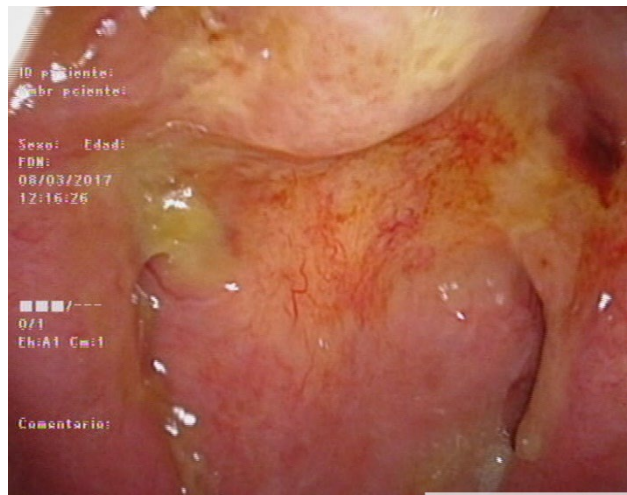
Pregunta 2. ¿Qué tipo de fraccionamiento emplearíais?

CASO 2. Carcinoma de nasofaringe. Mujer de 69 años, Exfumadora con IPA de 40. Bebedora de vino con las comidas.

Comienza estudio en Noviembre de 2016 por epistaxis ocasional de 2 años de evolución e insuficiencia respiratoria nasal progresiva de meses de evolución. Presentaba, además, cefaleas periorbitarias y otalgia refleja.

Exploración ORL (16/11/2016):

- Fibroscopio: Formación polipoidea en cavum que afecta más al lado derecho.



Fibroscopia al diagnóstico

- Biopsia de cavum mediante nasofibroscopia (12/12/2016): Carcinoma pobremente diferenciado, no queratinizante, de nasofaringe.

- RM DE CUELLO (02/01/2017): tumoración en el cavum con invasión del cuerpo del esfenoides a nivel del seno esfenoidal y clivus. El tumor tiene su epicentro en receso faríngeo lateral derecho, pero se extiende obliterando toda la luz del cavum (ambos recessos laterales y anteriormente hasta la coana). Está confinado a la fascia bucofaríngea, no atravesando el orificio de Morgani ni alcanzando el espacio carotídeo ni parafaríngeo. No se identifican adenopatías de tamaño o características radiológicas sospechosas en las diferentes cadenas ganglionares cervicales.

- PET-TC-H.M Sanchinarro (12/01/2017): Masa conocida en cavum con un SUVmax de 17.28 compatible con patología tumoral, la mama infiltra la base del cráneo. No se aprecian otros depósitos patológicos del radiotrazador FDG cervicales, torácicos, abdominales ni pélvicos que hagan suponer patología tumoral maligna de moderado-alto grado en el momento actual.

Con el juicio diagnóstico de carcinoma pobremente diferenciado, no queratinizante, de nasofaringe/cavum T3N0M0, la paciente es derivada a nuestro centro para valoración de tratamiento.

Exploración ORL-HUPH 17/01/2017:

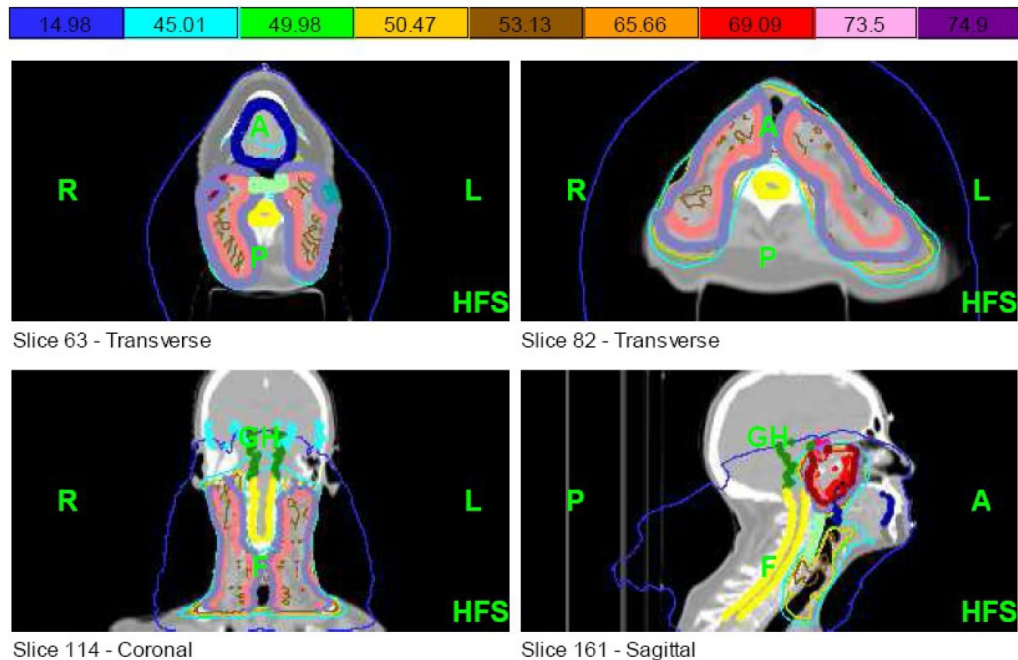
-Cavum: masa redondeada en lado derecho de rinofaringe, sin poder verse el rodete tubárico derecho en este momento, inmóvil con la fonación, recubierto de mucosa enrojecida.

-Resto de fibroscopia: resto de faringe, y estructuras laríngeas, normales.

-Cuello: no adenopatías cervicales.

Se comenta el caso en el Comité de Tumores del 20/01/2017, decidiéndose tratamiento con radioquimioterapia concomitante

A esta paciente se le indicó tratamiento con radioquimioterapia mediante técnica de Tomoterapia, usando boost integrado y planificación con PET y administrando unas dosis de 53.12 Gy, con fraccionamiento de 1.66 Gy/d, sobre áreas ganglionares de drenaje cervicales y supraclaviculares y de 69.12 Gy, con fraccionamiento de 2.16 Gy/d, sobre tumor primario. Este tratamiento se llevó a cabo entre los días 20/02 y 07/04/2017. De manera concomitante, recibió quimioterapia (3 ciclos) con cisplatino cisplatino (20mg/m2SC) + 5FU (400 mg/m2) durante 4 días.



1er control post –tratamiento:

TC CyC (12/05/17): Conclusión: Importante respuesta de la tumoración en nasofaringe. Persiste ocupación del seno esfenoidal derecho cuya etiología no se puede precisar (ver comentario). No evidencia de enfermedad ganglionar

PET oncológico (11/08/17): desaparición de la masa y la captación patológica en cavum.

Exploración ORL (10/05/17): Cavum sin lesión con mucositis. Toda la orofaringe seca. No disfagia con pudding.

Como toxicidad tardía la paciente presentó disfagia con tolerancia a purés y dieta blanda a día de hoy, ageusia, disfonía, sequedad nasal

*** Estuvo Ingresada por absceso en base de craneo, region parafaringea. drenado quirúrgicamente en marzo de 2018

Pregunta 1. ¿Crees que en esta paciente se podría haber planteado la cirugía?

Pregunta 2. ¿Qué estudio se podría haber llevado a cabo en esta paciente teniendo en cuenta la localización?

Pregunta 3. ¿Según el metaanálisis MAC- NPC, que tratamiento hubiera sido el óptimo?

CASO 3 . Mujer de 64 años con antecedentes personales de interés de exfumadora con un IPA de 20 p/a y exbebedora moderada

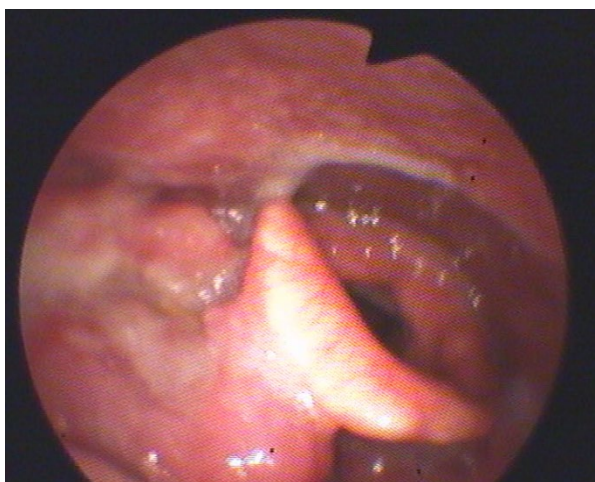
Valorada en mayo de 2015 por dolor de oído derecho, astenia y tos. A la exploración presentaba asimetría de la base de la lengua, por lo que se realiza un TC que describe una lesión sólida de 25 mm, que se extiende desde amígdala hasta vallécula y una adenopatía de 3.9 cms en cadena II_IV derecha.

