

Radioterapia

Radiotherapy

A. Blázquez Albisu, A. Álvarez Gracia

Resumen

La radioterapia se considera una opción terapéutica segura y eficaz en el tratamiento de los tumores malignos palpebrales, ya sea como adyuvante a la cirugía o como modalidad terapéutica alternativa en determinados casos. Sus indicaciones principales son aquellos pacientes no candidatos a cirugía o que presenten tumores extensos inoperables, invasión perineural o linfática, o marcadores histológicos de agresividad. Las avanzadas técnicas actuales, como la radioterapia externa con haz de electrones y la braquiterapia intersticial de alta dosis, logran un buen control local del tumor, con baja toxicidad y buenos resultados en la función y la estética palpebrales. Los efectos secundarios precoces observados, como la radiodermatitis y la queratitis, suelen resolverse al finalizar el tratamiento. Dentro de las complicaciones tardías del tratamiento se incluyen blefaritis, hipopigmentación cutánea, telangiectasias, madarosis, cataratas y fibrosis cutánea.

Resum

La radioteràpia es considera una opció terapèutica segura i eficaç en el tractament dels tumors malignes palpebrals, ja sigui com a adjuvant a la cirurgia o com a modalitat terapèutica alternativa en determinats casos. Les seves indicacions principals són aquells pacients no candidats a la cirurgia o que presentin tumors extensos inoperables, invasió perineural, limfàtica o marcadors histològics d'agressivitat. Les avançades tècniques actuals, com la radioteràpia externa amb feix d'electrons i la braquiteràpia intersticial d'alta dosi, aconsegueixen un bon control local del tumor, amb baixa toxicitat i bons resultats en la funció i estètica palpebral. Els efectes secundaris precoços observats com la radiodermatitis i queratitis es solen resoldre en finalitzar el tractament. Dins de les complicacions tardanes del tractament s'inclouen blefaritis, hipopigmentació cutània, telangiectasies, madarosis, cataractes i fibrosi cutània.

Abstract

Radiation therapy is considered a safe and effective therapeutic option in the treatment of eyelid malignancies, either as adjuvant to surgery or as an alternative therapeutic modality in certain cases. Its main indications are those patients who are not candidates for surgery or who present extensive tumors inoperable, perineural/ lymphatic invasion, or histological markers of aggressiveness. Advanced current techniques, such as electron beam external beam radiotherapy and high dose interstitial brachytherapy, achieve good local tumor control, providing excellent cosmetic and preservation of function. Early observed side effects such as radiodermatitis and keratitis are usually resolved at the end of treatment. Late complications of treatment include blepharitis, cutaneous hypopigmentation, telangiectasias, madarosis, cataracts, and cutaneous fibrosis.

4.4. Radioterapia

Radiotherapy

A. Blázquez Albisu¹, A. Álvarez Gracia²

¹Médico Adjunto. Secció Oculoplastia i Neuroftalmologia. Servei d'Oftalmologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

²Médico Adjunto. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

Correspondencia:

Ana Blázquez Albisu

E-mail: anablazquezalbisu@hotmail.com

Introducción

La escisión quirúrgica se considera el tratamiento de elección para el tratamiento primario de los tumores malignos del párpado. Sin embargo, la radioterapia es actualmente un método de tratamiento eficaz en determinados casos, ya sea como una modalidad de tratamiento alternativa o como adyuvante a la cirugía¹.

