

# RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA EXTRACRANEAL UN NUEVO PARADIGMA EN TERAPÉUTICA ONCOLÓGICA EXPERIENCIA PRELIMINAR

NELSON URDANETA L, ANDRÉS VERA G, LAURA RUAN S, JESÚS DÁVILA P, SARA OTT I, ERICK SALCEDO, BELKIS LÓPEZ, ENRIQUE GUTIÉRREZ, RAÚL VERA V.

SERVICIO DE RADIOTERAPIA CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD. CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. BERNARDO GUZMÁN BLANCO”

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Presentar resultados preliminares del tratamiento con radioterapia estereotáctica extracraneal en metástasis hepáticas, tumores pulmonares y otras lesiones metastásicas. **MÉTODOS:** Se describe método terapéutico y se presenta un análisis prospectivo de 25 pacientes tratados en el servicio de radioterapia la Trinidad con esta modalidad de radioterapia de alta precisión, desde marzo de 2009. Se utilizó un acelerador lineal Varian® IX versión *Trilogy* con equipo de imágenes incorporado. Las dosis de radioterapia oscilaron entre 60 Gy en 3 fracciones a 44,5 Gy en 10 fracciones. El tiempo de seguimiento osciló de <1 mes a 16 meses. **RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 25 individuos (44 lesiones); 14 pacientes con metástasis hepáticas, 5 con metástasis pulmonares (3 de ellos también recibieron tratamiento por metástasis hepáticas), 4 con tumores primarios de pulmón, 2 con metástasis vertebrales y 3 con otras lesiones secundarias. La tolerancia al tratamiento fue en general satisfactoria, sin complicaciones severas. Se observó estabilización o regresión parcial de las lesiones en 17 pacientes, persistencia o progresión local en 3 pacientes. En 13 individuos la enfermedad a distancia permaneció estable y en 10 ocurrió progresión de la misma, durante este tiempo limitado de seguimiento. Cuatro pacientes han fallecido con enfermedad. **CONCLUSIONES:** La radioterapia extracraneal estereotáctica es una modalidad terapéutica novedosa, con gran potencial en el manejo multidisciplinario de las enfermedades neoplásicas. Los resultados preliminares de este trabajo, demuestran su efectividad, seguridad y la factibilidad de su aplicación en nuestro país.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, metástasis, radioterapia, técnica, estereotáctica, multidisciplinario.

## SUMMARY

**OBJECTIVES:** Present the preliminary results obtained with stereotactic body radiation therapy in liver metastases, pulmonary tumors and other metastatic lesions. **METHODS:** Treatment is described, presenting a prospective analysis of 25 patients treated in La Trinidad Radiation Therapy Service since March 2009. Patients were treated using a dual energy IX Varian® linear accelerator *Trilogy* version, with on board imaging. Doses of radiation varied from 60 Gy in 3 fractions to 44.5 Gy in 10 fractions. Follow up time varied from < 1 month to 16 months. **RESULTS:** Total of 25 patients were included in the study (44 lesions); 14 patients with liver metastases, 5 with lung metastases (3 of them also received treatment for liver metastases), 4 primary lung tumors, 2 vertebral metastases, and 3 with other metastatic lesions. Treatment was in general well tolerated with no serious complications. Partial regression or stabilization of the treated lesions occurred in 17 patients, persistence or local progression was seen in 3 patients. In 13 individuals there was no appearance of new metastatic disease and 10 showed progression of distant disease, during this limited follow up time. Four patients have died with disease. **CONCLUSIONS:** Stereotactic body radiation is a novel high precision radiation therapy technique with a great potential in the multidisciplinary management of patients with neoplastic disease. The preliminary results of this study and the review of the literature support the safety, and effectiveness of this treatment modality and the feasibility of employing in Venezuela.

**KEY WORDS:** Cancer, metastases, radiation therapy, technique, stereotactic, multidisciplinary.

---

Recibido: 17/08/2010 Revisado: 16/10/2010  
Aceptado para publicación: 12/12/2010

---

---

Correspondencia: Dr. Nelson Urdaneta L. Instituto Médico La Floresta Av. La Floresta con calle Sta. Ana. Instituto Médico La Floresta Caracas, Venezuela. Tel: 0212-2857705-0414.3089216 Fax: 0212-2853113.

E-mail: nurdanetal@yahoo.com

---

## INTRODUCCIÓN

La radioterapia estereotáctica extracraneal (RTEE) es una modalidad de tratamiento radiante novedosa de alta precisión, en la cual se utilizan dosis ablativas de radiación con hipofraccionamiento por lo general con 1-5 fracciones, empleando técnicas estereotáctica, con radioterapia conformada con planificación 3D (RTC-3D) <sup>(1)</sup> o radioterapia de intensidad modulada (RTIM) <sup>(2)</sup>, siendo imprescindible el empleo de radioterapia guiada por imágenes (RTGI) <sup>(3)</sup> antes de cada fracción de tratamiento.

La RTEE se desarrolló inicialmente en el Instituto Karolinska en Estocolmo, con los trabajos pioneros de Lax y Blomgren en 1994, en base a los principios de la radiocirugía o radioterapia estereotáctica craneal. Estos investigadores diseñaron un equipo de inmovilización corporal con marcadores fiduciaros combinado con compresión abdominal, para el tratamiento de diversas lesiones en hígado y pulmón <sup>(4)</sup>. Posteriormente se realizan los estudios en Japón de Uematsu y col., en 1998 combinando un equipo de TC y un acelerador lineal *FOCAL UNIT*, fusión de TC y AL, aplicando este sistema en el tratamiento de tumores primarios de pulmón y metástasis pulmonares <sup>(5)</sup>. Luego en la Universidad de Indiana en Norte América, Timmerman y col. <sup>(6)</sup> en el 2003, realizan un estudio fase I en carcinoma de pulmón inoperable por razones médicas. El desarrollo ulterior de esta disciplina ha sido continuo, representando en la actualidad una nueva alternativa dentro del armamento terapéutico en oncología <sup>(7)</sup>. La RTEE se comenzó a aplicar en el servicio de Radioterapia La Trinidad GURVE, del Centro Médico Docente La Trinidad en marzo de 2009. El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia preliminar con el uso de esta modalidad terapéutica.

## MÉTODOS

Se realizó un análisis prospectivo de 25 pacientes tratados con RTEE en el Servicio de Radioterapia La Trinidad, desde marzo de 2009 a julio 2010. La edad de los pacientes osciló de 24 a 88 años, media de 66 años. En cuanto a la distribución por sexo, 14 pacientes eran varones y 11 hembras.

### TÉCNICA DE TRATAMIENTO

El tratamiento fue realizado en un acelerador lineal Varian® IX versión *Trilogy*, con equipo de imágenes incorporado (OBI), previa obtención de tomografía axial computarizada en 4D, y planificación del tratamiento con un sistema eclipse con reconstrucción en 4D. La primera etapa para la realización de la RTEE, es la inmovilización adecuada del paciente. En este sentido se han utilizado diversos dispositivos, en nuestra institución empleamos el *Sistema Body Fix (Medical Intelligence)*®, el cual consta de una plataforma de soporte, un colchón individual que se adapta por medio del vacío a la forma del cuerpo del paciente y de una cubierta de plástico la cual recubre e inmoviliza al paciente al hacer igualmente el vacío por medio de una bomba aspiradora; además al paciente se le coloca por debajo del plástico una pieza de poliestireno sobre el epigastrio para limitar los movimientos respiratorios. Figura 1A y 1B.

Una vez adaptado el inmovilizador al paciente se debe realizar la tomografía computarizada 4D (TC-4D) <sup>(8)</sup>. Por medio de esta técnica se logran una serie de imágenes de TC-3D obtenidas en un número diverso de fases respiratorias. Para adquirir las imágenes se utiliza una señal de referencia externa que registra los movimientos de ascenso y descenso del abdomen del paciente, se coloca una caja con reflectores infrarrojos sobre el abdomen superior, y los movimientos de este dispositivo son capturados por una cámara infrarroja (*Real time position management system-RPM-Varian Medical*



Figura 1A. Dispositivo de inmovilización *Body Fix*.



Figura 2A. Obtención de la TC-4D.



Figura 1 B. Dispositivo de inmovilización *Body Fix*.



Figura 2B. Obtención de la TC-4D.

*Systems*). Posteriormente las proyecciones axiales de las imágenes tomográficas se seleccionan haciendo una reconstrucción en imágenes de TC-3D en varias fases del ciclo respiratorio. Se utilizan por lo general 10 fases espaciadas por igual para describir el movimiento temporal de la caja torácica. Estas 10 fases se analizan en conjunto por diversos sistemas, y se traza una imagen integrada del volumen blanco interno (ITV), la cual se utilizará para la planificación, tomando en cuenta el movimiento de los órganos y de la deformación del blanco (Figura 2A, 2B, 2C, 3A y 3B). Al ITV se la

agrega por lo general un margen de 5 mm - 7 mm de manera iso-volumétrica para tomar en cuenta las extensiones microscópicas del tumor, este va a representar el volumen blanco clínico o CTV.

La próxima etapa es la planificación del tratamiento. Al delinear los contornos del ITV y de los órganos a riesgo, se debe determinar la configuración óptima de los campos de irradiación, cumpliendo los principios señalados por Timmerman <sup>(9)</sup>

1. Distribuir de manera amplia la dosis de entrada de los campos (evitar lesiones en esta



Figura 2C. Obtención de la TC-4D.