- El 19-6-2015 se toma una biopsia de base de lengua que es informada como infiltración por carcinoma de células escamosas queratinizantes G2. p16 débilmente positiva. p53 positiva. Ki67 87%.

Exploración ORL (02/07/15):

-pólipo pediculado en cavum.

-Impresiona de neoplasia de toda la base de lengua, con mayor extensión al lado derecho.



Fibroscoopia al diagnóstico

- PET: captación patológica en lesión de pared lateral faríngea (SUV: 17.6) que se extiende hasta vallécula. Adenopatías cervicales derechas en niveles II-III patológicas (SUV: 6.5). Adenopatía a nivel IV derecho sospechosa

Con juicio clínico de carcinoma epidermoide de base de lengua G2, p16+, cT2cN2cM0 se remite a Oncología Radioterápica para valoración de tratamiento.

Tratamiento (20/08/2015- 7/10/2015):

Irradiación externa: mediante técnica de Tomoterapia (IMRT, IGRT), con planificación con PET y fraccionamiento con boost integrado, administrándose unas dosis de 53.12 Gy, con fraccionamiento de 1.66 Gy/d, sobre las regiones

ganglionares de drenaje ganglionares cervico supraclaviculares bilaterales; de 57.6 Gy, con fraccionamiento de 1.8 Gy/d, sobre áreas de alto

riesgo, y de 69.12 Gy, con fraccionamiento de 2.16 Gy/d, sobre tumor y adenopatías.

Quimioterapia: de forma concomitante a la irradiación se han administrado 2 ciclos de cisplatino (20 mg/m²/d x 4 días, IC) y tegafur (1200 mg/d x 14 d)

Después del tratamiento:

1er control post tratamiento a las 6 semanas

TC de cuello tras administración de CIV(5/11/2015): Se aprecian adenopatías patológicas en el nivel 2 derecho con necrosis.

Dado el resultado del TC, se decide realización de PET para descartar captación en las adenopatías

PET oncológico (05/02/2016): En nivel IIA derecho se identifican adenopatías aumentadas de tamaño, la mayor de 11m, que no muestran captación patológica. Su afinidad es similar a la presentada por los ganglios cervicales contralaterales. Estas adenopatías no resultan patológicas desde el punto de vista metabólico aunque hay que indicar que el tejido necrótico no muestra afinidad por el radiotrazador.



Fibroscoopia post-tratamiento

Desde entonces, la paciente ha seguido revisiones sin evidencia de enfermedad, siendo la última revisión en Febrero de 2022.

Fibroscoopia (13/12/19): con lesión de mucosa lisa en cavum compatible con quiste de 1 cm en pared posterior izquierda y sin lesiones en base lingual, faringe o hipofaringe. Laringe normal con motilidad conservada. Cuerdas lisas y sin lesiones. Vallecula normal. Edema postradioterapia. Retención salival leve en senos piriformes.

Pregunta 1. Teniendo en cuenta este caso, creéis que es importante la realización de un PET-TC en el seguimiento de los tumores de cabeza y cuello?

Pregunta 2. ¿Teniendo en cuenta la 8ª edición de TNM, cual habría sido el estadije ganglionar de esta paciente?

CASO 4. Varón de 62 años con AP de fumador con IPA de 50 p/a y cardiopatía isquémica.

Inicia estudio en ORL a raíz de lesión ulcerada dolorosa en la lengua que refiere en contacto con pieza dental desde hace más 6 meses.

Exploración ORL:

Cavidad oral: lesión ulcerada de aprox 2 cm, de bordes sobreelevados, dura, dolorosa a la palpación en 1/3 posterior de hemilengua derecha (borde libre). Lengua móvil.

Cuello: adenopatía en área II derecha, dura adherida a planos profundos, dolorosa a la palpación.

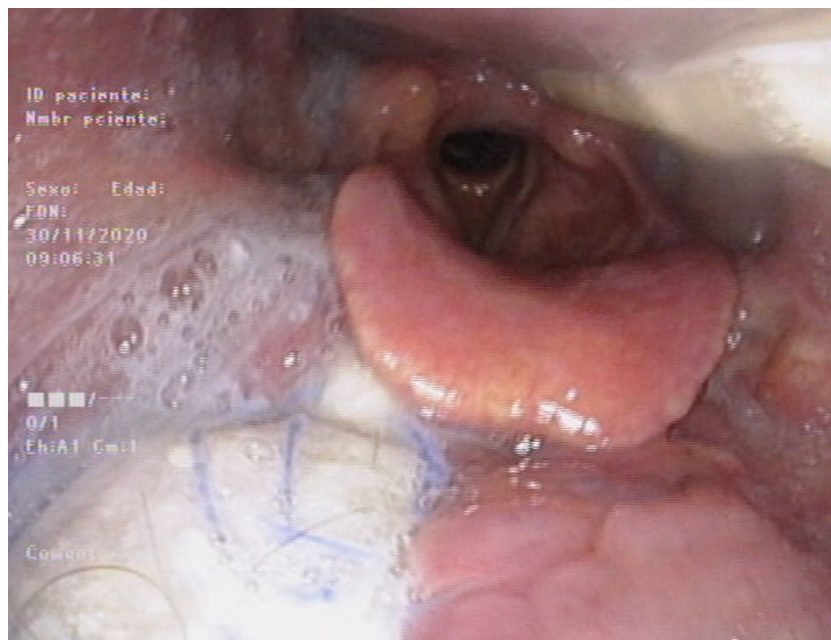
Se realiza biopsia de la lesión ulcerada en hemilengua derecha con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma escamoso. Se completa estudio con RM de cuello en la que se aprecia que el tumor mide 2.3cm x 1,5 cm de diámetro anteroposterior por trasverso respectivamente.

Se realiza un TC de cuello en el que no se identifican adenopatías de tamaño o características radiológicas sospechosas en las cadenas ganglionares laterocervicales.

Previo a la cirugía, se realiza linfogammagrafía de drenaje con evidencia de drenaje a cuello derecho exclusivo. .

El 11/11/2020 se realiza hemiglosectomía derecha mediante abordaje transmandibular + linfadenectomía ipsilateral + traqueotomía + reconstrucción de defecto mediante colgajo libre radial izquierdo.

El diagnóstico anatomopatológico es de carcinoma escamoso queratinizante G1, 2,7cm de eje mayor, máxima profundidad de invasión (DOI): 1,4 cm, IPN aislada intratumoral, no IPN extratumoral, no ILV con bordes quirúrgicos libres. Ausencia de metástasis en ganglios de vaciamiento ganglionar (32). Estadio patológico: pT3 N0 L0 V0 R0



Fibroskopia postoperatoria

Comentado en comité de tumores se decide tratamiento con radioterapia adyuvante.

El paciente acude el día 30/12/2020 a consulta de Oncología Radioterápica, se solicita un estudio de extensión con TAC toracoabdominopélvico negativo para malignidad c

TRATAMIENTO:

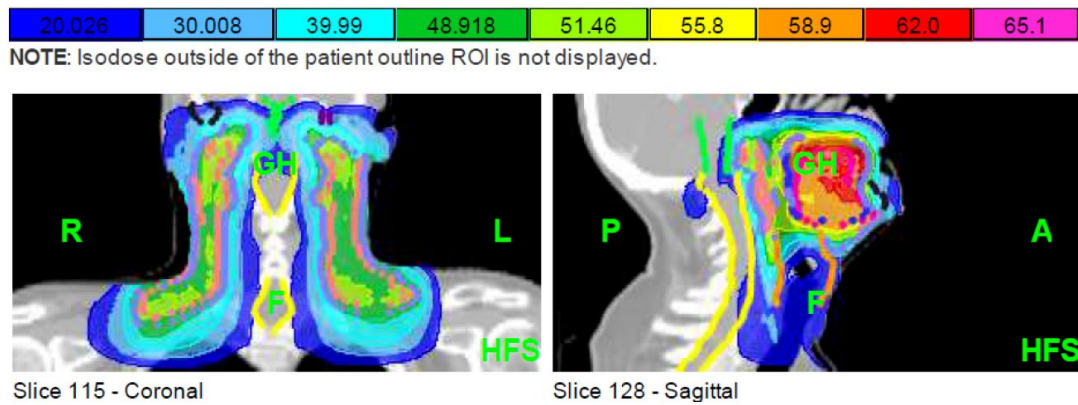
Irradiación externa: mediante técnica de Tomoterapia, con fusión con RM del diagnóstico utilizando boost integrado, se administra una dosis de 64 Gy a 2 Gy/d sobre lecho tumoral y de 53.12 Gy, con fraccionamiento de 1.66 Gy/d, sobre cadenas ganglionares de drenaje cervico- supraclaviculares bilaterales.

Este tratamiento se ha realizado entre los días 04-02-2021 y 22-03-2021. sin incidencias.