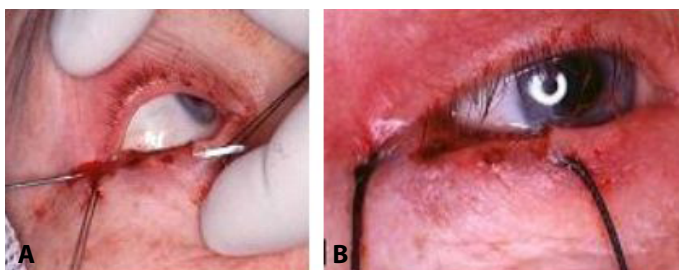
El empleo de las radiaciones ionizantes en el tratamiento de los tumores se basa en su capacidad de originar una mayor destrucción celular de los tejidos neoplásicos que de los sanos, debido a que la muerte celular se produce más cuanto mayor actividad mitótica o menor grado de diferenciación celular exista. El concepto de radiosensibilidad hace referencia a la respuesta de los diferentes grupos celulares que forman la compleja estructura tumoral. Dentro del tumor, las células presentan patrones de radiosensibilidad diferentes, por lo que el efecto de la radioterapia será mayor si se administra en dosis fraccionadas.

Antes de describir sus indicaciones actuales, los resultados en relación con los diferentes tumores malignos palpebrales y sus efectos secundarios, comentaremos brevemente las técnicas de radiación más utilizadas en la actualidad.

Técnicas de irradiación

Las técnicas actualmente más extendidas para el tratamiento de los tumores palpebrales son la radioterapia externa con electrones de acelerador lineal y la braquiterapia de alta tasa de dosis:

- **Radioterapia externa:** enfoca la radiación desde fuera del cuerpo sobre el tumor palpebral. Esto se hace a menudo con un tipo de radiación llamada "radiación con haz de electrones", que no penetra más allá de la piel, lo que ayuda a limitar los efectos secundarios y que no afecten a otros órganos y tejidos del cuerpo. El campo a tratar es el tumor más un margen de 1-2 cm. Se realiza una tomografía computarizada 3D con la intención de delimitar el volumen a tratar y poder realizar una planificación adecuada de la dosis y de la energía de los electrones. El paciente lleva una mascarilla termoplástica de inmovilización personalizada durante el tratamiento. Se coloca una lentilla de cerámica plomada o de tungsteno para proteger el globo ocular. La dosis oscila entre 50 y 70 Gy, con un fraccionamiento de 2 Gy por sesión¹⁻³.



Figuras 1a y 1b. Tumores palpebrales tratados con braquiterapia, mediante un sistema de tubos insertados en el tumor con fuente radiactiva (^{192}Ir). (Cortesía de la Dra. Mónica Cano).

- **Braquiterapia o radioterapia interna:** permite una mayor dosis de radiación en un área más pequeña en comparación con el tratamiento de radiación externa. Utiliza una fuente de radiación que usualmente está sellada en un pequeño contenedor, llamado implante. Para el tratamiento de los tumores palpebrales se utiliza fundamentalmente la braquiterapia intersticial de alta dosis, con un sistema de tubos insertados en el tumor para cubrir el área a tratar con fuente radiactiva que en general contiene yodo-125 (^{125}I) o iridio-192 (^{192}Ir)^{4,5} (Figura 1a y 1b).

Indicaciones actuales

La indicación de radioterapia se realizará siempre tras la confirmación histológica del tumor. Además de la edad y el estado general del paciente, se deberán tener en cuenta la radiosensibilidad, el tamaño y la ubicación de la lesión.

Radioterapia exclusiva

- Pacientes de edad avanzada, con enfermedades cardiovasculares u otros problemas médicos que contraindiquen la cirugía.
- Tumores extensos en los que la cirugía no puede eliminar la totalidad de la enfermedad.
- Determinados tumores en que la cirugía puede originar una grave repercusión funcional o estética.

Radioterapia complementaria

- Tumores con márgenes positivos en el dictamen anatómopatológico en pacientes que rechazan la reintervención quirúrgica.

- Tumores con alto índice de recurrencia: profundos, ulcerados, localizados en el canto interno y en pacientes jóvenes⁶.
- Infiltración perineural.
- Irradiación de áreas ganglionares si hay ganglios positivos tras la linfadenectomía (carcinoma escamoso, melanoma, carcinoma de células sebáceas).

Particularidades según la histología

- Los carcinomas de células de Merkel son altamente radiosensibles, por lo que en la actualidad parece justificado un enfoque agresivo inicial quirúrgico y radioterapéutico⁷.
- Los melanomas son relativamente radorresistentes, por lo que requerirán dosis más altas. La braquiterapia con ^{125}I es particularmente adecuada para estos tumores. En casos seleccionados se ha considerado como alternativa a la exenteración⁸.
- Los linfomas son tumores muy sensibles a la irradiación, que presentan a menudo límites imprecisos y una extirpación quirúrgica difícil.
- El papel de la radioterapia en los carcinomas basocelulares es controvertido. Hay autores que la consideran una elección de tratamiento en pacientes de edad avanzada con lesiones pequeñas, por la alta tasa de curación que presentan⁹⁻¹¹.
- La radioterapia adyuvante a la cirugía desempeña un importante papel para reducir el riesgo de recurrencia local y de invasión linfática en el carcinoma espinocelular^{12,13}.
- Debido a su naturaleza especialmente agresiva, la radioterapia se utiliza como tratamiento adyuvante o paliativo en el carcinoma de células sebáceas, a pesar de no considerarse un tumor altamente radiosensible^{14,15}.
- Las lesiones metastásicas de los párpados incluyen, además de la cirugía, la radiación externa como opción terapéutica¹⁶.

Particularidades según la localización

- La terapia con radiación debe evitarse en los tumores del tercio externo del párpado superior para no lesionar la glándula lagrimal.

- En los tumores del canto interno hay que valorar la colocación previa de sondas o dispositivos que eviten obstrucciones secundarias de la vía de drenaje lagrimal.

Resultados de la irradiación en relación con el control del tumor

Carcinoma basocelular

En una serie de 1.062 carcinomas basocelulares de párpado tratados con radioterapia externa (exposiciones individuales o fraccionadas en dosis de 20-60 Gy, dependiendo del tamaño del tumor), la tasa de control del tumor a 5 años fue del 95%. En la mayoría de estos casos, 35 Gy en cinco fracciones consiguieron excelentes resultados funcionales y cosméticos¹⁷. En otro extenso estudio¹⁸, los pacientes fueron asignados al azar a recibir tratamiento quirúrgico o radioterapia. El 55% fueron tratados con braquiterapia intersticial de alta dosis, el 33% con terapia de contacto y el 12% con radioterapia convencional. La tasa de recaída fue del 0,7% con cirugía y del 7,5% en el grupo de radioterapia. Estos hallazgos sugieren que la radiación debe reservarse como adyuvante en determinados casos.

Carcinoma escamoso o espinocelular

En una serie de 104 individuos tratados con radioterapia externa fraccionada (dosis de 20-60 Gy), la tasa local de control tumoral fue del 93,3% a los 5 años. Se considera que la radioterapia adyuvante tras la cirugía incrementa en un 80% el control local en aquellos casos con invasión perineural¹⁹. La braquiterapia intersticial de alta dosis se ha considerado como un enfoque alternativo para la radioterapia de estos tumores. En una serie de pacientes tratados con seis fracciones de 6,5 Gy durante 6 días, en el 90% se observó supervivencia libre de enfermedad a los 5 años²⁰.

Carcinoma de glándulas sebáceas

En un estudio⁵, cuatro pacientes fueron tratados definitivamente con una dosis de 45-63 Gy durante 4-7 semanas y seis pacientes recibieron radioterapia posoperatoria en el lecho parotídeo y homolateral cervical para las metástasis parotídeas, que se desarrolló en el transcurso de 36 meses desde el tratamiento quirúrgico inicial. El control local fue del 90% tras un seguimiento de 2 a 10

años, y la supervivencia específica de la enfermedad fue del 96% a los 5 años⁵. En una serie de ocho casos de carcinoma de glándula sebácea tratados con braquiterapia intersticial con seis fracciones de 6,5 Gy durante 6 días, se observó una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 57%²⁰.

Melanoma

La radioterapia externa se ha utilizado en algunos centros cuando se detectan metástasis ganglionares regionales después de una amplia escisión local. Sin embargo, el pequeño número de pacientes tratados excluye un análisis significativo de los resultados²¹. En una serie, 14 pacientes que habían sido sometidos a *debulking* anterior, resección incompleta o recurrencia después de la cirugía fueron tratados con braquiterapia con ¹²⁵I en semillas dentro de tubos de polietileno insertados en el párpado. Recibieron una dosis mediana de 37 Gy (rango: 17,3-67,6 Gy). El control local se logró en 13 pacientes (mediana de seguimiento: 39 meses), hubo dos recurrencias y tres pacientes murieron posteriormente con enfermedad metastásica²².

Efectos secundarios de la radioterapia

El desarrollo de las nuevas técnicas de radiación ha permitido administrar con mayor precisión la radiación sobre el tumor y prevenir el daño a los tejidos sanos circundantes, por lo que los efectos tóxicos de la radiación actualmente son mínimos. Los efectos secundarios dependerán de la dosis recibida y de su fraccionamiento, de los tratamientos concomitantes (cirugía o quimioterapia) y de la susceptibilidad individual del paciente. Las lesiones en la piel producidas por la irradiación se denominan radiodermitis y se clasifican en tres grados según su intensidad, de forma similar a la clasificación de las lesiones producidas por quemaduras o congelaciones:

- Entre las complicaciones precoces, el eritema cutáneo es la más frecuente. Durante el tratamiento, los pacientes también pueden aquejar síntomas de blefaritis, queratitis y sequedad dentro del campo de radiación. Los efectos secundarios agudos suelen resolverse por completo dentro de las 3-6 semanas posteriores a la finalización de la radioterapia²³.
- Dentro de los efectos secundarios tardíos se incluyen blefaritis, hipopigmentación, telangiectasias, com-

plicaciones corneales (queratitis y úlceras corneales), madarosis y fibrosis cutánea.

- El desarrollo de cataratas se ha observado en un 1% de los pacientes y está relacionado directamente con el tamaño del tumor y su localización, siendo el párpado superior el más asociado a esta complicación²⁴.
- La retinopatía y la neuropatía por radiación de los tumores de párpados es sumamente rara. Su incidencia se reduce limitando la radiación por debajo de 45 y 60 Gy, respectivamente²⁵⁻²⁷.
- La colocación profiláctica de una intubación lacrimal en caso de tumores que están muy cerca de la vía lagrimal minimiza de manera significativa el riesgo de complicaciones de la misma²⁸.
- El ojo seco ha demostrado tener una mayor incidencia cuando se administran dosis mayores de 45 Gy en tumores cercanos a la glándula lagrimal²⁹.
- La radioterapia está relacionada con la aparición de nuevas neoplasias. A diferencia de lo que ocurre con determinados tumores orbitarios, la probabilidad de contraer un nuevo cáncer como efecto tardío y estocástico de la radioterapia es insignificante en el tratamiento de los tumores de párpados. Sin embargo, su indicación se realiza con cautela en pacientes jóvenes y en personas con ciertas afecciones hereditarias (tales como el síndrome de Gorlin o el xeroderma pigmentoso), que pueden tener un mayor riesgo de carcinogénesis secundaria.

Conclusión

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección de los tumores malignos del párpado. La radioterapia se considera una opción terapéutica segura y eficaz a tener en cuenta en el tratamiento adyuvante o alternativo para determinados tumores malignos palpebrales. Sus indicaciones principales son aquellos pacientes no candidatos a la cirugía o que presentan tumores inoperables, invasión perineural o marcadores histológicos de agresividad. Las avanzadas técnicas actuales logran un buen control local del tumor, con baja toxicidad y buenos resultados en la función y la estética palpebrales.

Bibliografía

1. Hata M, Koike I, Maegawa J, *et al.* Radiation therapy for primary carcinoma of the eyelid: tumor control and visual function. *Strahlenther Onkol.* 2012;188:1102-7.
2. Schlienger P, Brunin F, Desjardins L, *et al.* External radiotherapy for carcinoma of the eyelid: report of 850 cases treated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34:277-87.
3. Inaba K, Ito Y, Suzuki S, *et al.* Results of radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the eyelid. *J Radiat Res.* 2013;54:1131-7.
4. Mareco V, Bujor L, Abrunhosa-Branquinho AN, *et al.* Interstitial high-dose-rate brachytherapy in eyelid cancer. *Brachytherapy.* 2015;14:554-64.
5. Azad S, Choudhary V. Treatment results of high dose rate interstitial brachytherapy in carcinoma of eye lid. *J Cancer Res Ther.* 2011;7:157-61.
6. Petsuksiri J, Frank SJ, Garden AS, *et al.* Outcomes after radiotherapy for squamous cell carcinoma of the eyelid. *Cancer.* 2008;112:111-8.
7. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, *et al.* Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006;142:693-700.
8. Stannard CE, Sealy GR, Hering ER, *et al.* Malignant melanoma of the eyelid and palpebral conjunctiva treated with iodine-125 brachytherapy. *Ophthalmology.* 2000;107: 951-8.
9. Margo CE, Waltz K. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin. *Surv Ophthalmol.* 1993;38:169-92.
10. Rodriguez JM, Deutsch GP. The treatment of periocular basal cell carcinomas by radiotherapy. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:195-7.
11. Avril MF, Auperin A, Margulis A, *et al.* Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer.* 1997;76: 100-6.
12. Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol.* 2005;49:365-76.
13. Veness M, Richards S. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer. *Australas J Dermatol.* 2003;44:159-66; quiz 67-8.
14. Pardo FS, Borodic G. Long-term follow-up of patients undergoing definitive radiation therapy for sebaceous carcinoma of the ocular adnexae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34:1189-90.
15. Hata M, Koike I, Omura M, *et al.* Noninvasive and curative radiation therapy for sebaceous carcinoma of the eyelid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:605-11.
16. Kurli M, Finger PT, Schneider S, *et al.* Eyelid-sparing adjuvant radiation therapy for renal cell carcinoma. *Ophthalmologica.* 2006;220:198-200.
17. Fitzpatrick PJ, Thompson GA, Easterbrook WM, *et al.* Basal and squamous cell carcinoma of the eyelids and their treatment by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10:449-54.
18. Avril MF, Auperin A, Margulis A, *et al.* Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer.* 1997;76:100-6.

19. Mendenhall WM, Amdur RJ, Williams LS, *et al.* Carcinoma of the skin of the head and neck with perineural invasion. *Head Neck*. 2002;24:78-83.
20. Azad S, Choudhary V. Treatment results of high dose rate interstitial brachytherapy in carcinoma of eye lid. *J Cancer Res Ther*. 2011;7:157-61.
21. Esmali B, Wang B, Deavers M, *et al.* Prognostic factors for survival in malignant melanoma of the eyelid skin. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2000;16:250-7.
22. Stannard CE, Sealy GR, Hering ER, *et al.* Malignant melanoma of the eyelid and palpebral conjunctiva treated with iodine-125 brachytherapy. *Ophthalmology*. 2000;107:951-8.
23. Hsu A, Frank SJ, Ballo MT, *et al.* Postoperative adjuvant external-beam radiation therapy for cancers of the eyelid and conjunctiva. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008;24:444-9.
24. Abigail T, Berman BA. Radiotherapy for eyelid periocular and periorbital skin cancers. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49:129-42.
25. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, *et al.* Radiation retinopathy after external beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:765-73.
26. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, *et al.* Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:755-63.
27. Parsons JT, Bova FJ, Mendenhall WM, *et al.* Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Huntingt)*. 1996;10:837-47; discussion 47-8, 51-2.
28. Rodriguez JM, Deutsch GP. The treatment of periocular basal cell carcinomas by radiotherapy. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:195-7.
29. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, *et al.* Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:775-80.