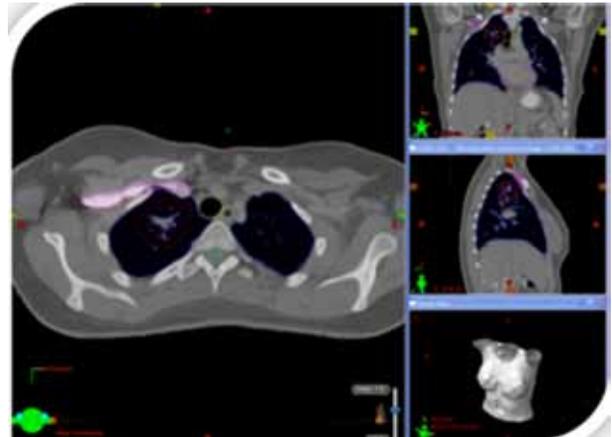


Figura 3B. Trazado del ITV y su proyección en los diferentes planos de la imagen. Paciente con metástasis pulmonar secundaria a sarcoma de Ewing.

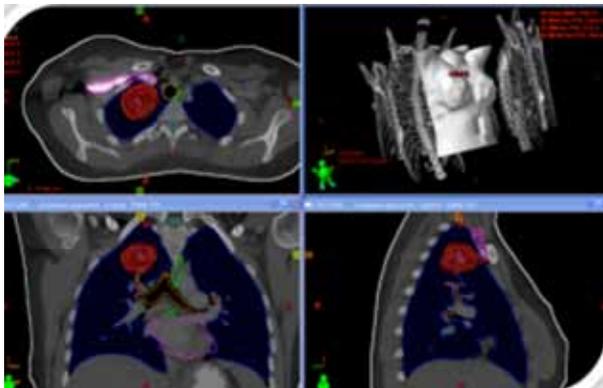


Figura 3A. Trazado del ITV y su proyección en los diferentes planos de la imagen. Paciente con metástasis pulmonar secundaria a sarcoma de Ewing.

área). Para lograr este objetivo es fundamental el empleo de múltiples campos de tratamiento, usualmente de 7 a 12 campos <sup>(10)</sup> 2. Dosis alta conformada. 3. Dosis intermedia compacta. 4. Volumen de dosis baja amplio. 5. Respetar restricciones de los órganos a riesgo (Figura 4, 5 y 6).

Se han establecido una serie de límites de tolerancia de los tejidos normales en RTEE, de acuerdo a los diversos esquemas de

fraccionamiento empleados y a la dosis total. Algunos de estos niveles de restricciones dosis se presentan a continuación, de acuerdo a protocolos de tratamiento diseñados por algunas instituciones pioneras en el desarrollo de la especialidad, y por el grupo de de radioterapia

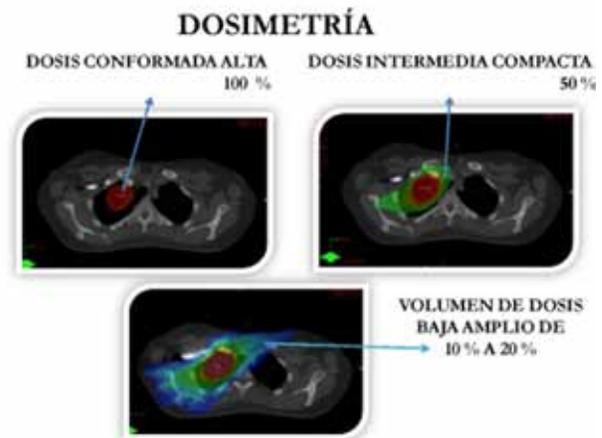


Figura 4. Distribución de la dosis en RTEE. Obsérvese el gradiente alto de dosis entre la dosis conformada alta a nivel del tumor y los tejidos normales adyacentes, los cuales van a estar incluidos en el nivel de dosis intermedia compacta.

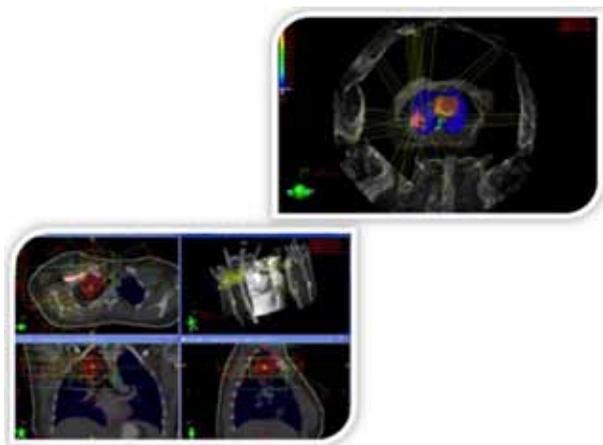


Figura 5. El empleo de múltiples campos de tratamiento es imprescindible para lograr una distribución adecuada de la dosis.

oncológica, RTOG <sup>(11-13)</sup> (Cuadro 1, 2, 3 y 4). En el protocolo RTOG 0618 se indicó una dosis de 60 Gy en 3 fracciones de 20 Gy, en 1 y ½ a 2 semanas, para el tratamiento de carcinoma del pulmón no células pequeñas estadio I y II. El protocolo RTOG 0438 fue un estudio fase I diseñado para el tratamiento de metástasis hepáticas, con 10 fracciones de 3,5 a 5 Gy. En el estudio de la Universidad de Colorado se utilizó una dosis de 60 Gy en 3 fracciones en 3- 14 días.



Figura 6. Las restricciones de dosis en tejidos normales deben tenerse siempre en consideración, en RTEE, para evitar las complicaciones.

La última etapa es la verificación y administración del tratamiento radiante, para lo cual es indispensable realizar estudios de imágenes previos a cada fracción. Se practica un estudio radiológico planar y una tomografía con haz cónico (*Cone Beam CT*), utilizando el equipo de imágenes incorporado al acelerador lineal, y se superponen las imágenes de TC obtenidas en el cuarto de tratamiento con la TC de planificación de tratamiento (Registro de

**Cuadro 1.** Carcinoma del pulmón NCP. Protocolo RTOG 0618. Límites de dosis en tejidos normales.

ÓRGANO	VOLUMEN	DOSIS cGy
Médula espinal	Cualquier punto	1 800 cGy ( 600 cGy por fracción)
Esófago	Cualquier punto	2 700 cGy (900 cGy por fracción)
Plexo braquial ipsilateral	Cualquier punto	2 400 cGy ( 800 cGy por fracción)
Corazón/pericardio	Cualquier punto	3 000 cGy ( 1000 cGy por fracción)
Tráquea/bronquios ipsilaterales	Cualquier punto	3 000 cGy ( 1000 cGy por fracción)
Pulmones ( derecho e izquierdo)	Ver Cuadro 2	
Piel	Cualquier punto	2 400 cGy ( 800 cGy por fracción)

**Cuadro 2.** Límites de restricción de dosis en pulmones. Protocolo RTOG 0618.

Dimensión máxima PTV (Cm)	Relación entre el volumen de la isodosis de prescripción y el volumen del PTV		Relación del volumen de la isodosis de 30Gy y el Volumen del PTV, R <sub>30Gy</sub>		Dosis máxima a 2 cm del PTV en cualquier dirección D <sub>2cm</sub> (Gy)		Porcentaje de pulmón que recibe 20Gy o más. V <sub>20</sub> (%)		Volumen del PTV (cm <sup>3</sup> )
	Desviación		Desviación		Desviación		Desviación		
	Ninguna	Menor	Ninguna	Menor	Ninguna	Menor	Ninguna	Menor	
2,0	<1,2	1,2-1,4	<3,9	3,9-4,1	<28,1	28,1-30,1	<10	10-15	1,8
2,5	<1,2	1,2-1,4	<3,9	3,9-4,1	<28,1	28,1-30,1	<10	10-15	3,8
3,0	<1,2	1,2-1,4	<3,9	3,9-4,1	<28,1	28,1-30,1	<10	10-15	7,4
3,5	<1,2	1,2-1,4	<3,9	3,9-4,1	<28,1	28,1-30,1	<10	10-15	13,2
4,0	<1,2	1,2-1,4	<3,8	3,8-4,0	<30,4	30,4-32,4	<10	10-15	21,9
4,5	<1,2	1,2-1,4	<3,7	3,7-3,9	<32,7	32,7-34,7	<10	10-15	33,8
5,0	<1,2	1,2-1,4	<3,6	3,6-3,8	<35,1	35,1-37,1	<10	10-15	49,6
5,5	<1,2	1,2-1,4	<3,5	3,5-3,7	<37,4	37,4-41,7	<10	10-15	69,9
6,0	<1,2	1,2-1,4	<3,3	3,3-3,5	<39,7	39,7-41,7	<10	10-15	95,1
6,5	<1,2	1,2-1,4	<3,1	3,1-3,3	<42,0	42,0-44,0	<10	10-15	125,8
7,0	<1,2	1,2-1,4	<2,9	2,9-3,1	<44,3	44,3-46,3	<10	10-15	162,6

**Cuadro 3.** Restricción de dosis en órganos a riesgo. Protocolo RTOG 0438

Hígado normal	Volumen mínimo de hígado normal 1 000 cm <sup>3</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 27 Gy a no más del 30 % del hígado.</li> <li>• 24 Gy a no más del 50 % del hígado.</li> </ul>
Riñones	Riñón único
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 Gy a no más del 10 %</li> </ul>
	Ambos riñones
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 Gy a no más del 33 %</li> </ul>
Médula espinal	Dosis máxima 34 Gy
intestino delgado y estómago	Dosis máxima 37 Gy volumen de 1 cm <sup>3</sup>

**Cuadro 4.** Metástasis hepáticas. Protocolo Universidad de Colorado. Restricción de dosis en órganos a riesgo.

Diámetro máximo del tumor: < 6 cm
Numero de metástasis ≤ 3
Dosis a ≥ 700 cm <sup>3</sup> del volumen del hígado normal ≤ 15 Gy.
Dosis en al menos 2/3 del riñón derecho < 15 Gy.
Porcentaje del volumen renal total que recibe 15 Gy < de 35 % del volumen renal total.
Dosis máxima en cualquier punto de la médula espinal no superior a 18 Gy en 3 fracciones (6 Gy por fracción)
Dosis máxima en cualquier punto del estómago no superior a 30 Gy en 3 fracciones (10 Gy por fracción)

imágenes), se hacen los ajustes necesarios en la camilla del acelerador hasta que coincidan las imágenes de ambas TC, y se procede a administrar la RTEE (Figura 7 y 8).