Desde entonces el paciente está en seguimiento, la última revisión ha sido en marzo 2022, sin evidencia de enfermedad.



Fibroscopia postradioterapia



Pregunta 1. ¿Qué factores nos indican la necesidad de Radioterapia postoperatoria en este paciente?

Pregunta 2. ¿Sería necesario añadir quimioterapia concomitante?

SARCOMAS

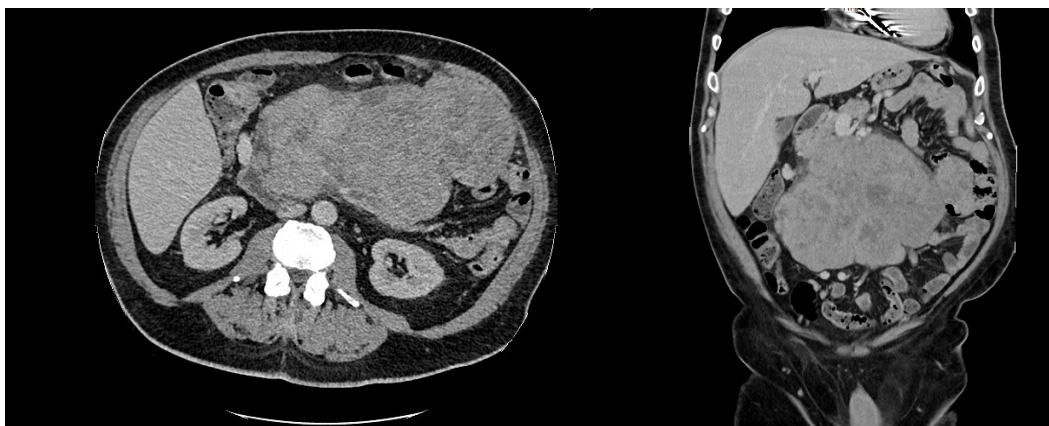
CASOS CLÍNICOS

CASO 1. Varón de 60 años, ECOG PS 0, con antecedentes de DM2, miocardiopatía dilatada portador de DAI.

Acude por masa indolora en hipocondrio y flanco izquierdo asociado a fiebre y estreñimiento de dos meses de evolución.

Pruebas diagnósticas:

- TC abdomino-pélvico: A nivel mesentérico se observa una voluminosa masa centroabdominal, multilobulada de 23,7x12,2x16cm (AP x LL x CC), de aspecto heterogéneo con áreas hipodensas/necróticas en su interior. Que desplaza estructuras vecinas sin llegar a infiltrarse. Se observan adenopatías mesentéricas de tamaño dentro de la normalidad.



Pregunta 1. ¿Qué prueba indicarías?

Pregunta 2. ¿Qué estudio para el estadiaje realizarías?

Pregunta 3. ¿Qué tratamiento indicarías? ¿Qué esquema-dosis indicarías? ¿Qué órganos de riesgo delimitamos?

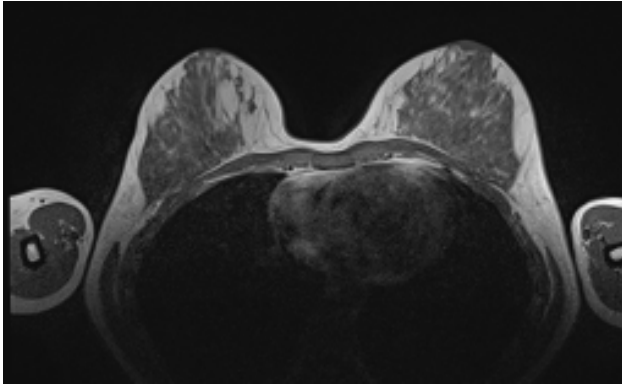
Pregunta 4. ¿Qué seguimiento de control estaría indicado?

CASO 2. Mujer de 27 años, ECOG PS 0, con antecedentes de hipertiroidismo que se autopalpa en cuadrantes superoexternos de la mama derecha un bultoma.

Pruebas diagnósticas:

- Ecografía mama derecha: nódulos isoecoico a CSE de la mama derecha, delimitado, con áreas quísticas en su interior, de 37mm que ha aumentado respecto exploraciones previas

¿Qué otras pruebas diagnósticas indicarías?



Pregunta 1. ¿Qué tratamiento estaría indicado en este caso?

Pregunta 2. Después de conocer la anatomía patológica, ¿Qué estaría indicado?

Pregunta 3. ¿Es necesario realizar estudios de extensión? ¿Qué pruebas estarían indicadas?

Pregunta 4. ¿Qué tratamiento realizarías?

Pregunta 5. ¿Qué seguimiento recomendarías?

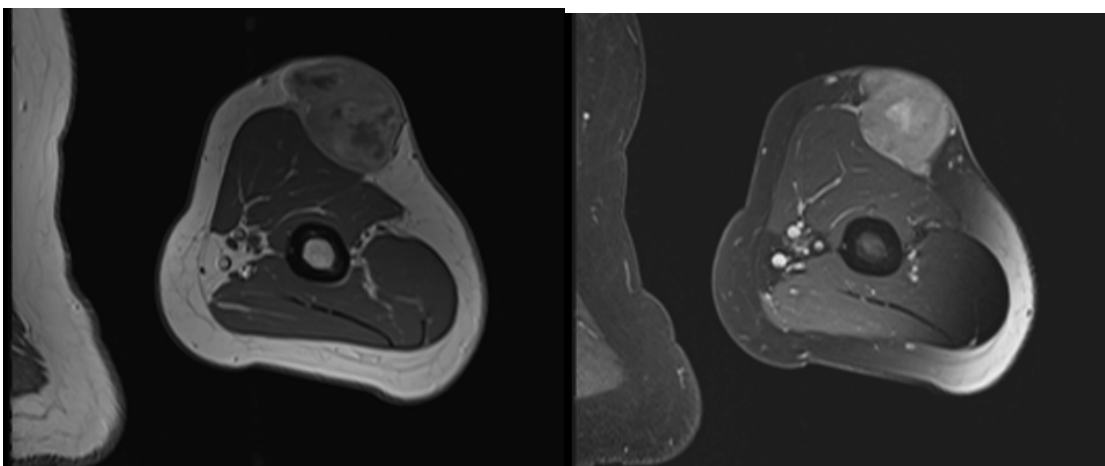
CASO 3. Varón de 77 años con antecedentes de DM2, carcinoma papilar de tiroides tratado con cirugía y radioyodo actualmente en controles.

Acude por autopalpación dolorosa en extremidad superior izquierda.

Pruebas diagnósticas:

- Eco Doppler: tumoración sólida subcutánea de 22x26x33mm bilobulada, delimitada y heterogénea, sin Doppler en su interior. Se encuentra en el trayecto de la vena cefálica que es permeable.
- PAAF: positiva para células malignas que sugieren un sarcoma de alto grado.

Pregunta 1. ¿Qué estaría indicado en este caso? ¿Requiere de más pruebas diagnósticas?



Pregunta 2. ¿Qué estudio de extensión realizarías?

Pregunta 3. ¿Qué tratamiento le propondrías al paciente? En caso de indicar tratamiento con RT, ¿qué esquema de dosis emplearías?

Pregunta 4. ¿Qué seguimiento está indicado?

endometrio tratada con intención radical con histerectomía, doble anexectomía y vaciamiento ganglionar, seguido de QRT adyuvante, actualmente en remisión completa.

Se autopalpa adenopatía inguinal derecho. En su hospital, dado los antecedentes, le realizan un TC que se observa una adenopatía de 12 x 10,5mm de carácter indeterminado. Se orienta inicialmente como hematoma.

Pregunta 5. ¿Estarían indicadas más pruebas? En caso afirmativo, ¿cuáles indicarías?

Ante los resultados, es derivada a un centro de referencia de Sarcomas.

Pregunta 6. ¿Estaría indicado realizar estudios de extensión? ¿Qué prueba indicarías?

Pregunta 7. Con todas las pruebas diagnósticas obtenidas hasta el momento, ¿qué tipo de tratamiento estaría indicado en este caso?

Posteriormente, se realiza resección del tumor y reparación con colgajo.

El informe de AP de la pieza quirúrgica:

- TUMOR DE ADUCTORES IZQUIERDOS: SARCOMA FUSOCELULAR DE ALTO GRADO CON ÁREAS PLEOMÓRFICAS, CON EXTENSOS CAMBIOS ATRIBUIBLES AL TRATAMIENTO. TUMOR VIABLE: 10%. TAMAÑO: 12,8X10X5,9 CM.

- GRADO HISTOLÓGICO: NO APLICABLE (TRATAMIENTO ONCOLÓGICO NEOADYUVANTE)

- EXÉRESIS MARGINAL:

*FOCOS DE TUMOR VIABLE A MENOS DE 1 MM. DEL MARGEN SUPERFICIAL.

*CAMBIOS POSTTRATAMIENTO SIN TUMOR VIABLE A MENOS DE 1 MM. DEL MARGEN MEDIAL Y PROFUNDO, 1 MM DEL MARGEN PROXIMAL Y 2 MM. DEL MARGEN LATERAL).

- ESTADIAJE PATOLÓGICO (pTNM, AJCC 8th Edition): ypT3, IIB

Pregunta 8. ¿Con el informe de AP de la pieza quirúrgica te plantearías un boost postoperatorio?

Preoperatoria	Postoperatoria
Menor volumen a tratar	Mayor volumen a tratar (cambios postquirúrgicos, edema)
Mejor definición volumen	Peor definición volumen

Aumento radiosensibilidad debido a ser tejidos bien oxigenados.	Menor radiosensibilidad por la reducción postquirúrgica de la oxigenación debido al daño vascular.
Aumento de resecabilidad, posibilidad de esterilizar el lecho quirúrgico y de reducir la necesidad de márgenes.	
Menor dosis: 50 Gy +/- boost postoperatorio	Mayor dosis: 60-70Gy postoperatoria
Interferencias en la AP	Permite el examen patológico de toda la muestra tumoral, información más precisa del subtipo histológico, descripción detallada de los márgenes
Mayores complicaciones herida quirúrgica (35%)	Menor complicaciones heridas quirúrgica (17%)
Mejor funcionalidad articulación (15-30%)	Mayor toxicidad tardía y déficit funcional articulación (30-48%)

Pregunta 9. ¿Qué efecto adverso podría presentar en este caso el paciente?

Pregunta 10. ¿Qué seguimiento está indicado?

CARCINOMA DE PULMÓN

CASO 1. ¿RECIDIVA TUMORAL O 2º TUMOR PRIMARIO?

Varón de 69 años que en diciembre del 2007, en el preoperatorio de coleditiasis se descubre un nódulo pulmonar solitario de 1.3cm en LSD, por lo que se inicia estudio. Se realiza biopsia transbronquial de afectación con resultado histológico de adenocarcinoma primario pulmonar estadio IIIB (T1N3M0). Se inicia tratamiento QT con cisplatino-etopósido concurrente con RT que finaliza en enero 2008. Tras lograr respuesta completa confirmada mediante mediastinoscopia negativa en abril 2008 se realiza cirugía mediante lobectomía del LSD y LM en mayo 2008 con hallazgo de remisión completa.

Desde entonces, realiza revisiones periódicas sin evidencia de enfermedad hasta Marzo 2012, fecha en la cual se objetiva una lesión occipital derecha sospechosa de metástasis en RM. Tras descartar recaída sistémica mediante TC-TAP, se realiza neurocirugía mediante craneotomía parietal derecha en marzo 2012. El informe de anatomía patológica confirma presencia de metástasis cerebral de adenocarcinoma pobremente diferenciado con frecuentes células claras con estudio inmunohistoquímico CK7+, CK20 TTF1 -, vimentina - y CD10 -. Posteriormente recibe radioterapia holocraneal con un total de 30Gy en 10 fracciones diarias.

El paciente continúa desde entonces revisiones periódicas según indicaciones de guías clínicas sin objetivar nueva recaída hasta mayo 2022 cuando se realiza:

- TC TAP:

Cambios postquirúrgicos de lobectomía superior derecha y postradioterapia ipsilateral. En segmento apical de lóbulo inferior derecho se visualiza masa central de atenuación de partes blandas de 5.5 x 3.7 cm que infiltra la región más craneal del LM y pared torácica posterior. No adenopatías supra ni infradiaphragmáticas de tamaño ni aspecto patológico. Conclusión: probable carcinoma broncogénico.

- Broncoscopia:

VAS y CV con morfología y movilidad aparentemente normal. Tráquea y carina principal sin hallazgos, morfología y movilidad normal ABD: muñón de lobectomía superior derecha sin signos de infiltración aparente. Inflamación generalizada de la mucosa bronquial, friable a la aspiración. Estenosis segmento 6 derecho en segmentario lateral, se realiza biopsia bronquial (x6) en segmento 6 derecho y cepillados ciegos (x4). Resto permeable al FB hasta límites accesibles. ABI: sin hallazgos, permeable al FB hasta límites accesibles. Se aspiran secreciones.

Se realiza biopsia de mucosa bronquial y cepillados ciegos en segmento 6 derecho por TC el cual informa recidiva en segmento 6 derecho.

RESUMEN: muñón de lobectomía superior sin signos de infiltración. Estenosis segmento 6 derecho en segmentario lateral.

- BAG guiada por TC:

Se realiza biopsia con aguja gruesa de 16G de una masa en hemitórax derecho que invade la pared torácica, obteniéndose 5 cilindros que se remiten a AP. Sin incidencias.

- Anatomía patológica:

Diagnóstico: pulmón (BAG derecha sobre zona radiada): ca epidermoide. Estudio IHQ confirma el fenotipo de CARCINOMA EPIDERMÓIDE p40+/TTF1-. PDI-1 22C3 bajo plataforma AutostainerLink y con controles adecuados, constata un porcentaje de células tumorales positivas del 0%. Este resultado se interpreta como PD-L1 negativo.

Se presenta en comité de tumores pulmonares y se decide tratamiento.

Pregunta 1. ¿En caso de ser lesión primaria se trataría de (TNM)?

Pregunta 2. ¿Qué estadiaje presenta?

Pregunta 3. ¿Tenemos suficiente información para determinar tratamiento?

Pregunta 4. ¿Qué tratamiento indicarías a continuación?

Pregunta 5. ¿En el caso de que se decidiera tratamiento quirúrgico, estaría indicado tratamiento adyuvante?

Pregunta 6. Teniendo en cuenta que el paciente ha recibido neurocirugía y posterior WBRT cerebral, ¿estaría indicado prueba de imagen cerebral? Y si presenta progresión cerebral de nuevo ¿qué tratamiento indicaría?

CASO 2. CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN.

Paciente de 68 años en estudio en Medicina Interna por síndrome de vena cava superior. Refiere desde hace un año aumento de perímetro del cuello que se ha incrementado de forma significativa recientemente asociado a aparición de circulación colateral en tórax anterior del mismo tiempo de evolución. Además, pérdida de 7 kg en 6 meses aproximadamente. No otros síntomas asociados. Es avisado por una alerta radiológica para ingreso.

Como antecedentes patológicos el paciente era HTA, exfumador importe hasta 2019, ex bebedor con abstinencia alcohólica desde 2019.

El paciente actualmente es jubilado y previamente trabajó como técnico informático. Vive con su esposa y tiene tres hijos.

PRUEBAS REALIZADAS:

- TC/TAP:

Gran masa mediastínica de localización paratraqueal derecha, que mide 10 x 9 x 7 cm (CC x AP x T), sugerente de CICP como opción más probable (versus linfoma, timoma). La masa invade la vena cava superior, condicionando una trombosis tumoral de la misma, que se extiende por la vena yugular interna derecha, vena innominada y región proximal de la subclavia derecha y de la ácigos. La masa contacta con la pared anterior de la tráquea y con el cayado aórtico, llegando a borrarse el plano graso de separación en algún corte. Un ganglio subcarinal de tamaño en el límite alto de la normalidad y ganglios supraclaviculares derechos de hasta 7 mm.

- BRONCOSCOPIA:

VAS y CV con morfología y movilidad aparentemente normal.

Tráquea y carina principal sin hallazgos, morfología y movilidad normal.

ABD: Mucosa normal, no se evidencia infiltración mucosa ni lesiones endobronquiales, permeable al BF hasta límites accesibles.

ABI: Mucosa normal, no se evidencia infiltración mucosa ni lesiones endobronquiales, permeable al FB hasta límites accesibles.

- ECOBRONCOSCOPIA: masa pretraqueal (> 50 mm) y adenopatía en estación 7 (6mm). Se localiza masa pretraqueal de > 50 mm de longitud de aspecto heterogeneo, bordes definidos y se realizan 3 punción a dicho nivel. Se localiza adenopatía en estación 7 de 6mm de longitud, de aspecto homogéneo, y se intenta punción a dicho nivel sin éxito ya que al salir el estilete de la aguja se pierde la visión.

- AP de punción guiada por EBUS de masa en región paratraqueal derecha:

Metástasis de carcinoma de células pequeñas.

ICQ: El estudio inmunocitoquímico realizado es positivo para pan-citoqueratinas con un patrón "dot-like" y positivo para Sinaptofisina. Son negativos TTF1, Cromogranina y P40. El índice de proliferación Ki-67 es >85%.

- TC CRANEAL 12/05/2021:

Sin signos de diseminación tumoral intracraneal.

No se observan signos de sangrado agudo intra ni extraaxial.

Línea interhemisférica no desplazada.