Los pacientes fueron sometidos a RTEE, con la técnica antes descrita utilizando un acelerador lineal Varian IX versión *Trilogy*<sup>®</sup> con equipo de imágenes incorporado (OBI), previa obtención de TAC en 4D, y en algunos casos CT-PET, y planificación del tratamiento con un sistema eclipse con reconstrucción en 4D (*Varian Medical Systems*). Las dosis de radioterapia oscilaron entre 60 Gy en 3 fracciones a 44,5 Gy en 10 fracciones. Se empleó técnica de radioterapia

#### VERIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO



Figura 7. Equipo de imágenes incorporado al acelerador lineal.

conformada con planificación 3D en 17 pacientes, 8 fueron tratados con radioterapia de intensidad modulada, y en 1 paciente se utilizaron ambas modalidades de radioterapia. En la gran mayoría de los casos se emplearon entre 7 a 12 campos de tratamiento. En las lesiones pulmonares se realizó corrección por la heterogeneidad de los tejidos para el cálculo de la dosis. En general en las lesiones pulmonares hemos seguido el esquema de tratamiento utilizado en la Universidad de Yale,<sup>(14)</sup> el cual se resume a continuación:

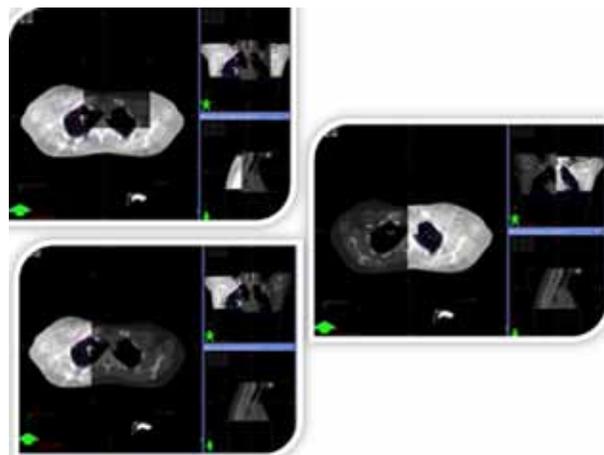


Figura 8. Superposición de las imágenes de TC obtenidas en el equipo incorporado al acelerador lineal con la TC obtenida para la planificación del tratamiento.

#### TUMORES PERIFÉRICOS

Dosis 5400 cGy en tres fracciones, tratamiento en días alternos (lunes, miércoles y viernes).

Se traza el contorno del volumen blanco en base a la TC en 4D. Este volumen blanco integral o interno (ITV) se debe expandir de manera iso volumétrica en 7 mm para tomar en cuenta todas las extensiones microscópicas del tumor, este va a representar el volumen blanco clínico (CTV). No se le dan márgenes adicionales por la incertidumbre en el tratamiento diario, por tanto el volumen blanco de planificación (PTV) es igual al (CTV). Los tejidos y las estructuras normales incluyendo la médula espinal, el esófago, el corazón, grandes vasos, el árbol traqueo bronquial y el plexo braquial deben ser delineados en todos los casos.

Se deben emplear un mínimo de ocho (8) haces no opuestos, no coplares en el plan de tratamiento. Como alternativa se puede emplear múltiples campos estáticos no coplares o arcos dinámicos. En el cálculo de la dosis se deben realizar siempre corrección por heterogeneidad de los tejidos. Se deben emplear haces de mega

voltaje con fotones de 6 a 10MV.

1. En un plan conformado óptimo se deben seguir las siguientes limitaciones en cuanto a la dosis y restricciones de los volúmenes:
  - La dosis será de 54 Gy en tres fracciones, la cual será prescrita a la isodosiis que cubra un mínimo del 95 % del PTV.
  - La isodosiis seleccionada para la prescripción será del 60 % al 90 % de la dosis máxima.
  - El 99 % del PTV recibirá al menos 90 % de la dosis prescrita.
  - No se permitirá una dosis igual o mayor de 105 % de la dosis prescrita fuera de los contornos del PTV.
  - El índice de conformabilidad (relación del volumen de la isodosiis prescrita al volumen del PTV) debe ser menor o igual a 1,3.
  - La relación del volumen de la isodosiis de 50 % al del PTV debe ser menor o igual a 4. Este es una restricción que ha sido difícil de cumplir, usualmente se ha aceptado hasta un valor de 6.
  - No se aceptan dosis mayores de 30 Gy a 2 cm o más de distancia de cualquiera de los bordes del PTV.
2. En cuanto a los tejidos normales se establecen las siguientes limitaciones de dosis y de volumen:
  - El volumen del pulmón que recibe 20 Gy (V20) debe ser menor del 10 % del volumen total del pulmón. Se debe sustraer el GTV del volumen total de los pulmones.
  - La dosis máxima a la médula espinal en cualquier punto debe ser igual o menor a 18 cGy.
  - La dosis máxima al esófago en cualquier punto debe ser igual o menor de 27 Gy.
  - La dosis máxima al plexo braquial en cualquier punto debe ser igual o menor de 24 Gy
  - La dosis máxima al corazón en cualquier punto debe ser igual o menor a 30 Gy

- La dosis máxima al árbol traqueo-bronquial en cualquier punto debe ser igual o menor a 30 Gy.
- La dosis máxima a la piel en cualquier punto debe ser igual o menor a 24 Gy.

## TUMORES CENTRALES

Localizados a 2 cm o menos de cualquier estructura mediastinal o tumores mayores de 5 cm. Se seguirán las mismas directrices señaladas para los tumores periféricos, sin embargo, la dosis prescrita será de 50 Gy en cuatro fracciones dos días a la semana. Además la última restricción de dosis es diferente: no se aceptan dosis mayores de 25 Gy a 2 cm o más de distancia de cualquiera de los bordes del PTV.

En las lesiones hepáticas hemos seguido por lo general el protocolo de la Universidad de Colorado, antes mencionado <sup>(13)</sup> excepto en algunas lesiones múltiples o en casos donde no se puedan cumplir las restricciones de los tejidos normales, en estas situaciones nos hemos guiado por el protocolo RTOG 0438 <sup>(12)</sup>.

El programa de RTEE se inició en marzo de 2010 (contando con el asesoramiento del Dr. Kenneth Roberts y el Dr. Roy Decker de la Universidad de Yale y del Dr. Brian Kavanagh de la Universidad de Colorado), por tanto el tiempo de seguimiento es limitado, oscilando entre menos de 1 mes a 16 meses. Los pacientes han sido evaluados después del tratamiento en consulta con estudios de imágenes periódicos (TC y en algunos casos CT-PET) obtenidos por lo general con 3 meses de intervalo.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 25 individuos en el estudio, y un total de 44 lesiones fueron tratadas con RTEE. La edad de los pacientes osciló entre 24 a 88 años, edad media 64 años. En cuanto a la distribución por sexo se encontraron 11 pacientes masculinos y 14 femeninos.

Los pacientes fueron divididos en 4 grupos: metástasis hepáticas, tumores primarios de pulmón y metástasis pulmonares, otras lesiones metastásicas y metástasis vertebrales (Cuadro 5, 6, 7 y 8).