Signos de atrofia parenquimatosa supra e infratentorial de distribución bilateral y simétrica, sin un claro predominio regional.

Hemisferios cerebrales con diferenciación córtico-subcortical conservada sin evidencia de efectos de masa ni realces nodulares tras administración de contraste que sugieran la presencia de depósitos secundarios intracraneales.

Sistema ventricular proporcional al calibre de los surcos.

Pequeña hipodensidad focal hemiprotuberancial derecha que podría corresponder con un infarto lacunar crónico.

Ateromatosis calcificadas de los segmentos intracavernoso supraclinoideo de ambas carótidas internas.

Calota craneal con signos de desmineralización ósea identificándose en el hueso parietal derecho una lesión focal esclerosa de 10 mm, ya presente en estudio previo respecto al cual no se ha modificado de forma significativa por lo que no parece corresponder con una lesión agresiva no obstante se recomienda completar con gammagrafía ósea.

- PET TAC 21/05/2021

Tórax:

Ganglio subcarinal con tamaño y metabolismo en el límite alto de la normalidad (SUV max 3.0), una posible adenopatía en mamaria interna derecha en continuidad metabólica con la masa, y ganglios supraclaviculares derechos con SUV max 2.9. No otras adenopatías hiliomediastínicas ni abdominopélvicas con incremento metabólico significativo.

Abdomen y pelvis

Hígado, bazo, área pancreática, suprarrenales sin hallazgos metabólicos de sospecha. Foco de intensa actividad metabólica con SUV max 13.4 en teórica localización de asa de delgado a nivel ligeramente supraumbilical izquierdo.

Recomendamos completar estudio.

Estructuras óseas incluidas sin lesiones sospechosas por actividad metabólica.

Recordamos que la PET-FDG no permite detectar lesiones que se encuentren por debajo del límite de resolución de sistema ni aquellas que muestren un bajo grado metabólico.

Conclusión:

- Masa mediastínica descrita en CT previo con intensa actividad metabólica sugestiva de actividad tumoral a correlacionar histopatológicamente.
- Intenso foco hipermetabólico en teórica localización de asa de delgado, completar estudio.

Juicio clínico:

Carcinoma microcítico de pulmón con extensión locorregional.

Se plantea en comité de tumores para decisión de tratamiento.

Pregunta 1. ¿Ante qué estadio tumoral nos encontramos?

Pregunta 2. ¿Qué tratamiento plantearías?

Pregunta 3. ¿Qué tratamiento radioterápico considerarías óptimo?

Pregunta 4. ¿Consideras necesaria la realización de PCI en este paciente?

Pregunta 5. En el caso de PCI, posteriormente si objetivamos en RM de control metástasis cerebrales, ¿podríamos aportar otro tratamiento?

Pregunta 6. ¿Qué esquema de QT estaría indicado emplear?

CASO 3. ADENOCARCINOMA DE PULMÓN, TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS CIRUGÍA.

Paciente de 62 años que acude a consultas de Neumología para estudio de nódulo pulmonar solitario en radiografía de tórax.

El paciente presenta antecedentes de exfumador IPA 58, EPOC enfisematoso, bronquiectasias y dislipemia

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- TC tórax:

Numerosas adenopatías mediastínicas, no obstante subcentimétricas e inespecíficas.

Conclusión: Control de paciente con antecedente de neumonía por SARS-CoV-2, en el que se observan datos de enfisema paraseptal, asociado a bronquiectasias cilíndricas. Nódulo cavitado en vértice pulmonar izquierdo, de 13 mm y micronódulo de 6 mm en segmento apicoposterior de LII, de los que se recomienda seguimiento.

- TC y PET:

- Crecimiento del nódulo en lóbulo superior Izquierdo, que en la actualidad mide 15 mm y parece presentar mayor obliteración de la grasa mediastínica adyacente, sosepcho.

- Disminución de tamaño y densidad del nódulo en segmento apicoposterior del LII.

- Agrupación de micronódulos de distribución peribronquial en LM que podrían traducir proceso Inflamatorio/infeccioso de pequeña vía.

- PFR:

FVC 3030(87%), FEV1 2420 (88%), coc 80. DLCO 63%. KCO 68%.

- BRONCOSCOPIA:

VAS y CV con morfología y movilidad aparentemente normal. Tráquea y carina principal sin hallazgos, morfología y movilidad normal. ABD: Sin hallazgos, permeable al BF hasta límites accesibles. ABI: Se observa segmento 4' en llingula como variante de la normalidad, permeable al FB hasta límites accesibles. Se realiza BAL en segmento apicoposterior instilando 2 alicuotas de 50cc, recuperando 20cc. No se observan lesiones endobronquiales sospechosas. RESUMEN: Broncoscopia normal.

Se presenta en Comité de Tumores por nódulo en lóbulo superior izquierdo de 15 mm, con decisión de Cx.

Se realiza lobectomía LSI + linfadenectomía hiliomediastínica VATS con biopsia intraoperatoria, con postoperatorio satisfactorio. El 28/10/2021 se retira el drenaje endotorácico.

- ANATOMÍA PATOLÓGICA: Pulmón - Biopsia-incisión:

Segmentectomía pulmonar atípica (LSI) que mide 8 x 4 x 2,5cm. La pleura tiene una zona irregular con partes blandas adheridas y de consistencia incrementada que a la sección corresponde con un nódulo periférico con áreas heterogéneas parduzcas y blanquecinas de 2x1.5 cm y que se encuentra a

Diagnóstico intraoperatorio: Adenocarcinoma pobremente diferenciado (alto grado).

- Anatomía patológica:

Lobectomía inferior izquierda con adenocarcinoma predominantemente sólido (40%, con 30% de áreas de patrón papilar, 15% de patrón micropapilar y 15% de patrón acinar complejo) que mide 5,1 cm (el tumor se extiende en el área multiquística descrita macroscópicamente). Se objetiva franca infiltración de pleura parietal, atravesando la totalidad de sus capas e infiltrando el parche de pleura parietal adherido a la pieza (P L2) aunque con límites quirúrgicos (partes blandas) libres. Se objetiva extensión a través del espacio aéreo y llamativas imágenes de angio-invasión de vasos arteriales de mediano calibre, en el seno de la neoplasia. Borde quirúrgico broncovascular, sin evidencia de neoplasia. Ganglios linfáticos (2 prevasculares, 3 de la estación 11L, 1 peribronquial aislado de la pieza quirúrgica y 1 de la ventana aortopulmonar) sin evidencia de metástasis.

DIAGNÓSTICO: Adenocarcinoma de pulmón pT3pN0. Estadio IIB. (TNM, 8ª edición).

- ESTUDIO COMPLEMENTARIO:

- FISH PARA LA DETECCIÓN DE REORDENAMIENTOS DE RET: Negativo; analizados 100 núcleos solo se observan reordenamientos del locus del gen RET en 8 células (8%). Punto de corte >15%.

- IHQ: positivo para CK7, con expresión débil en las áreas pobremente diferenciadas para CK20 y negatividad para p40, TTF1, napsina y marcadores neuroendocrinos (CD56, sinaptofisina y cromogranina) así como para CD34. Las células neoplásicas tienen pérdida parcial de expresión de BRG1 (SMARCA4).

- ALK: negativo.

- ROS1: negativo.

- PD-L1 22C3: negativo.

Se presenta de nuevo en Comité de tumores de tórax para valorar tratamiento adyuvante.

Pregunta 1. ¿Por qué razón es necesario tratamiento adyuvante?

Pregunta 2. De haberse objetivado en pruebas de imagen los hallazgos descritos en anatomía patológica, motivo por el cual se plantea tratamiento adyuvante. ¿El paciente debería haber recibido tratamiento neoadyuvante?

Pregunta 3. En el caso de precisar tratamiento adyuvante, ¿qué tratamiento indicarías?

Pregunta 4. ¿Qué tipo de QT, en el caso de indicar QT, estaría indicada?

Pregunta 5. ¿Qué dosis de tratamiento, en el caso de indicar RT, aplicarías?

Pregunta 6. ¿Qué volúmenes deben ser tratados?

CASO 4. SBRT CARCINOMA DE PULMÓN

Varón de 75 años que en seguimiento radiológico de un carcinoma epidermoide de laringe T3N0M0 tratado mediante laringectomía total con vaciamiento cervical funcional bilateral se objetiva nódulo pulmonar y se inicia estudio.

El paciente presenta antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, EPOC, exfumador IPA 60, cardiopatía isquémica y portador de prótesis fonatoria

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- TC TÓRAX:

Cambios postquirúrgicos en relación con laringectomía total el paréntesis estudio calidad subóptima por ausencia administración de contraste para valoración de dicha patología) no se visualizan adenopatías supradiaphragmáticas de aspecto radiológico patológico. No derrame pleural ni pericárdico.

Ateromatosis parcialmente calcificada en circulación coronaria.

A nivel del vértice pulmonar derecho se visualiza un cambio de aspecto fibrocicatricial que muestra un engrosamiento nodular asociado no visualizada en estudio previo de aproximadamente 11 mm y del que recomendamos valoración dirigida con técnicas complementarias.

- PET TC:

Intensa actividad metabólica focal en región postquirúrgica/traqueostomía imprescindible valoración, no podemos descartar viabilidad tumoral, ver descripción.

Lesión pulmonar en vértice derecho con incremento patológico de metabolismo sugestivo de viabilidad tumoral.

Pequeño foco hipermetabólico en musculatura de hombro derecho, indeterminada.

Incremento metabólico focal en colon derecho a valorar necesidad de completar estudio.

Se comenta en caso en el comité y se decide tratamiento radical.

Pregunta 1. ¿Qué tratamiento radical según las guías NCCN estaría indicado?

Pregunta 2. ¿Cuál es la indicación de SBRT en cáncer de pulmón?

Pregunta 3. ¿Qué dosis de RT se emplea en SBRT?

Pregunta 4. Desconocemos el diagnóstico histológico del paciente, ¿es imprescindible?

Pregunta 5. ¿Cuáles son los volúmenes recomendados?

PRÓSTATA

CASO 1. Paciente de 58 años, sin antecedentes médicos de interés, que en análisis de screening de PSA objetiva en octubre de 2011 un PSA = 6.56 ng/ml.

Biopsia: 6 cilindros libres de tumor el LD; ADC Gleason 2 + 3 en 4 cilindros de 6 en LI

RM: cT2c cN0 Mx

Pregunta 1. ¿Solicitaría más pruebas diagnósticas?

Pregunta 2. ¿Qué opciones de tratamiento le plantearía a este paciente?

Se decide tratar con RTE (IG-IMRT: Próstata 72.5 Gy (DEQ2Gy 82.9 Gy) y Vs: 58 Gy. Fin 15/06/12) + HT (6 meses neo-concomitante), y en controles posteriores se observa esta progresión de PSA:

- PSA (20/07/12): 0.3 ng/ml. Testosterona: 0.3 ng/ml
- PSA (20/11/12): 0.5 ng/ml. Testosterona: 2.88 ng/ml
- PSA (12/03/13): 2.1 ng/ml. Testosterona: 4.69 ng/ml
- PSA (24/04/13): 2.4 ng/ml. Testosterona: 4.63 ng/ml

Gammagrafía ósea (13/05/13) negativa

RM pélvica (22/05/13) afectación de ambos lóbulos, con rotura capsular y afectación de VSD. **cT3b N0**

Biopsia 18 cilindros negativos para tumor

Pregunta 3. ¿Es subsidiario de rescate?

Pregunta 4. ¿Qué otras pruebas solicitaría en este momento?

PSA (06/08/13): 11.3 ng/ml

Para descartar enfermedad a distancia se solicita PET-TC colina (09.08.2015): enfermedad tumoral activa en vesícula seminal derecha (SUV 2.29) y dudosa adenopatía paraaórtica SUV (1.1).

Pregunta 5. A la vista del incremento del PSA y el resultado del PET-TC, ¿cuál sería su actitud?

CASO 2. Paciente de 72 años, diagnosticado de adenocarcinoma de próstata Gleason 3 + 3 en 2016 con PSA 5.5 ng/ml. Siguió controles de PSA:

Abril 2016: 6.1 ng/ml

Noviembre 2016: 6.3 ng/ml

Marzo 2018: 6.9 ng/ml

Octubre 2018: 7.2 ng/ml

Febrero 2019: 7.5 ng/ml

En septiembre de 2019 se realiza prostatectomía radical (Da Vinci) con AP: adenocarcinoma de próstata que afecta a ambos lóbulos y sobrepasa la cápsula prostática en LPD, Gleason 4 + 3, con márgenes positivos en el ápex. pT3aNxMx

Se realiza TC abdominopélvico: no se observan adenopatías ni lesiones óseas sugestivas de metástasis.

Gammagrafía ósea negativa

pT3a cN0 M0

Se realiza seguimiento con PSA.

PSA nadir (27/11/19) < 0.08 ng/ml: Testosterona 4.8 ng/ml

PSA mayo 2020: 0.1 ng/ml

PSA septiembre 2020: 0.13 ng/ml

PSA enero 2021: 0.15 ng/ml

PSA mayo 2021: 0.18 ng/ml

PSA septiembre 2021: 0.21 ng/ml

Pregunta 1. ¿Considera correcto el manejo de este paciente?

Pregunta 2. ¿Qué tratamiento plantearía en estos momentos?

Pregunta 3. ¿Solicitaría alguna prueba de imagen adicional?

Pregunta 4. ¿Se beneficiaría de tratamiento hormonal?

CASO 3. Paciente de 68 de edad con antecedentes de fibrilación auricular en tratamiento con digoxina y anticoagulado. Diagnosticado en el año 2011 de adenocarcinoma de próstata Gleason 6 (3+3), PSA 9.05ng/mL, estadio T1cN0M0. Bajo riesgo.

Recibió tratamiento con radioterapia con intención radical entre los días 19.07.2011 y 12.09.2011 sobre la próstata con margen de 74Gy mediante 4 campos isocéntricos conformados, de fotones 18 MV procedentes de acelerador con colimador multiláminas. El fraccionamiento utilizado fue el estándar de 2Gy/fracción, 5 veces/semana.

Ha continuado revisiones periódicas con analíticas seriadas, presentando descenso progresivo de los niveles de PSA, alcanzando un nadir de 1,29 ng/mL en febrero 2014.

Desde entonces, elevación lenta del PSA.

Enero 2016: PSA: 3,48 ng/ml, abril 2017: PSA: 4,25 ng/mL, Septiembre 2017: PSA: 5,30 ng/ml.

En marzo 2018, ante un nivel de PSA: 7,03ng/mL, se solicitó PET-TAC-colina, observándose un discreto aumento de la actividad metabólica en próstata, sin evidencia adenopática o a distancia

Se realizó biopsia prostática con resultado de: ASAP en 1 de 8 cilindros de lóbulo izquierdo (ZP), resto de tejidos prostáticos (ZTI, ZPD) y ZTD) sin evidencia de malignidad.

Pregunta 1. ¿Qué tratamiento le ofrecería a este paciente en primera instancia?

Al no poder confirmar la presencia de tumor localizado por las biopsias se mantuvo seguimiento conjunto con Urología, y (dada la comorbilidad del paciente, y de acuerdo con él) se decidió no pautar HT.

En revisión 25/2/2020: PSA 8,30ng/mL por lo que se solicita nuevo PET-TAC-colina, con discreto incremento de la actividad metabólica en LPI. Y RMp realizada en agosto de 2020 mostrando la zona central algo heterogénea con algún foco más hipointenso, ya presente en la RM previa de 2018. PIRADS-3

En la biopsia de diciembre del 2020: Adenocarcinoma acinar en 1 cilindro de los 25 cilindros totales. Afecta 3,5 milímetros de un cilindro de 7 mm localizado en zona transicional izquierda (equivale al 50% del cilindro). Porcentaje total del tejido prostático afectado por el tumor: 1,11%,

Pregunta 2. Tras la biopsia positiva, ¿qué cambio de estrategia realizaría?

Pregunta 3. Entre los tratamientos locales disponibles en la recaída tras RTE, ¿cuál consideraría adecuado en este paciente?

CASO 4. Varón de 63 años sin antecedentes de interés, con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (3+4), realizándose PTR en enero de 2017 → pT2bNx R0.

PSA marzo 2017: 0.09 ng/mL

PSA abril 2017: 0.08ng/mL

PSA agosto 2017: 0.07ng/mL

PSA enero 2018: 0.15ng/mL

En RMp realizada en febrero 2018: cambios secundarios a prostatectomía sin restos prostáticos. No restos de glándulas seminales. No se aprecian lesiones a nivel del recto. No ganglios patológicos iliacos ni retroperitoneales, así como tampoco imágenes que sugieran extensión ósea.

En marzo 2018 se llevó a cabo RT rescate (PSA 0.15ng/mL) en otro centro.

- PSA junio 2018: 0.17ng/mL

- PSA noviembre 2018: 0.23ng/mL
- PSA mayo 2019: 0.42ng/mL
- PSA agosto 2019: 0.7ng/mL
- PSA diciembre 2019: 1.00ng/mL
- PSA enero 2020: 1.15ng/mL

Pregunta 1. ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

En las pruebas de imagen se objetiva la presencia de adenopatía iliaca interna derecha y lesión nodular en suprarrenal izquierda sospechosas de malignidad.

Pregunta 2. ¿Qué dosis y qué campo de tratamiento recomendaría?

Entre los días 28.05.2020 y 02.06.2020 recibió tratamiento con Radioterapia.