1. Metástasis hepáticas: se incluyeron 14 pacientes en este grupo; en la mayoría de los casos, 10 pacientes, el tumor primario estaba localizado en el colon. En la mitad de los casos se trató una sola metástasis, en 5 pacientes 2 metástasis, en un paciente 3 y en otro paciente 4 lesiones hepáticas. En la mayoría de los casos se utilizaron esquemas de tratamiento de 3 fracciones, con intervalos de 2 a 3 días, y dosis totales que oscilaron entre 36 Gy y 60 Gy, 2 pacientes fueron tratados con regímenes continuos de 10 fracciones en 2 semanas, y dosis totales 47,5 Gy y 44,5 Gy respectivamente (Cuadro 5).
2. Lesiones pulmonares: este grupo comprende 3 pacientes con carcinoma no células pequeñas de pulmón, y 1 paciente con un nódulo pulmonar probable segundo primario del cual no se obtuvo histología (3 tumores primarios y un caso con recidiva local después de radioterapia y quimioterapia). Además, se trataron 5 pacientes con metástasis pulmonares (7 lesiones), 3 de ellos con adenocarcinoma de colon (3 de estos pacientes también recibieron RTEE por metástasis hepáticas). El tratamiento fue administrado con regímenes de 3 a 5 fracciones, dosis totales de 40 Gy a 54 Gy (Cuadro 6).
3. Otras lesiones: en este grupo se incluyeron 3 pacientes (5 lesiones), uno con recidiva de adenocarcinoma de recto en región pre-sacra, otro con metástasis en glándula suprarrenal secundaria a carcinoma del pulmón, y el tercero adenocarcinoma de colon con lesión retroperitoneal. La RTEE se administró con esquemas de 5 fracciones en 2 pacientes, dosis total de 25 Gy y 40 Gy, y el tercero recibió 45 Gy en 10 fracciones (Cuadro 7).
4. Lesiones vertebrales. Este es el grupo de

pacientes tratados más recientemente. Incluye una paciente con carcinoma de mama con enfermedad de larga evolución en la cual se trataron 3 lesiones y otra con adenocarcinoma del pulmón. El tratamiento se administró en una sola fracción, con dosis de 12 a 16 Gy (Cuadro 8).

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Dado el tiempo de seguimiento limitado de estos pacientes, por el inicio reciente del estudio los resultados son preliminares, algunos pacientes aun no han sido evaluados con estudios de imágenes después del tratamiento, por tanto aún no son evaluables. Se presentan datos en cuanto al control local y a distancia, estado del paciente en el último control clínico y la toxicidad aguda y crónica observada (Cuadro 9, 10, 11 y 12). Del total de 25 pacientes 4 han fallecido como consecuencia de la enfermedad a los 4,6, 8 y 12 meses después de la RTEE.

Lesiones hepáticas: se observó estabilización o regresión de las lesiones tratadas en 9 de 14 pacientes, en 2 pacientes persistencia local de enfermedad, y 3 no son evaluables. En cuanto al control a distancia 5 pacientes permanecen estables, 7 han progresado con enfermedad en otras áreas, y 2 pacientes no son evaluables.

La tolerancia al tratamiento fue por lo general satisfactoria. Se observaron efectos agudos en 7 pacientes, en la mayoría dolor abdominal transitorio y elevación moderada de las pruebas hepáticas. Se observaron efectos crónicos en 3 pacientes, 1 desarrolló úlcera gástrica, la lesión hepática estaba cercana al estómago, otro derrame pleural y el tercero esofagitis con estenosis esofágica que mejoró después de dilataciones esofágicas (Cuadro 9).

Lesiones pulmonares: en 6 pacientes se observó regresión o estabilización de las lesiones, 1 paciente presentó progresión local y 2 aún no son evaluables. En cuanto a la enfermedad a distancia 6 presentan estabilización, 1 ha desarrollado metástasis óseas y 2 son no

**Cuadro 5.** Tumores hepáticos. Metástasis

N. Id	Edad	Sexo	Tumor primario	Tratamiento previo	Nº de lesiones	Dosis
1) (280801)	66	M	Antecedentes de ADC de próstata ADC de colon sigmoideo	Cirugía QT hepatectomía parcial derecha	1	47,5 Gy / 4,75Gy x 10
2) (290198)	61	M	ADC de colon. lesión retroperitoneal. recidiva en abdomen.	Cirugía hemicolectomía y QT	3	Lesión 1: 36 Gy / 12 Gy x 3 Lesión 2: 45 Gy / 15 Gy x3 Lesión 3: 45 Gy / 15 Gy x3
3) (290165)	36	F	ADC de mama izquierda.	Cirugía QT Rt pos-operatoria resección hepática y radiofrecuencial	1	54 Gy / 18 Gy x 3
4) (290275)	62	F	ADC de colon.	Hemicolectomía. QT	1	60 Gy / 20 Gy x3
5) (290582)	73	M	ADC de colon sigmoide	Cirugía QT hepatectomía hemicolectomía omentectomía colostomía	2	45G Gy / 15Gy x3
6) (290442)	70	M	ADC gástrico.	Cirugía Radioterapia pos-operatoria. QT	1	60 Gy / 20 Gy x3
7) (290225)	84	M	Antecedentes de ADC de próstata. ADC de colon sigmoide	Cirugía QT	2	Lesión 1: 54 Gy / 18 Gy x 3 Lesión 2 : 55,5 Gy / 8 fracciones con fotones y electrones
8) (290376)	55	M	ADC gástrico	Gastrectomía QT	2	Lesión 1: 36 Gy / 12 Gy x 3. Lesión 2: 45 Gy / 15 Gy x 3
9) (290594)	48	M	ADC de Colon	Colectomía radical. QT Resección de lesión. Tratamiento con radiofrecuencia.	1	60 Gy / 20 Gy x3
10) (290242)	67	M	ADC de colon sigmoides.	Hemicolectomía QT	4	Dosis a las 4 lesiones: 44.5 Gy / 4 Gy x 1 + 4.5 Gy x 9
11) (290441)	74	M	ADC de colon	Tratamiento Sistémico. Avastin, Oxaliplatino, 5-FU y Leucovorina	2	Lesión 1: 48 Gy / 16 Gy x 3. Lesión 2: 54 Gy / 18 Gy x 3.
12) (290116)	56	F	ADC de mama.	Cirugía. Radioterapia pos-operatoria. QT y hormonoterapia	1	60 Gy / 20 Gy x3
13) (290771)	70	F	ADC de colon	Hemicolectomía. QT	2	Lesión 1: 60 Gy / 20Gy x3 Lesión 2: 60 GY / 20Gy x3
14) (201059)	70	M	ADC de colon	Hemicolectomía. QT	1	60 Gy / 20 Gy x3

**Cuadro 6.** Tumores pulmonares

N. Id	Edad	Sexo	Tumor primario	Tratamiento previo	Metástasis	Nº de lesiones	Dosis
15) (290635)	72	F	ADC de pulmón derecho			1	45 Gy / 9 Gy x 5
16) (290197)	87	F	ADC de pulmón derecho	Ninguno		1 tumor en pulmón derecho	54 Gy / 18 Gy x 3
17) (290816)	60	F	ADC de pulmón derecho	RT Conformada-3D 55,80cGy Y QT		1(Recidiva local)	45 Gy / 15 Gy x 3
18) (290830)	59	M	Ca epidermoide de laringe T3 No Nódulo pulmonar segundo primario	RT Y QT para tumor laríngeo		1	54 Gy / 18 Gy x3
19) (290034)	73	M	Antecedentes de Ca basocelular de piel. Ca epidermoide de laringe	RT a laringe. QT	Pulmón derecho	2	50Gy / 10Gy x 5
20) (290424)	24	F	Sarcoma de Ewing de la pelvis	QT, radioterapia a la pelvis (54 Gy) y ambos pulmones (18 Gy).	Pulmón derecho	1	40 Gy / 8 Gy x 5
1) (280801)	66	M	Antecedentes de ADC de próstata ADC de colon sigmoide	Cirugía QT Hepatectomía parcial derecha RTEE a hígado	Pulmón izquierdo	2 Gy X 3 / 50	54 Gy : 18 Gy : 10 Gy X 5
13) (290771)	70	F	ADC de colon.	Hemicolectomía. QT	Pulmón izquierdo	1	54 Gy / 18 Gy x 3
14) (201059)	70	M	ADC de colon.	Hemicolectomía. QT	Pulmón izquierdo	1	54 Gy / 18 Gy x 3

evaluables (Cuadro 10).

En cuanto a la toxicidad aguda, 1 paciente presentó aguda neumonitis transitoria, y otro desarrollo desarrolló como toxicidad crónica derrame pleural moderado y dolor en pared costal.

Otras lesiones: en los 3 pacientes antes seña-

lados, en uno de ellos con lesión retroperitoneal se observó regresión de la lesión, 1 paciente con lesión pélvica recidivante progresó y el tercero no fue evaluable. No se observó toxicidad significativa (Cuadro 11).

Lesiones vertebrales: este grupo tiene un

**Cuadro 7.** Otros tumores

N. Id	Edad	Sexo	Tumor primario	Tratamiento previo	Metástasis	Nº de lesiones	Dosis
21) (290288)	83	M	Antecedentes de ADC de próstata. ADC de recto	Cirugía QT	Recidiva en pelvis región pre-sacra	2	25 Gy / 5 Gy x 5
22) (290179)	45	M	Carcinoma adeno-escamoso de pulmón izquierdo	QT Luego RT al primario QT	Suprarrenal derecha	1	40Gy / 8Gy x 5
23) (201016)	85	F	ADC Colon	QT (Fluoracilo y	Lesión Retroperitoneal Leucovorina) y cirugía	2	45Gy / 4,5Gy x 10

**Cuadro 8.** Metástasis vertebrales

N. Id	Edad	Sexo	Tumor primario	Tratamiento previo	Metástasis	Nº de lesiones	Dosis
24) (2010298)	59	F	Adenocarcinoma de mama	Cirugía QT RT. RT D10-D12 y L4-Sacro 3000 Gy- 10 fracciones	D9-D10 y D11-L4	3	D9: 13 Gy D10-D11:12 Gy L4:14 Gy
25) (2010207)	54	F	Adenocarcinoma pulmón izquierdo.	QT con Respuesta parcial luego RT al primario + QT	L3	1	L3:16 Gy

**Cuadro 9.** Evolución clínica. Tumores hepáticos

N. Id	Tiempo de seguimiento	Control local	Control a distancia	Toxicidad aguda	Toxicidad crónica	Estado actual
1) (280801)	16 meses	Lesión hepática estable	Progresión a pulmón y otra lesión hepática en lóbulo izquierdo	Discreta elevación de pruebas hepáticas	No	VCE
2) (290198)	1 mes	Estable	Estable	Dolor en hipocondrio derecho	No	VCE
3) (290165)	4 meses	No evaluable	No evaluable	Dolor en hipocondrio derecho	No	VCE
4) (290275)	4 meses	Regresión	Estable	Dolor abdominal y dermatitis en hipocondrio der. Elevación de pruebas hepáticas	No	VCE
5) (290582)	6 meses	Lesión residual que no capta contraste	Metástasis pulmonares	No	Úlcera gástrica	VCE
6) (290442)	8 meses	Estable	Progresión al peritoneo	Dolor abdominal	No	MCE
7) (290225)	11 meses	Regresión	Metástasis pulmonares	No	Derrame pleural	VCE
8) (290376)	6 meses	No evaluable	Metástasis pulmonares	Hipertermia necrosis tumoral		MCE
9) (290594)	8 meses	Persistencia de enfermedad	Nueva lesión hepática	No	No	VCE
10) (290242)	14 meses	Regresión	Progresión en hígado	Elevación de pruebas hepáticas y ACE	No	VCE
11) (290441)	12 meses	Estable	Estable	No	No	VCE
12) (290116)	15 meses	Estable	Estable	No	No	VCE
13) (290771)	7 meses	Estable	Estable	No	No	VCE
14) (201059)	4 meses	No evaluable	No evaluable	No	Esofagitis, estenosis esofágica cedió con dilatación	

**Cuadro 10.** Evolución clínica. Tumores pulmonares

N. Id	Tiempo de seguimiento	Control local	Control a distancia	Toxicidad aguda	Toxicidad crónica	Estado actual
15) (290635)	4 meses	Progresión linfangitis carcinomatosa	Metástasis ósea	No	No	MCE
16) (290197)	11 meses	Regresión	Estable	No	Derrame pleural	VCE
17) (290816)	1 mes	No evaluable	No evaluable	No	No	VCE
18) (290830)	3 meses	Estable	Estable	No	No	
19) (290034)	4 meses	Regresión	Estable	No	No	VSE
20) (290424)	6 meses	Regresión	Estable	Neumonitis transitoria	No	VCE
1) (280801)	7 meses	Estable	Estable	No	No	VCE
13) (290771)	7 meses	Estable	Estable	No	No	VCE
14) (201059)	4 meses	No evaluable	No evaluable	No	No	VCE

seguimiento muy corto. En una paciente se observó alivio parcial del dolor pero presenta aparente progresión del déficit neurológico, la otra paciente aún no es evaluable (Cuadro 12).

### CASOS CLÍNICOS

A continuación se presentan brevemente algunos pacientes tratados con RTEE

**Caso 4.** Paciente femenina de 61 años de

**Cuadro 11.** Evolución clínica. Otros tumores

21) (290288)	12 meses	Progresión	Progresión	No	No	MCE
22) (290179)	Menos de 1 mes	No evaluable	No evaluable	No evaluable	No evaluable	Perdido de control
23) (201016)	4 meses	Regresión	Estable	No	No	VCE

**Cuadro 12.** Evolución clínica. Metástasis vertebrales

N. Id	Tiempo de seguimiento	Control local	Control a distancia	Toxicidad aguda	Toxicidad crónica	Estado actual
24) (2010298)	2 meses	Alivio del	Progresión dolor progresión déficit neurológico	No	No	VCE
25) (2010207)	Menos de 1 mes	No evaluable	No evaluable	No evaluable	No evaluable	VCE

VCE: Vivo con enfermedad. MCE: Muerto con enfermedad

edad, con antecedente de adenocarcinoma de colon izquierdo, tratada con hemicolectomía izquierda y quimioterapia. Desarrolla metástasis hepática, lesión única. Tratamiento con RTEE: 60 Gy: 20 Gy x 3.

**Caso 16.** Paciente femenina de 87 años de edad, con EBPOC y nódulo en lóbulo medio del pulmón derecho, de 1,8 cm. Biopsia por punción, citología sugestiva de adenocarcinoma. Recibe RTEE: 54 Gy: 18 Gy x 3.

**Caso 19.** Paciente masculino de 73 años con antecedente de carcinoma basocelular de

### Tratamiento

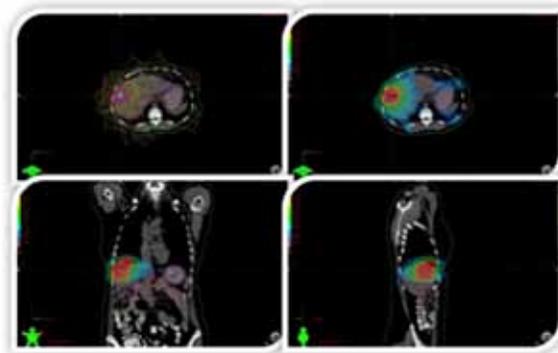


Figura 9. Plan de tratamiento con RTEE. La distribución de la dosis se muestra en 3 planos por las diferentes tonalidades de colores.

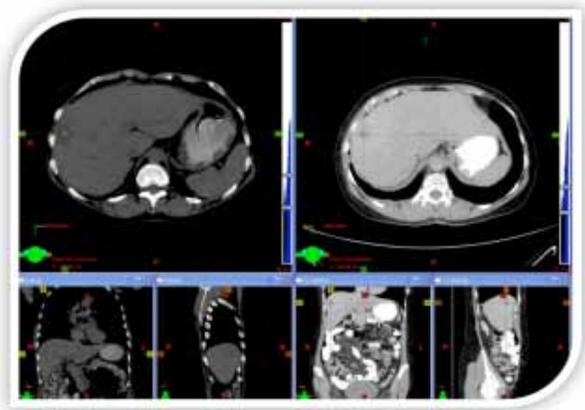


Figura 10. En la TC de control obtenida 4 meses posterior a tratamiento, se observa reducción de la lesión.

piel región de la parótida izquierda, tratado con cirugía y radioterapia. Posteriormente desarrolla carcinoma epidermoide de cuerda vocal izquierda T2 voluminoso N0M0, recibe radioterapia radical. Luego desarrolla 2

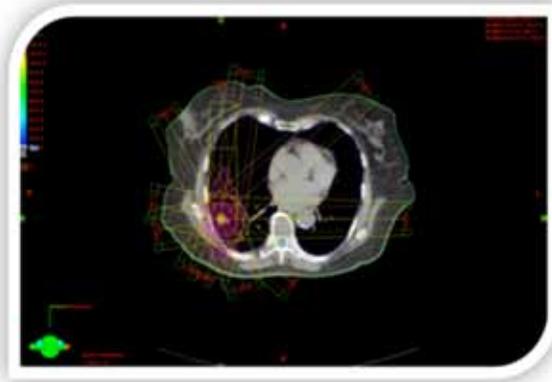


Figura 11. Plan de tratamiento con RTEE.

metástasis pulmonares en lóbulo superior derecho, recibe quimioterapia con Cis-platino y taxol, sin respuesta. Tratamiento con RTEE: 50 Gy: 10 Gy x 5 en las 2 lesiones.

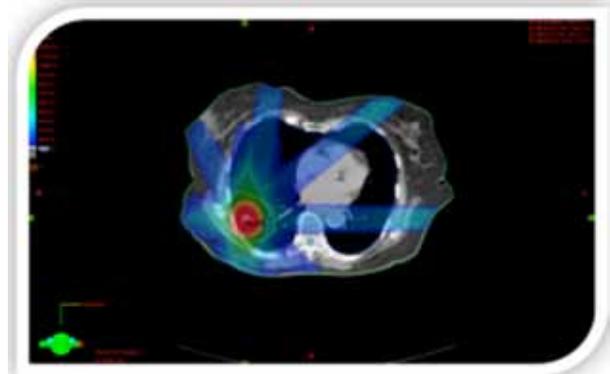


Figura 12. Distribución de la dosis en diferentes tonalidades de colores.

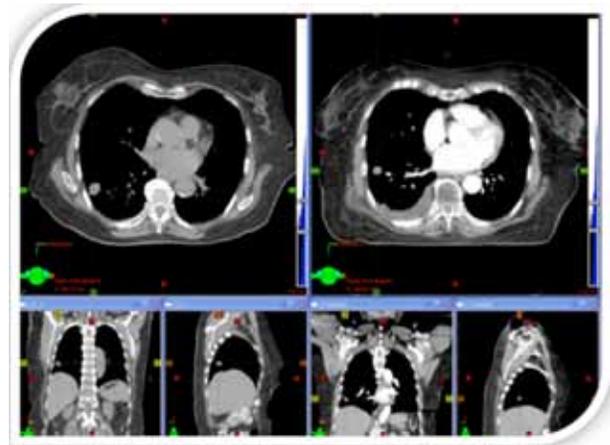


Figura 13. Las imágenes de TC obtenidas 6 meses después del tratamiento muestran reducción de la lesión, y aparición de pequeño derrame pleural. La paciente presenta dolor torácico moderado, sin síntomas respiratorios significativos.

**Caso 25.** Paciente femenino de 54 años de edad con adenocarcinoma de pulmón estadio IV por metástasis hepáticas. Recibe quimioterapia con respuesta parcial. Posteriormente RTC-3D al primario. Desarrolla lesión secundaria dolorosa en L3. Se administró RTEE a L3 con técnica de intensidad modulada, dosis de 1 600 cGy en 1 fracción, dosis máxima en médula espinal 8 Gy.

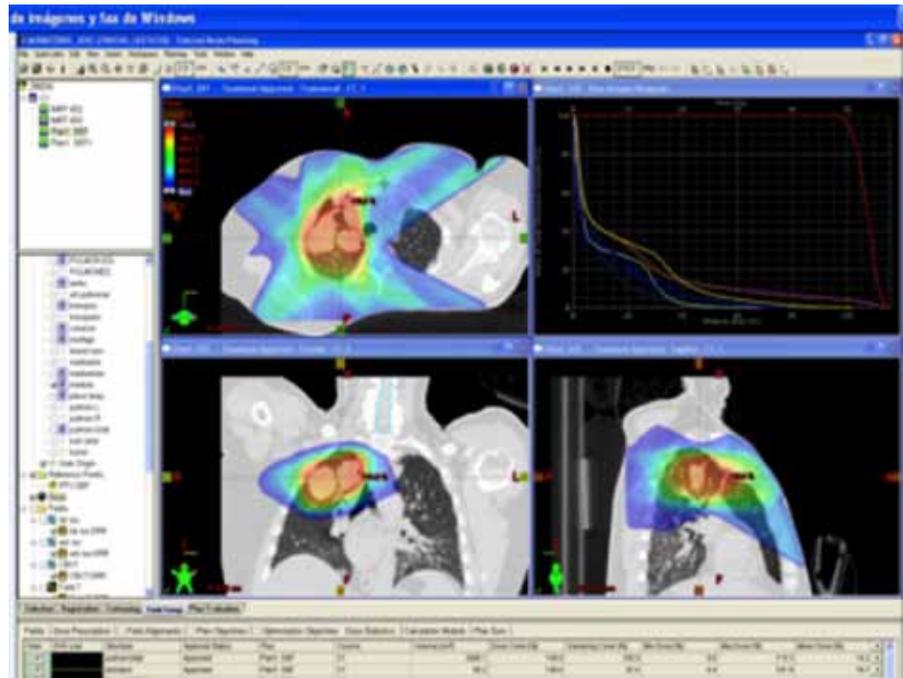


Figura 14. Las diferentes tonalidades de colores indican la distribución de la dosis en los planos axial, coronal y sagital.

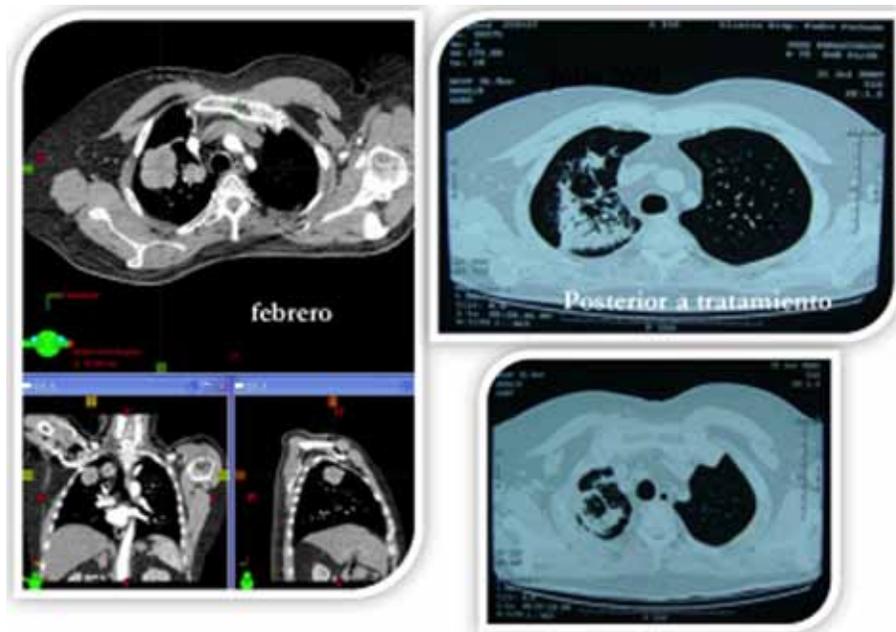


Figura 15. Imagen de TC inicial antes de la RTEE en febrero 2009, y 5 meses pos tratamiento. Los cambios observados en la TC son compatibles con fibrosis. El paciente está asintomático desde el punto de vista respiratorio.

## DISCUSIÓN

La radioterapia estereotáctica extracraneal es una modalidad terapéutica en evolución continua, por medio de la cual se pueden administrar dosis elevadas de radiación con hipo-fraccionamiento, en volúmenes tumorales limitados, las cuales son de alta efectividad biológica. En el pasado

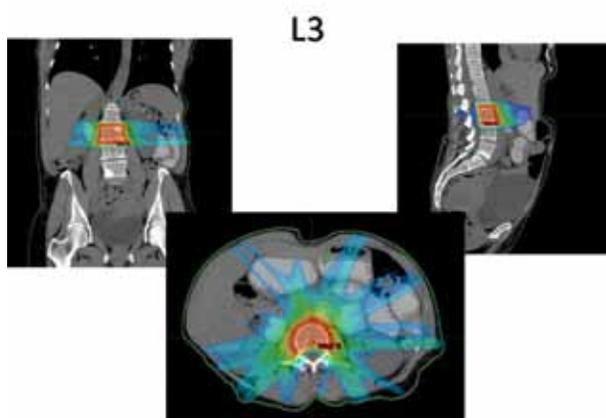


Figura 16. Plan de tratamiento. Distribución de la dosis está señalada por las distintas tonalidades de colores. Obsérvese la zona de hipodosis, en color azul a nivel de la médula espinal.

era impensable el uso de estos esquemas de fraccionamiento, los cuales hoy en día son una realidad dado el desarrollo de los equipos de diagnóstico por imágenes, de los aceleradores lineales modernos y los avanzados sistemas de planificación de tratamiento radiante.

Fowler y col. <sup>(15)</sup> presentaron un análisis radiobiológico de los esquemas de RTEE utilizados en el tratamiento del carcinoma del pulmón, comparándolos con los esquemas de radioterapia convencional empleando 2 Gy por fracción. En el Cuadro 12 tomado del trabajo de estos autores se puede observar que la efectividad biológica relativa (BED) a nivel de

los tejidos de respuesta precoz y de la mayoría de los tumores, con los esquemas de hipo fraccionamiento con RTEE es de 2 a 3 veces mayor que los de radioterapia convencional, pero al mismo tiempo los efectos tardíos se incrementan significativamente, por tanto es una condición indispensable irradiar volúmenes blanco limitados con una gran precisión, evitando al máximo la exposición de los tejidos y órganos normales, de manera de obtener resultados terapéuticos favorables con un mínimo de complicaciones.

## CARCINOMA NO CÉLULAS PEQUEÑAS DEL PULMÓN

La RTEE se ha aplicado con éxito en carcinoma del pulmón no células pequeñas, metástasis pulmonares, metástasis hepáticas, en lesiones metastásicas en suprarrenales, y otras localizaciones y en lesiones vertebrales. La experiencia en el tratamiento del carcinoma no células pequeñas estadio I y II ha sido particularmente interesante. En el Cuadro 14 se presentan los resultados de 8 series de diversas instituciones japonesas, europeas y de EE.UU, en total más de 500 pacientes tratados, la gran mayoría estadio I y II <sup>(16-23)</sup>. Las cifras de control local oscilan de 65 % a 98 %, con sobrevida global de 35 % a 88 %, y sobrevida causa específica o libre de progresión de 54 % a 95 %, con diferentes períodos de seguimiento. La toxicidad en estos estudios ha sido por lo general baja. En una serie <sup>(16)</sup> se describe un caso de muerte por fístula vásculo-bronquial en 131 pacientes tratados. La incidencia de neumonitis severa es poco frecuente por lo general entre 1 % a 5 % <sup>(18,19,23)</sup>. Se ha reportado igualmente toxicidad a nivel de pared costal con dolor y fracturas costales en 10 % de los casos <sup>(19)</sup>. Se ha encontrado mayor toxicidad en lesiones centrales en comparación con lesiones periféricas <sup>(17)</sup>. Este hecho ya había sido demostrado en un estudio fase realizado en la Universidad de Indiana <sup>(24)</sup>, utilizando dosis de 60 a 66 Gy en 3 fracciones durante 1 a 2 semanas,

**Cuadro 13.** Regímenes de hipo fraccionamiento en cáncer de pulmón. Dosis biológica efectiva (BED) y dosis total normalizada (NTD) (efectos precoces y tardíos) (15)

Regimen	Dosis total	Efectos precoces en tejidos normales y en la mayoría de los tumores			Efectos tardíos			
		RE <sub>10</sub>	BED (2Gy)	NTD Muerte celular	LOG <sub>10</sub>	RE3	BED (2Gy)	NTD
30F X 2 Gy	60 Gy*	1,2	72 Gy10	60 Gy	9.5*	1,67	100Gy3	60 Gy
35F X 2 Gy	70*	1,2	84	70	11,0*	1,67	117	70
5F X 8 Gy	40	1,8	72	60	10,8	3,67	147	88
6F X 8 Gy	48	1,8	86,4	72	13,1	3,67	176	106
4F X 12 Gy	48	2,2	105,6	88	16,1	5	240	144
5F X 12 Gy	60	2,2	110	91,7	20,1	5	300	192
3F X 15 Gy	45	2,5	112,5	94	17,1	6	270	162
3F X 16 Gy	48	2,6	125	104	19	6,33	304	182
3F X 20 Gy	60	3	180	150	27,4	7,67	460	276
3F X 23 Gy	69	3,3	228	190	34,7	8,67	598	359
3F X 24 Gy	72	3,4	245	204	37,2	9	648	389

BED= dosis biológica efectiva. NTD= dosis total normalizada. RE10= efectividad relativa con  $A / B = 10$  Gy. RE3 = efectividad biológica relativa con  $\alpha / \alpha = 3$  Gy. \* Se estima existe una pérdida de efectividad en muerte celular en estos dos esquemas, ya que en el tiempo total de tratamiento excede. TK (período de tiempo en el que ocurre la repoblación compensatoria) cálculo hecho en base a TK = 28 días, TP (tiempo potencial de duplicación) = 3 días y  $\alpha = 0,35$  Gy<sup>-1</sup>.

encontrando una incidencia de toxicidad grado 3-5 (daño bronquial, etc.) de 20 % la cual fue 11 veces mayor en los tumores centrales. Por esta razón en los tumores centrales situados a menos de 2 cm de cualquier estructura mediastinal, se recomienda utilizar esquemas de 5 fracciones con dosis más reducidas como se recomienda en el protocolo de la RTOG 0813 <sup>(25)</sup>.

En el carcinoma de células pequeñas del pulmón la RTEE se ha utilizado fundamentalmente en pacientes inoperables por razones médicas. Los resultados favorables obtenidos en este grupo de pacientes, plantean la posibilidad de utilizar esta modalidad terapéutica en pacientes operables en estadio precoz. Recientemente se ha presentado la experiencia de 14 instituciones japonesas, con

un total de 87 pacientes con tumores estadio I operables, que rehusaron cirugía y fueron tratados con RTEE, con un seguimiento medio de 55 meses. La sobrevida global a los 5 años fue de 72 % en estadio IA y 62 % en estadio IB, con cifras de control local de 92 % y 73 % respectivamente. Un paciente que desarrolló recidiva local pudo ser rescatado con cirugía <sup>(26)</sup>. Estos datos son alentadores, sin embargo, se necesitan estudios prospectivos aleatorios para confirmar con mayor certeza el valor de la RTEE en comparación con el tratamiento quirúrgico, en estos pacientes.

En la serie de casos objeto del presente trabajo, solo se han tratado hasta el momento actual pacientes con 4 tumores primarios del pulmón,

**Cuadro 14.** RTE en carcinoma de pulmón no células pequeñas. RTCF: Radioterapia convencional fraccionada. SCE: Sobrevida causa específica

Autor	No. de casos	Dosis	Control local	Sob. global	Sob. libre de progresión
Uematsu Japón	131 estadio I	50-60 Gy. 5-10 Fracciones± RTCF		5 años: 54 % 10 años:48 % Operables 5 A: 72 %-10 a:65 %	SCE. 5 años: 78 % 10 años:74 %
Fakirisi Univ. Indiana	70 T1-T2≤ 7 cm.	60-66 Gy. 3 fracciones	3 años:88 %	3 años:42,7 %	SCE 3 Años:81,7 %
Nagata Japón	45 estadio IA IB <4cm	48 Gy 4 fracciones	98 %	IA:83 % Ib:72 %	SLE 3 Años Ia:72 % Ib:71%
Stephans Cleveland Clinic	86 estadio I	50 Gy 3 fracciones O 60 Gy	1 Año 50 Gy:97,3 % 69 Gy: 100%	1 Año 50 Gy: 83,1% 60 Gy: 76,9%	
Song- Blomgren Karolinska	65 estadio I,II,III	8-20 Gy Por fracción 2-5 fracciones		estadio I 5 años: 35 % estadio III 2 años: 40 %	
Hoyer Dinamarca	40 T1-T2 <6 cm	45 Gy 3 fracciones	2 años 85 %	2 años 48 %	2 años 54 % SCE: 62 %
Bral Bélgica	36 estadio I-II	60 Gy 8 fracciones	2 años 65 %		2 años SCE: 75 %
Gupta Hospital MSKCC Nueva York	67 (76 tumores) estadio IA IB	60 Gy 3 fracciones 48 Gy. 4 fracciones	2 años 88 % control a distancia 80%	2 años 88 %	2 años SCE: 95 %

un paciente presentó progresión con linfangitis carcinomatosa y metástasis óseas, en los otros dos ha habido regresión y estabilización de la lesión respectivamente, y el otro paciente aun no es evaluable. La toxicidad observada ha sido baja; y esta de acuerdo con los datos de la literatura antes señalados; solo un paciente desarrolló derrame pleural y presenta dolor moderado en pared costal.

### METÁSTASIS PULMONARES

En las metástasis pulmonares, se ha utilizado

la RTEE con resultados satisfactorios. Norihisa y col. <sup>(27)</sup> reportaron su experiencia en 34 pacientes con oligometástasis pulmonares (25 con metástasis solitarias y 9 con 2 lesiones), tratados con dosis de 48-60 Gy en 4-5 fracciones de 12 Gy en 4-18 días. La sobrevida global a los 2 años fue de 84 %, con una tasa libre de progresión local y de progresión de enfermedad de 90 % y 34,8 % respectivamente. Se observó una diferencia marginal en la sobrevida libre de progresión local a favor del grupo tratado con 6 000 cGy vs. 4 800 cGy, sin diferencia en sobrevida global. Se reportaron complicaciones

pulmonares en 28 pacientes de 34; la mayoría grado 1:68 %, grado 2:12 % y grado 3: 3 %. A nivel de pared costal, fractura de costilla e inflamación muscular en 6 % y dolor torácico leve en 17 % de los casos.

En otro estudio multi-institucional, se incluyeron 38 pacientes con metástasis pulmonares, con 1-3 metástasis, de diámetro máximo menor de 7 cm (63 lesiones). En la fase I del estudio la dosis se escaló sin problemas de 48 Gy a 60 Gy en 3 fracciones, y en la fase II se empleó una dosis de 60 Gy en 3 fracciones. El tiempo medio de seguimiento fue 15,4 meses, observándose cifras de control local actuarial a los 2 años de 96 %, con una supervivencia media de 19 meses. La incidencia de toxicidad grado 3 fue 8 %, no se observó toxicidad grado 4. Solo un paciente desarrolló neumonitis sintomática <sup>(28)</sup>.

En nuestra experiencia limitada se analizan 5 pacientes con metástasis pulmonares; en 2 de ellos se ha observado regresión de las lesiones, en 2 estabilizaciones y un paciente aun no es evaluable. No se ha encontrado evidencia de progresión a distancia en el tiempo limitado de seguimiento de esta serie. En cuanto a la toxicidad aguda, solo 1 paciente presentó como complicación aguda neumonitis transitoria.

### METÁSTASIS HEPÁTICAS

En las lesiones neoplásicas secundarias hepáticas, se ha venido utilizando la RTEE desde los trabajos iniciales de Lax y col. <sup>(4)</sup>, y constituyen una de las indicaciones fundamentales de

esta modalidad terapéutica. La experiencia subsecuente de diversos autores ha corroborado la efectividad de la RTEE, lográndose cifras de control local de 70 % a 90 % en las lesiones tratadas, con una baja incidencia de toxicidad (Cuadro 15) <sup>(29)</sup>.

La experiencia de Kavanagh y col. en la Universidad de Colorado utilizando el protocolo descrito anteriormente, es de particular importancia <sup>(13)</sup> porque ha ayudado a establecer los niveles seguros de dosis de tolerancia del hígado y órganos normales adyacentes en RTEE utilizando dosis elevadas, 3 fracciones de 20 Gy, logrando altas cifras de control local. En esta Institución McCammon y col. <sup>(30)</sup> han reportado recientemente una relación significativa entre dosis y control local; en un total de 141 pacientes con 246 lesiones pulmonares o hepáticas tratadas con RTEE con regímenes de 3 fracciones, las cifras de control local actuarial a los 3 años al utilizar 54 Gy o dosis superiores fueron de 89,3 % vs. 59 % y 8 % con dosis de 36-53,9 Gy y menores de 36 Gy. Se han utilizado otros regímenes de RTEE efectivos con mayor número de fracciones, por lo general 10. El protocolo de tratamiento de la Universidad de Rochester emplea dosis totales de 50 Gy en 10 fracciones en 2 semanas <sup>(31)</sup>. La experiencia de estos investigadores incluye 121 pacientes con oligometástasis; no más de 5 lesiones fueron tratadas en una sola sesión de RTEE. La mayoría de los pacientes habían recibido previamente uno o más ciclos de quimioterapia. Los tumores primarios más frecuentes que dieron origen a las metástasis

**Cuadro 15.** RTEE en metástasis hepáticas (28)

INSTITUCIÓN	No. DE PACIENTES	SEGUIMIENTO (MESES)	DOSIS/Fracciones	CONTROL LOCAL	SOBREVIDA	TOXICIDAD GRADO ≥3
COLORADO	21 (28 tumores)	19(6-29)	60 Gy/3 (36-60/3)	93 % (18 meses)	-----	4%
DINAMARCA	65 (142 tumores)	2-75	45 Gy /3	79 % (2 años)	1,6 años (media)	6%
HEIDELBERG	37 (60 tumores)	6 (1-26)	14-26 Gy/1	71 % (1 año)	72 % (1 año)	0%

fueron: mama, colon y recto, pulmón, cabeza y cuello y esófago; y los sitios más comúnmente afectados por las lesiones secundarias fueron: pulmones, ganglios torácicos y el hígado. A los 4 años se observó una sobrevida global de 28 % con sobrevida libre de 20 %, siendo el control local de 60 % y control a distancia de 25 %. Los pacientes con carcinoma de mama presentaron un pronóstico más favorable. Este grupo de investigadores ha presentado por separado los resultados en metástasis hepáticas tratadas con este régimen de RTEE; en 69 pacientes con 174 lesiones secundarias observando control local en 57 % de los casos a los 20 meses, con una sobrevida libre de progresión 24 % a los 12 meses<sup>(32)</sup>. Al aparecer nuevas metástasis, el tratamiento con RTEE se puede repetir, con intento curativo pudiendo ser beneficioso para prolongar el control de la enfermedad neoplásica<sup>(33)</sup>. De esta manera la RTEE debería utilizarse como tratamiento cito reductor adyuvante después de respuesta al tratamiento sistémico citotóxico o terapia dirigida, para reducir la carga tumoral, y posiblemente prolongar la sobrevida, lo cual constituye un nuevo paradigma en radioterapia oncológica<sup>(7)</sup>. En el presente trabajo, en 14 pacientes con metástasis hepáticas solo en 2 pacientes se observó persistencia local de la enfermedad, en 9 pacientes hubo estabilización o regresión de las lesiones. En 50 % de los pacientes hubo progresión de la enfermedad a distancia. La toxicidad crónica no fue severa, 2 pacientes presentaron complicaciones gastrointestinales, que no ameritaron tratamiento quirúrgico y un paciente desarrolló derrame pleural moderado.

## OTRAS LESIONES

Otra de las indicaciones frecuentes de la

RTEE es en metástasis vertebrales, donde se ha acumulado una experiencia considerable en algunas instituciones. Esta modalidad terapéutica puede utilizarse en pacientes sometidos a radioterapia previa, el tratamiento usualmente se administra en una sola fracción con dosis que han oscilado entre 8 y 25 Gy, no excediendo la dosis máxima en médula espinal de 8-10 Gy, habiéndose reportado alivio del dolor en 80 % -90 % de los casos, y en aquellos casos con déficit neurológico mejoría clínica en grado variable en 80 %<sup>(34-37)</sup>. A pesar de la utilidad de la RTEE en las metástasis en columna, existe controversia en cuanto a su aplicación como tratamiento de rutina en estos casos, en vista de la complejidad tecnológica y el costo del tratamiento, a diferencia de las lesiones pulmonares, hepáticas y en otras localizaciones, en las metástasis óseas la radioterapia convencional hipo fraccionada puede producir paliación en la mayoría de los casos<sup>(38)</sup>.

En la actualidad se está ensayando la RTEE en otras lesiones como carcinoma metastásico de riñón, tumores retroperitoneales y pélvicos donde esta modalidad puede ser igualmente beneficiosa en determinados pacientes<sup>(39,40)</sup>. La radioterapia estereotáctica extracraneal constituye una modalidad novedosa de tratamiento radiante de alta precisión, actualmente en evolución continua, con efectividad comprobada en carcinoma de pulmón no células pequeñas, metástasis pulmonares, hepáticas, vertebrales y posiblemente en otras localizaciones. La experiencia preliminar reportada en el presente trabajo, confirma la factibilidad de su aplicación y utilidad en nuestro medio, y nos anima a continuar trabajando en esta actividad clínica, para contribuir al desarrollo de esta subespecialidad de la radioterapia oncológica en el país.

---

## REFERENCIAS

1. Dávila JE, Romero JA. Radioterapia conformada con sistemas de planificación 3D (RTC-3D). En:

Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LD, editores. Radioterapia Oncológica. Enfoque Multidisciplinario. Caracas, Disinlimed; 2009. p.249.

2. Chen Z, Nath R, Romero JA. Radioterapia de intensidad modulada principios físicos. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LD, editores. *Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario*. Caracas, Disinlimed; 2009.p.271.
3. Verellen D, De Rider M, Storme G. A short history of image guided radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2008;86:4-13.
4. Lax I, Blomgren H, Nuslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen: Methodological aspects. *Acta Oncol*. 1994;33:677-683.
5. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: A preliminary experience. *Cancer*. 1998;82:1062-1070.
6. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extra cranial stereotactic radio ablation: Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003;124(5):1946-1955.
7. Kavanagh BD, Kelly K, Kane M. The promise of stereotactic body radiation therapy in a new era of oncology. *Front Radiat Ther Oncol*. 2007;40:340-351.
8. Lagerwaard FJ, Senan S. Lung cancer intensity modulated radiation therapy, four dimensional imaging and mobility management. *Front Radiat Ther Oncol*. 2007;40:239-252.
9. Timmerman RD. [Disertación] SBRT. *Advances in Technology: IGRT and SBRT*. ASTRO Symposium. Miami, Florida. 2009.
10. Papiez L, Moskvina V, Timmerman RD. Dosimetry of stereotactic radiation therapy. En: Kavanagh BD, Timmerman RD, editores. *Stereotactic body radiation therapy*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.57.
11. Radiation Therapy Oncology Group-RTOG 0618. A Phase II trial of stereotactic radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with operable stage I/II non small cell lung cancer. Disponible en: URL: <http://www.rtog.org/members/protocols/0618/0618.pdf>.
12. Radiation Therapy Oncology Group-RTOG 0438. A phase I trial of highly conformal radiation therapy for patients with liver metastases. Disponible en: URL: <http://www.rtog.org/members/protocols/0438/0438.pdf>.
13. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenas HR, Stieber VW, Raben D, Timmerman RD, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol*. 2006;45(7):848-855.
14. Fowler JF, Tome WA, Fenwick JD, Mehta MP. A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1241-1256.
15. Uematsu M, Fukui T, Tahara K. Long-term results of computed tomography guided hypo fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Proceedings of the 50<sup>th</sup> Annual ASTRO Meeting. 2008;72(Suppl):37.
16. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: Four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:677-682.
17. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1427-1431.
18. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA. A Comparison of stereotactic body radiation (SBRT) fractionation schedules for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC): The Cleveland Clinic Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Proceedings of the 50<sup>th</sup> Annual ASTRO Meeting. 2008;72(Suppl):8.
19. Song DY, Blomgren H. Stereotactic body radiation therapy for lung tumors. En: Kavanagh BD, Timmerman RD, editores. *Stereotactic body radiation therapy*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.99.
20. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A. Prospective study of stereotactic radiotherapy of limited stage non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:S128
21. Bral S, Van Parijs H, Soete G, Linthout N, Van Moorter L, Verellen D, et al. A feasibility study of image-guided hypo fractionated conformal arc therapy for inoperable patients with localized non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2007;84(3):252-256.
22. Gupta V, Laser B, Kim B. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small cell cancer (NSCLC) the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *ARS Proceedings*. 2009;11:S0224.
23. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic

- body radiation therapy for medically inoperable early stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4833-4839.
24. [No authors list]. Seamless phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy (SBRT) for early stage centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC) in medically inoperable patients. Disponible en: URL: <http://www.rtog.org/members/protocols/0813/0813.pdf>.
  25. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 15. [Epub ahead of print].
  26. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic lung tumors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:398-403.
  27. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-Institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol*. 2009;27:1579-1584.
  28. Nedzi LA. The implementation of ablative hypo fractionated radiotherapy for stereotactic treatments in the brain and body: Observations on efficacy and toxicity in clinical practice. *Semin Radiat Oncol*. 2008;18(4):265-272.
  29. McCammon R, Scheffer TE, Gaspar LE, Zaemisch R, Gravidahl D, Kavanagh B. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(1):112-118.
  30. Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligo-metastatic lesions. *Cancer*. 2008;112(3):650-658.
  31. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypo fractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(3):793-798.
  32. Milano MT, Philip A, Okunieff P. Analysis of patients with oligo-metastases undergoing two or more curative-intent stereotactic radiotherapy courses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:832-837.
  33. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radio-surgery for spinal metastases. Clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007;32:193-199.
  34. Yamada Y, Lovelock M. Stereotactic body radiation therapy for par spinal tumors. En: Kavanagh BD, Timmerman RD, editores. *Stereotactic body radiation therapy*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.143.
  35. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J, et al. High-Dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:484-490
  36. Ryu S, Jin JY, Jin R, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single dose radio surgery. *Cancer*. 2007;109(3):628-636.
  37. Sahgal A, Larson DA, Chang EL. Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: A critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:652-665.
  38. Wersäll PJ, Blomgren H, Lax I, Kalkner KM, Linder C, Lundell G, et al. Extra cranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2005;77:88-95.
  39. Kavanagh, BD, Scheffer TE, Wersäll PJ. Liver renal and retro-peritoneal tumors: Stereotactic radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol*. 2007;40:415-426.