En TC de control en enero de 2020: Sin evidencia de enfermedad. Estabilidad de la lesión nodular suprarrenal izquierda a controlar. No se identifican adenopatías pélvicas, mesentéricas ni retroperitoneales de aspecto patológico. No lesiones óseas.

- PSA enero 2021: 0.05ng/mL. Testosterona 1ng/mL
- PSA abril 2021: 0.07ng/mL
- PSA julio 2021: 0.12ng/mL
- PSA septiembre 2021: 0.22ng/mL
- PSA enero 2022: 0.6ng/mL

Pregunta 3. ¿Qué prueba de imagen solicitaría?

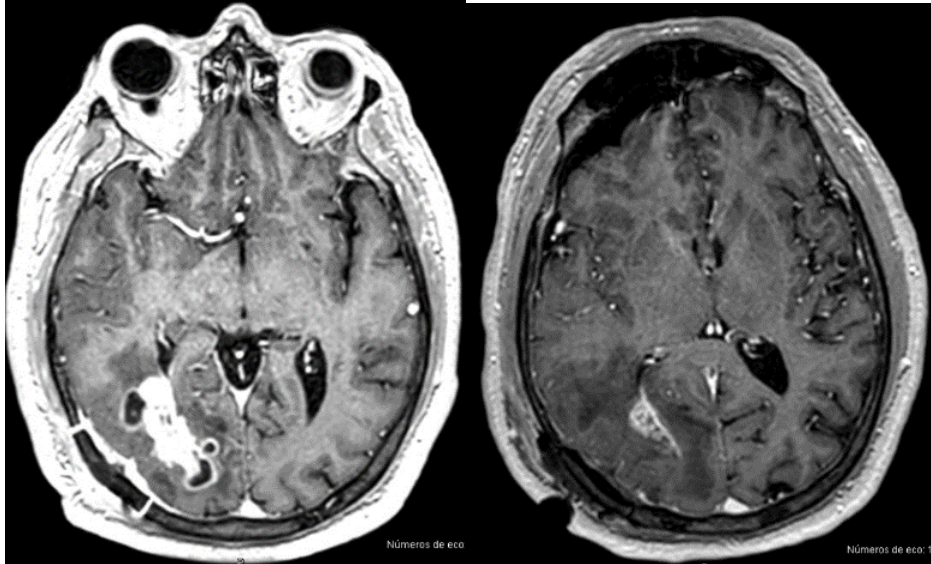
Pregunta 4. ¿Qué tratamiento propondría? ¿Añadiría hormonoterapia?

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CASO 1. Paciente varón de 56 años con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con Enalapril 20mg, ECOG 0, que acude a servicio de Urgencias por inestabilidad de la marcha, debilidad generalizada y asimetría facial de una semana de evolución.

Le realizan un TC craneal donde se evidencia una masa sugestiva de glioma de alto grado e ingresa para completar estudio.

RMN:



Pregunta 1. ¿Cuál sería la primera opción de tratamiento?

Pregunta 2. En caso de no poder realizarse la primera opción, ¿Qué tratamiento elegiría?

Pregunta 3. ¿Cuál es el esquema estándar en el tratamiento combinado con RT-QT en el GBM?

Pregunta 4. En caso de paciente anciano con buen estado general, ¿Qué tratamiento propondría?

Pregunta 5. Para la delimitación del volumen a tratar tras la cirugía qué debe incluir el GTV:

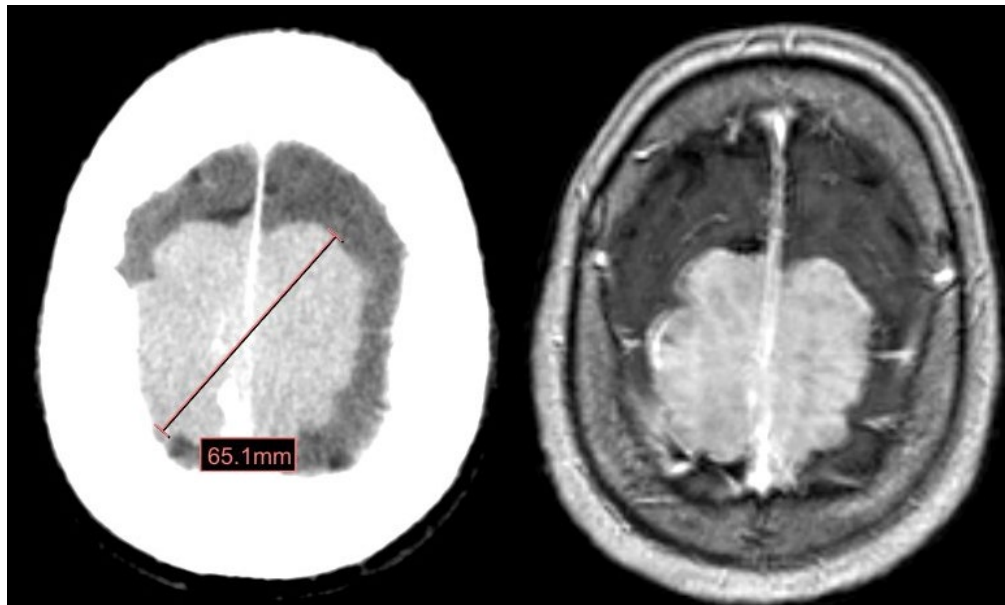
CASO 2

Varón de 54 años que en Noviembre de 2016 acude al servicio de Urgencias refiriendo debilidad y descoordinación del hemicuerpo izquierdo, disartria y bradipsiquia.

Pregunta 1. En esta situación, ¿qué pruebas complementarias se solicitarían?

Se realiza TC craneal de Urgencia con hallazgos de A ambos lados de la hoz y a nivel de la convexidad cerebral se identifica voluminosa masa extraaxial, de hasta 25.9 x 57 x 58 mm (CC x AP x T) presenta intenso realce homogéneo tras la administración de CIV y erosiona levemente la tabla interna de la calota. Asocia discreto edema perilesional en lóbulo frontal derecho y obliteración de surcos corticales de la convexidad. Hallazgos que sugieren meningioma.

Tras estos resultados se realiza RMN craneal con hallazgos de leve extraaxial en la convexidad frontal, con epicentro en la hoz cerebral, redondeada, con un diámetro anteroposterior de 5 cm transverso de 6 cm y craneocaudal de 5,7 cm. Crece simétricamente a ambos lados de la hoz e infiltra completamente la luz de un segmento de aproximadamente 6 cm del seno sagital superior; sobre el que asienta. Se trata de una lesión sólida, homogénea, con intenso realce postcontraste. Por su localización y características es compatible con meningioma. Apenas condiciona edema en el parénquima subyacente, y condiciona efecto de masa sobre el cíngulo, cuerpo caloso y cuerpo de ventrículos laterales, sin condicionar herniación significativa de estructuras. Conclusión: Lesión extraaxial **compatible con meningioma** de 5 x 6 x 5.7 cm, que asienta sobre la convexidad frontal e infiltra ampliamente hoz cerebral y seno sagital superior.

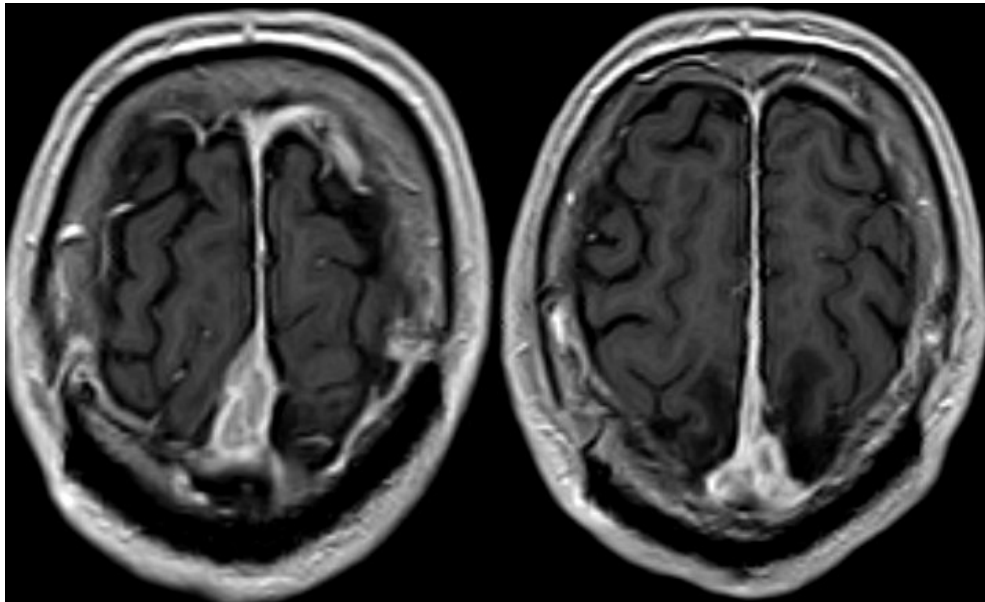


Pregunta 2. ¿Qué haría con los resultados expuestos?

La AP fue de **Meningioma atípico grado II.**

Pregunta 3. ¿Qué característica patognomónica patológica presentan los meningiomas?

En Marzo de 2017 se realizó RM de control con hallazgos de cambios postquirúrgicos en área frontoparietal bilateral, con alteración de señal parenquimatosa subyacente. Persistencia de resto tumoral en hoz cerebral, englobando al seno venoso sagital superior, desde el tercio medio del área pre-frontal, con extensión occipital. Pequeño resto de meningioma, frontal, para-sagital izquierdo, sin cambios en su tamaño.

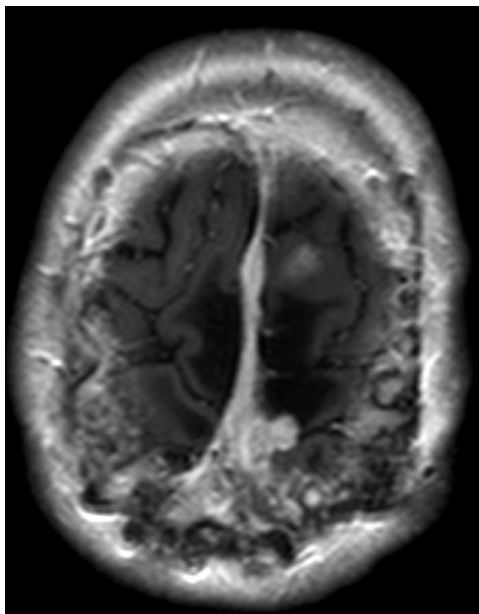


Pregunta 4. Ante los hallazgos de la RMN, ¿cuál sería el siguiente paso a realizar?

Pregunta 5. ¿Qué tratamiento propondrías al paciente?

Pregunta 6. Para la delimitación de volúmenes tras cirugía el GTV incluirá:

En Enero de 2019 presenta recaída sobre lecho tumoral.



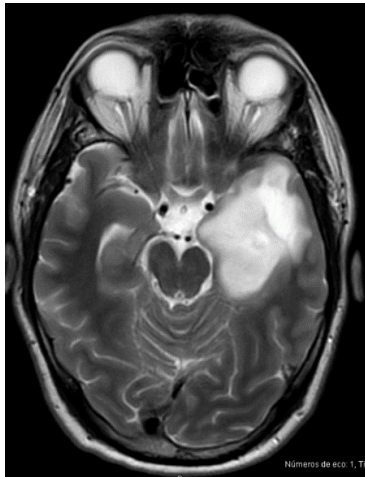
Fue reintervenido en abril de 2019 y posteriormente presenta recurrencia de la lesión en la vertiente anterior de la cavidad.

Pregunta 7. ¿Qué manejo propondrías en el momento actual?

CASO 3. Varón de 35 años sin antecedentes de interés, que comienza estudio en agosto 2021 por episodios de crisis vs sincopes. Se realiza

RM cráneo al diagnóstico: Hallazgos compatibles con lesión con patrón infiltrativo afectando a lóbulo temporal, frontal, ínsula, cápsula interna/putamen izquierdos,

sin realce ni aumento de la perfusión, si bien existen criterios de incipiente agresivización en espectroscopia.



Pregunta 1. Que características presentan los astrocitomas de bajo grado:

Es intervenido en Noviembre de 2021 con resección parcial, con AP de *tumoración glial difusa de baja-moderada densidad celular*, que en su mayoría corresponde a astrocitos fibrilares con atipia nuclear y presencia de una mitosis/10 c.m.g.a. Focalmente se evidencian zonas con núcleos redondeados y halo claro perinuclear. El tumor presenta en el estudio de secuenciación, la mutación IDH2, por lo que conjuntamente con el patrón inmunohistoquímico mutado para ATRX y P53, el tumor corresponde a un ASTROCITOMA DIFUSO IDH MUTADO grado 2.

Tras la cirugía, se realiza RM de control en Diciembre 2021 con hallazgos de persistencia tumoral.

RM Craneal Diciembre 2021



Pregunta 2. Ante este tumor glial de bajo grado, intervenido con resección parcial, ¿Cuál sería el manejo posterior?

Pregunta 3. Para la delimitación de los volúmenes tras cirugía el GTV incluirá:

Pregunta 4. En los astrocitomas grado II de alto riesgo, la mejor opción terapéutica es:

Pregunta 5. El seguimiento de los tumores gliales de bajo grado se realiza:

CASO 4. Varón de 45 años que comienza estudio en Panamá en 2013 tras crisis comicial. En TC craneal se objetiva LOE frontal izquierda que se confirma con RMN craneal. Es intervenido Junio de 2013 en Panamá donde se realiza cirugía de resección completa con hallazgos de Oligodendroglioma grado II, 1p19q.

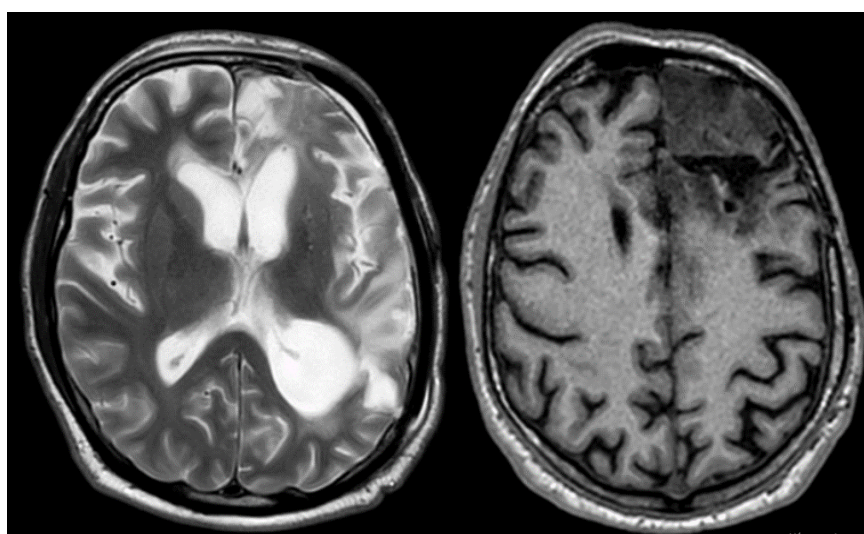
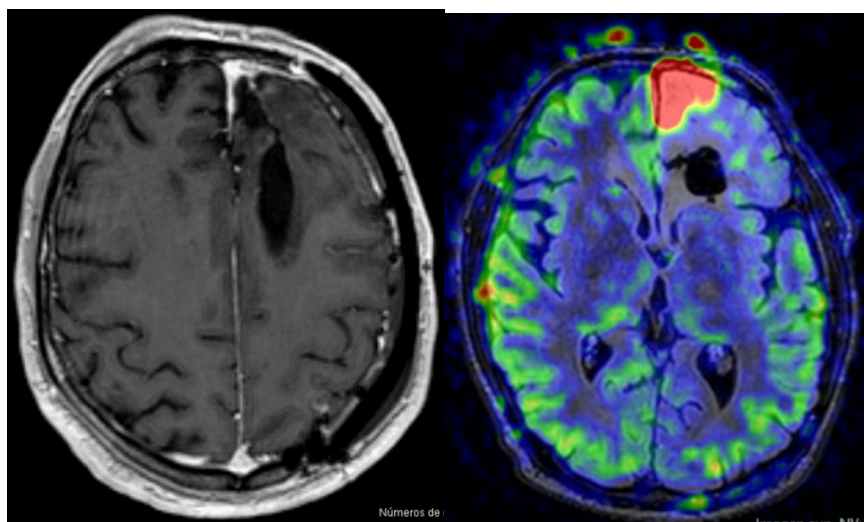
Pregunta 1. Que características tiene el Oligodendroglioma?

Pregunta 2. Tras la cirugía, ¿cuál es el mejor manejo a seguir en este paciente?

En el seguimiento hasta que en RM de Febrero de 2021 se objetiva: foco de realce de 4 mm tras la administración de contraste paramagnético, no visible en el estudio previo y sugestivo de recidiva tumoral.

Es intervenido en Mayo de 2021 mediante lobectomía parcial frontal izquierda, con hallazgos de Oligodendroglioma grado II de la WHO.

En RM Postquirúrgica de Septiembre de 2021 se objetivan signos de recidiva tumoral en región frontal y temporoparietal izquierda con realce en T2.



Pregunta 3. ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento en el momento actual?

Pregunta 4. Para la delimitación de los volúmenes tras cirugía el GTV incluirá:
