

Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Enero - Marzo / 2024

Núm.

1

Volumen 28



Instituto Nacional
de Cancerología
Colombia
Por el control del cáncer

Imagen de portada

Tomografía axial computada de abdomen y pelvis, corte sagital, realizada con técnica multicorte de 0,7 mm, previa administración del medio de contraste oral y endovenoso.

Se observa masa redondeada de bordes bien definidos, con componente de predominio quístico y septos finos en su interior, que capta anularmente el medio de contraste, de paredes engrosadas, localizada en la topografía del ovario derecho, con dimensiones 80 x 70 mm y líquido libre en la cavidad.

Autores de la imagen: Grupo de Radiología, Transporte Salud Imágenes Transalim Ltda., Cúcuta, Colombia.

En este artículo: Yáñez-Hartmann J, Duque-Leal A, Gómez-Rodríguez O, Becerra-Gáfaró D. *Struma ovarii* asociado a elevación de CA-125 y síndrome de pseudo-Meigs: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):69-74. <https://doi.org/10.35509/01239015.969>

Cover image

Axial computed tomography of the abdomen and pelvis, sagittal section, performed with 0.7 mm multislice technique, after administration of oral and intravenous contrast medium.

A round mass with well-defined borders is observed, with a predominantly cystic component and fine septa in its interior, which annularly captures the contrast medium, and thickened walls, located in the topography of the right ovary, with dimensions of 80 x 70 mm and free liquid in the cavity.

Authors of the image: Grupo de Radiología, Transporte Salud Imágenes Transalim Ltda., Cúcuta, Colombia.

In this article: Yáñez-Hartmann J, Duque-Leal A, Gómez-Rodríguez O, Becerra-Gáfaró D. *Struma ovarii* associated with elevation of CA-125 and pseudo-Meigs syndrome: case report and review of the literature. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):69-74. <https://doi.org/10.35509/01239015.969>

COMITÉ DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Editores asociados

Alvaro Quintero Posada

Subdirector General de Investigaciones y Salud Pública
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Carlos Alfonso Duarte

Facultad de Medicina, Posgrado
Cirugía Oncológica, Universidad Militar
Nueva Granada. Colombia

Carlos Andrés Carvajal

Unidad Funcional Cirugía de Tórax,
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Carlos Arturo Hernández

Instituto Nacional de Salud.
Colombia

Diego Felipe Ballén

Unidad de Oncología Clínica,
Instituto Nacional de Cancerología,
Colombia

Enrique Cadena-Piñeros

Dpto Cirugía, Unidad de
Otorrinolaringología, Facultad de
Medicina, Universidad Nacional de
Colombia. Colombia

Herney Andrés García

Sección Urología, Epidemiología e
Investigación Clínica, Universidad del
Valle. Colombia

Humberto Martínez-Cordero

Unidad de Hemato-Oncología. Centro de
Excelencia en Mieloma Múltiple (CEMMINC),
Instituto Nacional de Cancerología,
Colombia

Jovanny Zabaleta

Stanley S. Scott Cancer Center,
Louisiana, State University Health
Sciences Center, Louisiana Cancer
Research Center. U.S.A

Juan Esteban García

División de Hematología y Oncología,
Mayo Clinic Arizona, Scottsdale,
Arizona. U.S.A.

Luis Felipe Torres

Grupo Radioterapia Oncológica,
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

M. Constanza Camargo

Earl Stadtman Investigator, Division
of Cancer Epidemiology and Genetics,
National Cancer Institute. U.S.A.

Marion Piñeros

Cancer Surveillance Section,
International Agency for Research on
Cancer. France

Raúl Murillo

Director Centro Javeriano de Oncología,
Hospital Universitario San Ignacio.
Colombia

Ricardo Sánchez

Instituto de Investigaciones Clínicas,
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia

Miembros honoríficos

Jean Paul Vernot

Instituto de Investigaciones
Biomédicas, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia.
Colombia

Luis Carvajal

UC Davis Genome Center and
Department of Biochemistry and
Molecular Medicine, School of
Medicine, University of California,
Davis. U.S.A.

Mónica Molano

Medical Scientist. The Royal Women's
Hospital. Australia

Sandra Milena Quijano

Grupo de Inmunobiología y
Biología Celular, Departamento de
Microbiología, Pontificia Universidad
Javeriana. Colombia

Stefano Vinaccia Alpi

Grupo de Investigación Calidad de vida
y Bienestar psicológico en contextos
clínicos de la salud y ambientes
psicosociales, Universidad Santo
Tomás. Colombia

Carmen García-Macías

Servicio de Patología Molecular
Comparada, Centro de Investigación
del Cáncer- IBMCC. Universidad de
Salamanca-CSIC. España

Presidente

Carolina Wiesner Ceballos

Editora Jefe
Revista Colombiana de Cancerología.
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Editora asistente

Martha Patricia Rojas Hurtado

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Secretaria del Comité

Ana Yesica Rodríguez Beltrán

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Corrección de estilo

Osmar Peña Martínez

Corrector de estilo en español
Colombia

Erika Tanacs

Corrector de estilo en inglés
Colombia

Diseño y diagramación

Luz Ángela Aguilar Ortigoza

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 481 7000 Ext. 4304 - Página web: www.cancer.gov.co - correo electrónico: revista@cancer.gov.co

Tarifa postal reducida No 2009-392

El Instituto Nacional de Cancerología se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Estatutaria 1581 de 2012 y el Decreto Reglamentario 1377 de 2013, por los cuales se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales en Colombia.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología

Calle 1 No. 9-85

Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 481 7000 Ext. 4304



La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



• SUMARIO •

5 Editorial

Actualizaciones en el tratamiento con radioterapia para cáncer de mama y sarcomas: la importancia de la evidencia científica y la colaboración multidisciplinaria

Sandra Esperanza Díaz-Casas, Eduardo Guerrero-Lizcano, Fernando Contreras-Mejía

Artículos de Revisión

7 Esquemas de fraccionamiento en radioterapia adyuvante para cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

María Caicedo-Martínez, Flavio Jose Rosero-Díaz del Castillo, Luis Guzmán Abi-Saab, Ximena Briceño-Morales, Óscar Andrés Gamboa-Garay, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Alex Alvarez-Martínez, Eduardo Guerrero-Lizcano, Holman Ballesteros-Gómez, Luis Felipe Torres-Silva, Carlos Lehmann-Mosquera, Iván Mariño-Lozano, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Raúl Suárez-Rodríguez, Carlos Alfonso Duarte-Torres, Sandra Esperanza Díaz-Casas

24 Radioterapia intraoperatoria con electrones (RIOe) en pacientes con cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Luis Meneses-Riascos, William Jiménez-Ramírez, Sara Mendoza-Díaz, Holman Ballesteros-Gómez, Alex Alvarez-Martínez, Luis Guzmán Abi-Saab, Ximena Briceño-Morales, Carlos Lehmann-Mosquera, Eduardo Guerrero-Lizcano, Luis Felipe Torres-Silva, Javier Ángel-Aristizábal, Mauricio García-Mora, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Carlos Alfonso Duarte-Torres, Iván Mariño-Lozano, Raúl Suárez-Rodríguez, Sandra Esperanza Díaz-Casas

36 Indicaciones de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcoma retroperitoneal: revisión no sistemática de la literatura y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Jorge Campillo-Pardo, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato, Daniela María Cuadrado-Franco, Javier Rodríguez-Corredor, Natalie Jurado-Sanabria, Alex Alvarez-Martínez, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Fernando Contreras-Mejía, Ricardo Brugés-Maya, Carlos Lehmann-Mosquera, Eduardo Guerrero-Lizcano, Holman Ballesteros-Gómez, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Mariño-Lozano, Raúl Suárez-Rodríguez, Carlos Alfonso Duarte-Torres, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Luis Felipe Torres-Silva, Diego Felipe Ballén-Lozano, Martín Ignacio Zapata-Laguado, Sandra Esperanza Díaz-Casas

45 Indicaciones del uso de radioterapia y quimioterapia en pacientes con sarcomas de tronco y extremidades en escenarios neoadyuvante y adyuvante: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Javier Rodríguez-Corredor, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato, Daniela María Cuadrado-Franco, Jorge Campillo-Pardo, Natalie Jurado-Sanabria, Alex Alvarez-Martínez, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Fernando Contreras-Mejía, Ricardo Brugés-Maya, Carlos Lehmann-Mosquera, Eduardo Guerrero-Lizcano, Holman Ballesteros-Gómez, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Mariño-Lozano, Raúl Suárez-Rodríguez, Carlos Alfonso Duarte-Torres, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Luis Felipe Torres-Silva, Diego Felipe Ballén-Lozano, Martín Ignacio Zapata-Laguado, Sandra Esperanza Díaz-Casas

57 Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Sara Mendoza-Díaz, Juanita Martínez-Villacrés, Alfonso Márquez-Ustáriz, Luis Meneses-Riascos, Eduardo Guerrero-Lizcano, Alex Alvarez-Martínez, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Iván Mariño-Lozano, Holman Ballesteros-Gómez, Javier Ángel-Aristizábal, Carlos Alfonso Duarte-Torres, Raúl Suárez-Rodríguez, Luis Felipe Torres-Silva, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Sandra Esperanza Díaz-Casas

Reportes de casos

69 *Struma ovarii* asociado a elevación de CA-125 y síndrome de pseudo-Meigs: reporte de caso y revisión de la literatura

Julián Yáñez-Hartmann, Angelica María Duque-Leal, Omar Alexis Gómez-Rodríguez, Dianny Katerine Becerra-Gáfaró

75 Sarcoma indiferenciado en vagina posradioterapia: reporte de un caso clínico

Jaime Andrés Machado-Bernal, Dewi Isabel Acosta-Mendoza, Lina Marcela Blandón-Santamaria, Andrea Lozada-Rios

CONTENTS

Editorial

Updates on radiotherapy treatment for breast cancer and sarcomas: the importance of scientific evidence and multidisciplinary collaboration

Sandra Esperanza Díaz-Casas, Eduardo Guerrero-Lizcano, Fernando Contreras-Mejía

5

Review articles

Fractionation schemes in adjuvant radiotherapy for breast cancer: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

María Caicedo-Martínez, Flavio Jose Rosero-Díaz del Castillo, Luis Guzmán Abi-Saab, Ximena Briceño-Morales, Óscar Andrés Gamboa-Garay, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Alex Alvarez-Martinez, Eduardo Guerrero-Lizcano, Holman Ballesteros-Gómez, Luis Felipe Torres-Silva, Carlos Lehmann-Mosquera, Iván Mariño-Lozano, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Raúl Suárez-Rodríguez, Carlos Alfonso Duarte-Torres, Sandra Esperanza Díaz-Casas

7

Intraoperative radiotherapy with electrons (IOERT) in patients with breast cancer: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Luis Meneses-Riascos, William Jiménez-Ramírez, Sara Mendoza-Díaz, Holman Ballesteros-Gómez, Alex Alvarez-Martinez, Luis Guzmán Abi-Saab, Ximena Briceño-Morales, Carlos Lehmann-Mosquera, Eduardo Guerrero-Lizcano, Luis Felipe Torres-Silva, Javier Ángel-Aristizábal, Mauricio García-Mora, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Carlos Alfonso Duarte-Torres, Iván Mariño-Lozano, Raúl Suárez-Rodríguez, Sandra Esperanza Díaz-Casas

24

Indications for neoadjuvant and adjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with retroperitoneal sarcoma: non-systematic review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Jorge Campillo-Pardo, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato, Daniela María Cuadrado-Franco, Javier Rodríguez-Corredor, Natalie Jurado-Sanabria, Alex Alvarez-Martinez, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Fernando Contreras-Mejía, Ricardo Brugés-Maya, Carlos Lehmann-Mosquera, Eduardo Guerrero-Lizcano, Holman Ballesteros-Gómez, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Mariño-Lozano, Raúl Suárez-Rodríguez, Carlos Alfonso Duarte-Torres, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Luis Felipe Torres-Silva, Diego Felipe Ballén-Lozano, Martín Ignacio Zapata-Laguado, Sandra Esperanza Díaz-Casas

36

Indications for the use of radiotherapy and chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in the neoadjuvant and adjuvant settings: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Javier Rodríguez-Corredor, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato, Daniela María Cuadrado-Franco, Jorge Campillo-Pardo, Natalie Jurado-Sanabria, Alex Alvarez-Martinez, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Fernando Contreras-Mejía, Ricardo Brugés-Maya, Carlos Lehmann-Mosquera, Eduardo Guerrero-Lizcano, Holman Ballesteros-Gómez, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Mariño-Lozano, Raúl Suárez-Rodríguez, Carlos Alfonso Duarte-Torres, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Luis Felipe Torres-Silva, Diego Felipe Ballén-Lozano, Martín Ignacio Zapata-Laguado, Sandra Esperanza Díaz-Casas

45

Intraoperative radiotherapy in soft tissue sarcomas of the extremities and retroperitoneum: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Sara Mendoza-Díaz, Juanita Martínez-Villacrés, Alfonso Márquez-Ustáriz, Luis Meneses-Riascos, Eduardo Guerrero-Lizcano, Alex Alvarez-Martinez, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Iván Mariño-Lozano, Holman Ballesteros-Gómez, Javier Ángel-Aristizábal, Carlos Alfonso Duarte-Torres, Raúl Suárez-Rodríguez, Luis Felipe Torres-Silva, José Alejandro Esguerra-Cantillo, Sandra Esperanza Díaz-Casas

57

Case report

Struma ovarii associated with elevation of CA-125 and pseudo-Meigs syndrome: case report and review of the literature

Julián Yáñez-Hartmann, Angelica María Duque-Leal, Omar Alexis Gómez-Rodríguez, Dianny Katerine Becerra-Gáfaró

69

Undifferentiated sarcoma in vagina post radiotherapy: report of a clinical case

Jaime Andrés Machado-Bernal, Dewi Isabel Acosta-Mendoza, Lina Marcela Blandón-Santamaria, Andrea Lozada-Rios

75

EDITORIAL

Actualizaciones en el tratamiento con radioterapia para cáncer de mama y sarcomas: la importancia de la evidencia científica y la colaboración multidisciplinaria

Updates on radiotherapy treatment for breast cancer and sarcomas: the importance of scientific evidence and multidisciplinary collaboration

En el año 2021, la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos y la Unidad de Oncología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología (INC) publicaron el “Suplemento 1”, abordando actualizaciones en tres temas quirúrgicos y tres temas clínicos para cánceres de mama y melanoma (<https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/issue/view/73>). Dos años después, en febrero del año 2023, se publicó un segundo suplemento que incluyó cinco temas de relevancia clínica para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama: dos sobre tratamiento sistémico en pacientes con tumores HER2 positivos, dos sobre estadificación y seguimiento en cáncer de mama y uno sobre estudios genéticos (<https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/issue/view/80>). Ambos suplementos han sido de gran importancia para la práctica clínica de los colegas cirujanos de mama y oncólogos clínicos de todo el país.

Dado que los suplementos anteriores no incluyeron temas de radioterapia en cáncer de mama, una herramienta terapéutica crucial en el tratamiento de esta patología oncológica, que ha experimentado cambios significativos en los últimos años con el mejoramiento de los esquemas de tratamiento como el hipofraccionamiento (que brinda un mayor beneficio a los pacientes), y que tampoco se había realizado ninguna actualización al interior de los grupos del INC sobre el tratamiento de sarcomas en extremidades y retroperitoneo, los cuales son un desafío clínico para los especialistas dada su baja incidencia y complejidad quirúrgica, la UF de Seno y Tejidos Blandos, la Unidad de Oncología Clínica y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del INC, decidimos revisar la evidencia científica sobre el uso de la radioterapia en cáncer de mama y el de la quimioterapia y la radioterapia en sarcomas

de extremidades y retroperitoneo, siguiendo la misma metodología utilizada en las anteriores actualizaciones.

Se realizaron revisiones no sistemáticas de la literatura, basadas en búsquedas detalladas de evidencia científica, centrándose en ensayos clínicos (algunos de los cuales fueron estudios de fases II y III) y revisiones sistemáticas. Esta tarea estuvo a cargo de dos especialistas en entrenamiento de cada uno de los tres servicios involucrados (seis en total), seleccionados en función del tema específico. Además, dichos especialistas analizaron la experiencia acumulada en sus respectivas áreas con relación a publicaciones sobre cáncer de mama y sarcomas, basándose en información almacenada en la base de datos de la UF de Seno y Tejidos Blandos.

En reuniones posteriores, organizadas según cada tema, la evidencia compilada se presentó y discutió en colaboración con todos los docentes de los grupos involucrados. Como resultado de cada sesión, se elaboraron manuscritos individuales con sus respectivos flujogramas, en los cuales se establecieron los cambios de conducta necesarios para el abordaje terapéutico de cada uno de los temas evaluados.

En este número de la Revista Colombiana de Cancerología se incluyen cinco artículos de revisión, los cuales contienen una introducción a cada tema, definen conceptos clave, justifican la necesidad de cambios de conducta basados en la experiencia de los servicios en los temas, realizan una revisión profunda de la evidencia científica y, finalmente, presentan la conducta adoptada como consecuencia de la discusión conjunta entre los grupos involucrados, fundamentada en los resultados de ensayos clínicos y nuestra realidad.

Los temas sujetos de análisis y actualización fueron:

1. Esquemas de fraccionamiento en radioterapia adyuvante para cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia.
2. Radioterapia intraoperatoria con electrones (RIOe) en pacientes con cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia.
3. Indicaciones de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcoma retroperitoneal: revisión no sistemática de la literatura y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia.
4. Indicaciones del uso de radioterapia y quimioterapia en pacientes con sarcomas de tronco y extremidades en escenarios neoadyuvante y adyuvante: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia.
5. Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia.

Sandra Esperanza Díaz-Casas¹, Eduardo Guerrero-Lizcano²,
Fernando Contreras-Mejía³

¹ Coordinadora de la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Coordinador del Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Coordinador de la Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Citación

Díaz-Casas S, Guerrero-Lizcano E, Contreras-Mejía F. Actualizaciones en el tratamiento con radioterapia para cáncer de mama y sarcomas: la importancia de la evidencia científica y la colaboración multidisciplinaria. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):5-6.

Correspondencia

Sandra Esperanza Díaz-Casas
Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: sdiaz@cancer.gov.co

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Esquemas de fraccionamiento en radioterapia adyuvante para cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Fractionation schemes in adjuvant radiotherapy for breast cancer: review of the evidence and therapeutic approach at the National Institute of Cancerology, Colombia

María Caicedo-Martínez¹, Flavio Jose Rosero-Díaz del Castillo², Luis Guzmán-Abi-Saab³, Ximena Briceño-Morales³, Óscar Andrés Gamboa-Garay⁴, José Alejandro Esguerra-Cantillo⁴, Alex Alvarez-Martínez⁴, Eduardo Guerrero-Lizcano⁴, Holman Ballesteros-Gómez⁴, Luis Felipe Torres-Silva⁴, Carlos Lehmann-Mosquera³, Iván Mariño-Lozano³, Mauricio García-Mora³, Javier Ángel-Aristizábal³, Raúl Suárez-Rodríguez³, Carlos Alfonso Duarte-Torres³, Sandra Esperanza Díaz-Casas³

- 1 Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 2 Especialista en entrenamiento de la Especialización en Mastología, convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 3 Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 4 Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 06/12/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Caicedo-Martínez M, Rosero-Díaz del Castillo F, Guzmán-Abi-Saab L, Briceño-Morales X, Gamboa-Garay Ó, Esguerra-Cantillo J, *et al.* Esquemas de fraccionamiento en radioterapia adyuvante para cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):7-23. <https://doi.org/10.35509/01239015.973>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

María Caicedo-Martínez
Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: caicedom.maria@gmail.com,
est.maria.caicedom@unimilitar.edu.co

Abstract

Radiotherapy is a fundamental component in the management of breast cancer, particularly in the adjuvant setting, as its benefits in the treatment of breast cancer in terms of local recurrence, disease-free survival, and overall survival have been widely demonstrated. Hypofractionated radiation schedules are the current standard of adjuvant treatment in patients with early-stage breast cancer. Thus, the Radiation Oncology Unit and the Functional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors of the Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia) decided to review the evidence on the subject and establish indications for different hypofractionation schemes at the INC, both for patients with cancers in early stages and for those with locally advanced tumors.

Keywords: breast neoplasms; radiotherapy; treatment outcome; dose fractionation, radiation; radiation dose hypofractionation; female; postoperative care.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Esquemas de fraccionamiento en radioterapia adyuvante para cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Fractionation schemes in adjuvant radiotherapy for breast cancer: review of the evidence and therapeutic approach at the National Institute of Cancerology, Colombia

María Caicedo-Martínez¹, Flavio Jose Rosero-Díaz del Castillo², Luis Guzmán-Abi-Saab³, Ximena Briceño-Morales³, Óscar Andrés Gamboa-Garay⁴, José Alejandro Esguerra-Cantillo⁴, Alex Alvarez-Martínez⁴, Eduardo Guerrero-Lizcano⁴, Holman Ballesteros-Gómez⁴, Luis Felipe Torres-Silva⁴, Carlos Lehmann-Mosquera³, Iván Mariño-Lozano³, Mauricio García-Mora³, Javier Ángel-Aristizábal³, Raúl Suárez-Rodríguez³, Carlos Alfonso Duarte-Torres³, Sandra Esperanza Díaz-Casas³

- 1 Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 2 Especialista en entrenamiento de la Especialización en Mastología, convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 3 Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 4 Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 06/12/2023

Disponibile en internet: 27/03/2024

Citación

Caicedo-Martínez M, Rosero-Díaz del Castillo F, Guzmán-Abi-Saab L, Briceño-Morales X, Gamboa-Garay Ó, Esguerra-Cantillo J, *et al.* Esquemas de fraccionamiento en radioterapia adyuvante para cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):7-23. <https://doi.org/10.35509/01239015.973>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

María Caicedo-Martínez
Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: caicedom.maria@gmail.com,
est.maria.caicedom@unimilitar.edu.co

Abstract

Radiotherapy is a fundamental component in the management of breast cancer, particularly in the adjuvant setting, as its benefits in the treatment of breast cancer in terms of local recurrence, disease-free survival, and overall survival have been widely demonstrated. Hypofractionated radiation schedules are the current standard of adjuvant treatment in patients with early-stage breast cancer. Thus, the Radiation Oncology Unit and the Functional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors of the Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia) decided to review the evidence on the subject and establish indications for different hypofractionation schemes at the INC, both for patients with cancers in early stages and for those with locally advanced tumors.

Keywords: breast neoplasms; radiotherapy; treatment outcome; dose fractionation, radiation; radiation dose hypofractionation; female; postoperative care.

Resumen

La radioterapia es un componente fundamental en el manejo del cáncer de mama, particularmente en el escenario adyuvante, ya que están ampliamente demostrados sus beneficios en el tratamiento y en términos de recidiva local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Así, los esquemas de hipofraccionamiento con radioterapia son el estándar de tratamiento adyuvante actual en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos. Por esta razón, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología tomaron la decisión de revisar la evidencia sobre el tema y establecer las indicaciones de los distintos esquemas de hipofraccionamiento en el Instituto, tanto para pacientes con cánceres en estadios tempranos como para quienes tuvieran tumores localmente avanzados.

Palabras clave: neoplasias de la mama; radioterapia; resultado del tratamiento; fraccionamiento de la dosis de radiación; hipofraccionamiento de la dosis de radiación; femenino; cuidados posoperatorios.

Introducción

La radioterapia (RT) es un componente fundamental en el manejo integral del cáncer de mama, particularmente en el escenario adyuvante, donde el objetivo de la radiación es erradicar cualquier depósito tumoral microscópico después de la cirugía y mejorar el control locoregional de la enfermedad (1-2). La evidencia científica ha demostrado que en estadios tempranos del cáncer de mama, la RT adyuvante disminuye el riesgo de recurrencia local en cerca del 50% y el riesgo de muerte en un periodo de 15 años pasa de un 25% a un 21% (3-4). Si bien este beneficio es mayor en pacientes con ganglios positivos, se reporta igualmente en pacientes con ganglios clínicamente negativos (3).

Durante años, el régimen estándar de RT posterior a la cirugía por cáncer de mama (cirugía conservadora y mastectomía) consistió en una dosis total de 50 Gy administrada en 25 fracciones de 2 Gy cada una, durante cinco semanas (3), pero la evidencia actual soporta el uso de esquemas hipofraccionados, los cuales consisten en la administración de dosis más altas por fracción y en un menor número de estas, usualmente de 15 a 16 fracciones de 2,7 Gy cada una, para una dosis total de 40,0-42,5 Gy, administradas en un lapso de tres semanas. Los esquemas de RT hipofraccionada han demostrado iguales resultados en términos de toxicidad y desenlaces oncológicos, con relación al fraccionamiento convencional (5-9). En los últimos años, los esquemas de hipofraccionamiento se han vuelto más populares debido a las ventajas que conlleva un menor número de sesiones para completar el tratamiento, lo cual es costo-efectivo, tanto para los servicios de RT como para las pacientes, por el ahorro en tiempo y costos derivados del desplazamiento (10).

Por su parte, los avances en oncología radioterápica han permitido el surgimiento de esquemas de ultrahipofraccionamiento con protocolos de cinco

días de tratamiento, por lo que la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología (INC) tomaron la decisión de revisar la evidencia sobre el tema y establecer las indicaciones de los distintos esquemas de hipofraccionamiento en el INC, tanto para pacientes con tumores en estadios tempranos como para aquellas con tumores localmente avanzados, con el fin de estandarizar y definir las indicaciones de los nuevos esquemas en los pacientes del INC.

Objetivos

1. Revisar la evidencia científica sobre el uso de esquemas de hipofraccionamiento con RT para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.
2. Definir las indicaciones de los diferentes esquemas de hipofraccionamiento con RT para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en el INC.

Justificación

- Está ampliamente demostrado el beneficio de la RT adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama en términos de recidiva local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
- Los esquemas de hipofraccionamiento con RT son el estándar de tratamiento adyuvante actual en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, ya que disminuyen el tiempo del tratamiento y facilitan su aceptación por parte del paciente.
- La toxicidad asociada al tratamiento es similar entre la RT estándar y la RT hipofraccionada en cáncer de mama.
- Una nueva evidencia científica sugiere el potencial beneficio de esquemas ultracortos en la RT para cáncer de mama temprano.

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, oncología radioterápica y especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como por epidemiólogos clínicos, quienes realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la calificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Se hicieron dos búsquedas de la evidencia disponible, una enfocada a ensayos clínicos y otra a guías de práctica clínica (GPC), empleando como fuentes de información a las bases de datos bibliográficas Pubmed/Medline y Embase, utilizando en ambas términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree o de texto libre, previamente seleccionados, los cuales se articularon empleando operadores booleanos. Los filtros aplicados para la consulta fueron literatura publicada desde el año 2015 hasta el año 2022, en idiomas español o inglés.

Los términos de la primera búsqueda, enfocados en ensayos clínicos aleatorizados y en recomendaciones de las sociedades médicas de oncología radioterápica, incluyeron: *breast cancer*, *breast neoplasms*, *tumor*, *breast*, *ESTRO*, *SEOR*, *ASTRO*, *DEGRO* y *RTOG*. Se obtuvieron un total de 289 artículos científicos.

Posteriormente, los términos de la segunda búsqueda, enfocados a las GPC, incluyeron: *radiotherapy*, *radiation*, *irradiation*, *breast cancer*, *breast neoplasms* y *tumor breast*. Adicionalmente se aplicaron los siguientes filtros: *Consensus Development Conference*, *NIH*, *Guideline* y *Practice Guideline*. Como resultado se obtuvieron 37 GPC.

Selección, calificación y síntesis de la evidencia

Dos autores (Rosero-Díaz del Castillo y Caicedo-Martínez) revisaron de forma independiente todos los artículos y utilizaron los siguientes criterios para la selección de los títulos y los resúmenes más relevantes: ensayos clínicos aleatorizados de fases II o III y que tuvieran brazos que incluyeran normofraccionamiento (definido de 1,8 a 2,0 Gy por fracción), en comparación con el esquema de hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionamiento. Respecto a las GPC, se efectuó una selección pareada utilizando la metodología AGREE II, que corresponde a las preguntas

PICO (*population, intervention, control y outcomes*, por sus siglas en inglés) (anexo 1). Se seleccionaron 11 artículos y 5 GPC consideradas de buena calidad según la metodología AGREE II.

La extracción de los datos se realizó bajo la supervisión de uno de los docentes del servicio (Díaz-Casas), quien indicó a los dos autores previamente mencionados cómo consolidar la información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, los resultados y el análisis de los subgrupos, así como las recomendaciones de las GPC. En la síntesis de la evidencia únicamente participaron los dos autores referidos en esta sección.

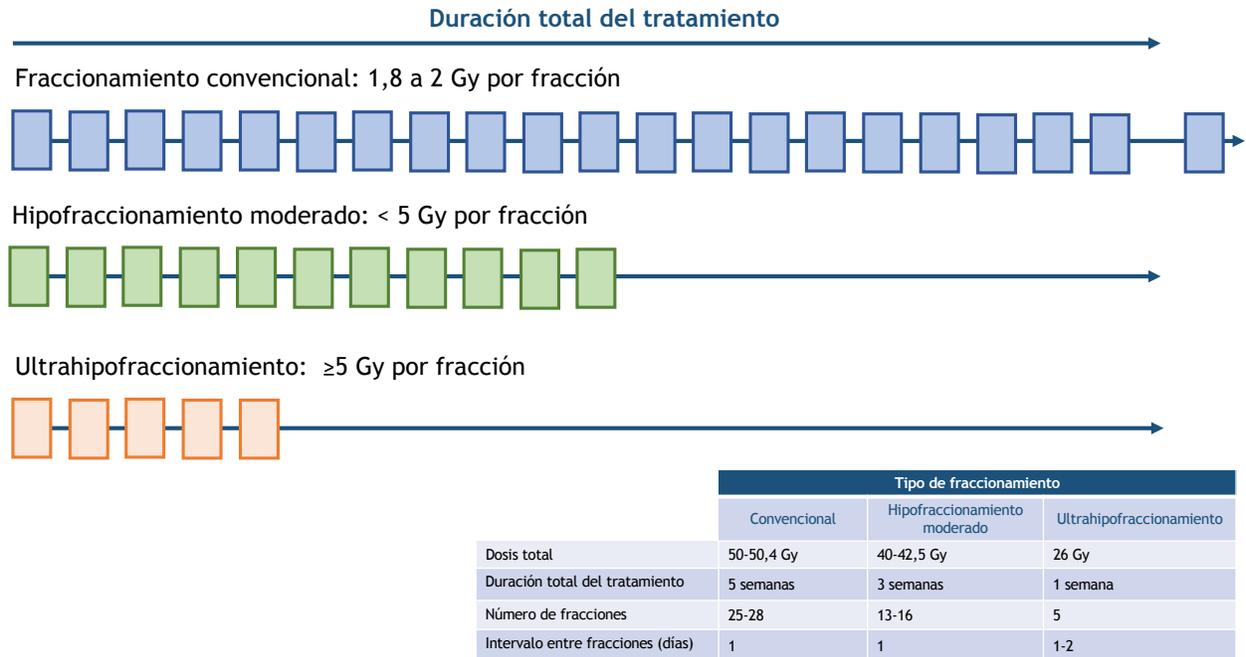
Análisis, discusión y establecimiento del flujograma para el abordaje terapéutico

Posterior a la síntesis de la evidencia, los especialistas en entrenamiento (Caicedo-Martínez y Rosero-Díaz del Castillo) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto con los dos grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos y Oncología Radioterápica). En esta sesión estuvieron presentes especialistas de ambos campos, así como otros especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional en el manejo del cáncer de mama y, como resultado de la discusión abierta basada en la evidencia disponible para el tratamiento multidisciplinario de esta patología, se establecieron las indicaciones en un flujograma para el uso de RT en esquema hipofraccionado y ultrahipofraccionado.

Síntesis de la evidencia

Uso de RT hipofraccionada

Anteriormente, los esquemas de RT se administraban con el fraccionamiento convencional, es decir, distribuidos en 25 fracciones con dosis de 1,8 a 2,0 Gy por fracción y a lo largo de cinco semanas ([figura 1](#)). Los estudios iniciales de adyuvancia en cáncer de mama, tanto en estadios tempranos como en los localmente avanzados, incluyen esquemas de normofraccionamiento, ejemplo de esto son los estudios del NSABP-06 en cáncer de mama en estadio temprano, tratados con cirugía conservadora de la mama, y los estudios del Danish 82b en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que fueron llevadas a mastectomía ([11-12](#)).



Fuente: adaptado de (13).

Figura 1. Definición de esquemas de fraccionamiento en cáncer de mama

En las cinco GPC se encontraron recomendaciones sobre el fraccionamiento de la RT adyuvante en cáncer de mama, sustentadas en ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas. En la [tabla 1](#) se presentan las recomendaciones de los esquemas de fraccionamiento de las guías seleccionadas para las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos y localmente avanzados.

Tabla 1. GPC seleccionadas

GPC	Características de las pacientes	Recomendaciones	Recomendaciones en población específica	Calidad de la evidencia
Cirugía conservadora de la mama				
NICE (2018) (14)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0 Gy en 15 fx		No reportado
ASTRO (2018) (15)	Ca. mama temprano / avanzado*	40,0 Gy en 15 fx o 42,5 Gy en 16 fx	Puede incluir un campo axilar bajo	Alta
ESMO (2019) (16)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx		Alta
NCCN (2022) (17)	cT1-3, cN0 o cN+, M0	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx	<ul style="list-style-type: none"> • 45,0-50,4 Gy en 25-28 fx en casos seleccionados. • 28,0 Gy en 5 fx (1 semanal) en pTis/T1/T2/N0, mayores de 50 años. • 26,0 Gy en 5 fx (1 fx diaria) en pacientes seleccionados. Discutir con el paciente. 	Consenso de expertos

GPC	Características de las pacientes	Recomendaciones	Recomendaciones en población específica	Calidad de la evidencia
Cirugía conservadora de la mama				
<i>ESTRO/ACROP</i> (2022) (18)	Ca. mama temprano	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx 26,0 Gy en 5 fx	Como SOC o dentro de un ECA	Consenso de expertos
Mastectomía				
<i>ESMO</i> (2019) (16)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx		Alta
<i>NCCN</i> (2022) (17)	Ca. mama avanzado	45,0-50,4 Gy en 25-28 fx		Consenso de expertos
<i>ESTRO/ACROP</i> (2022) (18)	Ca. mama temprano	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx 26,0 Gy en 5 fx	Como SOC o dentro de un ECA	Consenso de expertos
Irradiación ganglionar regional				
<i>NICE</i> (2018) (14)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0 Gy en 15 fx		No reportado
<i>ESMO</i> (2019) (16)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx		Alta
<i>NCCN</i> (2022) (17)	Ca. mama temprano / avanzado	45,0-50,4 Gy en 25-28 fx		Consenso de expertos

ACROP: Advisory Committee for Radiation Oncology Practice; ASTRO: American Society for Radiation Oncology; Ca.: cáncer; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ESMO: European Society for Medical Oncology; ESTRO: The European Society for Radiotherapy and Oncology; fx: fracciones; Gy: Gray; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NICE: The National Institute for Health and Care Excellence; SOC: standard of care.

* Cualquier estadio en el que la intención sea brindar tratamiento a la mama completa.

Pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y con RT adyuvante llevadas a cirugía conservadora de la mama

En las últimas décadas, el riesgo de morir por cáncer de mama ha disminuido en un 50%, gracias a la combinación de la tamización y al tratamiento adyuvante (1-2). Esto ha permitido que el tratamiento quirúrgico conservador de la mama sea el manejo estándar en el cáncer de mama temprano, asegurando que la cirugía conservadora cumpla con los objetivos oncológicos recomendados: remoción completa del tumor, márgenes libres y un resultado estéticamente aceptable (4, 19).

La cirugía conservadora de la mama debe acompañarse en la gran mayoría de los casos de RT adyuvante para disminuir la tasa de recurrencia local. La abstención de RT se limita a pacientes muy cuidadosamente seleccionadas: mayores de 70 años, con tumores de estadio clínico I, luminal A y después de ser evaluadas en una junta multidisciplinaria (20-21). El ensayo clínico aleatorizado NSABP-06, con un seguimiento a

20 años, demostró que la tasa de recurrencia local disminuye de 39,2% a 14,3% ($p < 0,0010$) cuando la RT se asocia al manejo quirúrgico conservador (11). De igual forma, el ensayo clínico aleatorizado MILÁN III reportó que a los 39 meses hubo una disminución en la tasa de recurrencia local, de 8,8% a 0,3% ($p < 0,0010$), cuando se asoció la RT al manejo quirúrgico con cuadrantectomía y vaciamiento axilar (22).

La evidencia disponible llevó a la implementación de la RT adyuvante, estableciendo un régimen estándar de 50 Gy administrado en 25 fracciones de 2 Gy durante cinco semanas (19); no obstante, la tendencia actual es el uso de un régimen hipofraccionado, el cual no ha demostrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de la enfermedad o supervivencia global. En la tabla 2 se resumen los ensayos clínicos aleatorizados más relevantes que defienden el uso actual del hipofraccionamiento en cáncer de mama.

En la publicación del año 2002 del ensayo clínico aleatorizado (5), realizado por el grupo canadiense *Ontario Clinical Oncology Group* (OCOG, según sus siglas en inglés), se comparó el régimen de irradiación

de 42,5 Gy en 16 fracciones durante 22 días vs. 50 Gy en 25 fracciones durante 35 días, con una mediana de seguimiento de 69 meses, donde los resultados fueron: una supervivencia sin recidiva local a cinco años de un 97,2% en el brazo del régimen hipofraccionado vs. un 96,8% en el estándar (diferencia absoluta = 0,4%; IC_{95%} = -1,5%-2,4%). Por otra parte, el ensayo clínico aleatorizado START A (6) reclutó a 1410 pacientes y los aleatorizó a recibir RT posterior a cirugía conservadora en tres diferentes grupos: 50 Gy en 25 fracciones, 39 Gy en fracciones de 3,0 Gy y 42,9 Gy en fracciones de 3,3 Gy. Después de una mediana de seguimiento de 5,1 años, la tasa de recidiva tumoral locorregional a los cinco años fue del 3,6% (IC_{95%} = 2,2-5,1) con el régimen de 50 Gy, del 3,5% (IC_{95%} = 2,1-4,3) con el régimen de 41,6 Gy, y del 5,2% (IC_{95%} = 3,5-6,9) con el régimen de 39 Gy; donde las diferencias absolutas estimadas en las tasas de recaída locorregional a los cinco años, en comparación con 50 Gy, fueron del 0,2% (IC_{95%} = -1,3%-2,6%) con el régimen de 41,6 Gy y del 0,9% (IC_{95%} = -0,8%-3,7%) con el régimen de 39 Gy (6). Estos resultados lograron demostrar que el cáncer de mama y los tejidos

normales que limitan la dosis responden de manera similar al cambio en el tamaño de la fracción de RT. De forma similar, el ensayo clínico aleatorizado START B (7) comparó 50 Gy vs. 40 Gy, encontrando que la tasa de recidiva tumoral locorregional a los cinco años fue del 2,2% (IC_{95%} = 3,0-3,1) en el grupo de 40 Gy y del 3,3% (IC_{95%} = 2,2-4,5) en el grupo de 50 Gy, lo que representa una diferencia absoluta de -0,7% (IC_{95%} = -1,7%-0,9%).

En la actualización de los ensayos clínicos START, con un seguimiento a 10 años, se corroboró que las tasas de recaída local-regional a una década no difirieron significativamente entre los diferentes regímenes de 41,6 Gy, 50 Gy y 39 Gy (6,3%, 7,4% y 8,8%, respectivamente, p=0,4100) (8). Finalmente, la actualización del ensayo clínico del OCOG (9) en el año 2015 mostró que la tasa de recurrencia local a 10 años fue del 6,7% entre la irradiación estándar en comparación con el 6,2% entre el régimen hipofraccionado, mostrando una diferencia absoluta de 0,5 puntos porcentuales entre ambas tasas (IC_{95%} = -2,5-3,5) (9).

Tabla 2. Resumen de ensayos clínicos aleatorizados de fase III de hipo y ultrahipofraccionamiento en cáncer de mama

Referencia	Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces		
				Recurrencia	Desenlaces cosméticos / toxicidad	SG
Fraccionamiento convencional vs. hipofraccionamiento						
10 años						
Whelan <i>et al.</i> (2002) (5)	OCOG	T1 o T2	42,5 Gy/16 fx	6,2% vs. 6,7%	69,8% vs. 71,3%	p=0,7900
Whelan <i>et al.</i> (2010) (9)		N0 CCM Margen (-) Vaciamiento axilar	vs. 50 Gy/25 fx *Sin refuerzo	(dif.abs.=0,5%; IC _{95%} =-2,5-3,5)	(dif. abs.=1,5%; IC _{95%} =-6,9-9,8)	
The START Trialists' Group (2008) (6)	MRC START A	pT1-3a	41,6 Gy/3 fx	41,6 Gy vs.		39 Gy (HR=1,05; IC _{95%} =0,82-1,34; p=0,6900)
Haviland <i>et al.</i> (2013) (8)		pN0-1 M0 CCM Mastectomía sin reconstrucción inmediata Márgenes ≥1 mm	39 Gy/13 fx vs. 50 Gy/25 fx	50 Gy (HR=0,91; IC _{95%} =0,59-1,38) 39 Gy vs. 50 Gy (HR=1,18; IC _{95%} =0,79-1,76)	41,6 Gy (HR=0,96; IC _{95%} =0,75-1,22; p=0,7400)	
The START Trialists' Group (2008) (7)	MRC START B		40 Gy/15 fx	HR=0,70; IC _{95%} =0,46-1,07; p=0,1000		HR=0,80; IC _{95%} =0,65-0,99; p=0,0420
Haviland <i>et al.</i> (2013) (8)			vs. 50 Gy/25 fx			

Referencia	Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces		
				Recurrencia	Desenlaces cosméticos / toxicidad	SG
9 años						
Offersen et al. (2020) (23)	DBCG HYPO	>40 años pT1-2 pN0-1 [micrometástasis] M0 CCM CDIS	40 Gy/15 fx vs. 50 Gy/25 fx	3,3% vs. 3,0% (dif. abs.=0,3%; IC _{95%} =-2,3%-1,7%)	Tasa de induración: 11,8% vs. 9,0% (dif. abs.= -2,7%; IC _{95%} =-5,6%-0,2%; p=0,0700)	93,4% vs. 93,4%
5 años						
Shaitelman et al. (2015) (24)	MDACC	>40 años Tis-T2 N0-N1a M0 CCM Margen (-)	42,56 Gy/16 fx vs. 50 Gy/25 fx		Tasa de efectos tóxicos agudos generales ≥ grado 2: 47% vs. 78%; p<0,001	
Wang et al. (2019) (25)	Peking/Beijing study	T3-T4 o ≥4 ganglios linfáticos Mastectomía - sin reconstrucción	43,5 Gy/15 fx vs. 50 Gy/25 fx	8,3% vs. 8,1% (dif. abs.=0,2%; IC _{90%} =-3,0-2,6)	Toxicidad aguda en piel (G3): 3% vs. 8% (p<0,0001)	HR=1,13; IC _{95%} =0,78-1,62; p=0,5260
Ultrahipofraccionamiento						
5 años						
Murray Brunt et al. (2020) (26)	FAST-Forward	pT1-3 N0-1 M0 CMM (93%) Mastectomía	40 Gy/15 fx vs. 27 Gy/5 fx vs. 26 Gy/5 fx	27 Gy: dif. abs=-0,3% (IC _{95%} =-1,0-0,9) 26 Gy: dif. abs=-0,7% (IC _{95%} =-1,3-0,3)	27 Gy: 1,55 (IC _{95%} =1,32-1,8; p<0,0001) 26 Gy: 1,12 (IC _{95%} =0,94-1,34; p=0,2000)	27 Gy: dif. abs.= 0,6% (IC _{95%} =-0,8-2,5) 26 Gy: dif. abs.= -0,2% (IC _{95%} =-1,5-1,5)

CCM: cirugía conservadora de la mama; CDIS: carcinoma ductal *in situ*; DBCG: Danish Breast Cancer Cooperative Group; dif. abs.: diferencia absoluta; fx: fracciones; G: grado; IC: intervalo de confianza; MDACC: MD Anderson Cancer Center; MRC: Medical Research Council; OCOG: Ontario Clinical Oncology Group; SG: supervivencia global.

Supervivencia global

En el ensayo clínico START A (6) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad por todas las causas, al comparar 50 Gy (11,2%) vs. 41,6 Gy (11,9%) (HR=1,04; IC_{95%}=0,77-1,40; p<0,8100). Por su parte, en el START B (7) tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la recaída locorregional al comparar 40 Gy vs. 50 Gy (HR=0,79; IC_{95%}=0,48-1,29), aunque la recaída a distancia a cinco años fue menor en el grupo de 40 Gy (HR=0,69; IC_{95%}=0,53-0,91), lo que contribuye con mejores tasas de supervivencia

libre de enfermedad y una discreta mejoría en la supervivencia general a favor del grupo de régimen hipofraccionado: 9,6% vs. 12,5% (HR=0,76; IC_{95%}=0,59-0,98; p<0,0300).

Toxicidad

Si bien los estudios demuestran que no hay diferencia significativa en los desenlaces oncológicos, los beneficios en cuanto a toxicidad y calidad de vida se inclinan notoriamente a favor del esquema

hipofraccionado de RT. En el ensayo clínico del año 2002 (5), como se describió anteriormente, se compararon dosis de 42,5 Gy vs. 50 Gy, y con relación al resultado estético se encontró que el porcentaje de pacientes con un resultado cosmético global excelente o bueno a tres años fue de 76,8% vs. 77,0%, y donde los datos a los cinco años fueron de 76,8% vs. 77,4%, respectivamente (por lo que se observa una diferencia absoluta de -0,6%; $IC_{95\%} = -6,5\% - 5,5\%$) (5, 9). En el ensayo clínico START A (6), el registro fotográfico del ensayo y las autoevaluaciones de las pacientes comprobaron tasas más bajas de efectos adversos tardíos en el brazo de 39 Gy vs. 50 Gy, con un HR para el cambio tardío en la apariencia de la mama (fotográfica) de 0,69 ($IC_{95\%} = 0,52 - 0,91$; $p = 0,0100$). Similar al anterior ensayo, en el START B (7), las autoevaluaciones fotográficas y las de las pacientes indicaron tasas más bajas de efectos adversos tardíos al usarse 40 Gy, en vez de 50 Gy. En un ensayo clínico aleatorizado de Anderson en el año 2015 (citado por 22), se compararon dosis de 42,4 Gy vs. 50,0 Gy, donde se evaluaron los efectos tóxicos entre los diferentes regímenes y se encontró un máximo de dermatitis aguda (36% vs. 69%; $p < 0,0010$), prurito (54% vs. 81%; $p < 0,0010$), dolor mamario (55% vs. 74%; $p = 0,0010$), hiperpigmentación (9% vs. 20%; $p < 0,0020$) y fatiga (9% vs. 17%; $p < 0,0200$), todos a favor de la dosis de 42,4 Gy. Asimismo, la tasa de efectos tóxicos agudos generales de grado 2 o superior fue menor con el hipofraccionamiento (47% frente a 78%; $p < 0,0010$) (24). Basado en la escala de calidad de vida FACT-B, de seis meses después de la irradiación, se reportó menos fatiga en las pacientes asignadas al hipofraccionamiento (0% vs. 6%; $p = 0,0100$), menos falta de energía (23% vs. 39%; $p < 0,0010$) y menos problemas para satisfacer las necesidades familiares (3% vs. 9%; $p = 0,0100$).

También, en la actualización del ensayo clínico del grupo canadiense de Whelan *et al.* (9), se encontró a 10 años que el 71,3% de las mujeres del grupo de control, en comparación con el 69,8% de las mujeres del grupo de radiación hipofraccionada, tuvieron un resultado cosmético bueno o excelente (diferencia absoluta del 1,5% ($IC_{95\%} = -6,9 - 9,8$). Por último, en un ensayo clínico del *Michigan Radiation Oncology Quality Consortium (MROQC*, según sus siglas en inglés) (27), donde se comparó el hipofraccionamiento vs. la dosis convencional, se reportó que las pacientes que recibieron dosis convencional presentaron una reacción cutánea máxima significativamente mayor: 28,5% vs. 6,6% ($p < 0,0010$), mayor porcentaje de dermatitis grado 2 (62,6% vs. 27,4%; $p < 0,0010$), dolor (41,1% vs.

24,2%; $p = 0,0030$), molestias dolorosas (33,5% vs. 16,0%; $p = 0,0010$), molestias por hinchazón (29,6% vs. 15,7%; $p = 0,0300$) y fatiga (29,7% vs. 18,9%; $p = 0,0200$), pero ligeramente una mayor ausencia de induración cutánea en el seguimiento (84,5% vs. 81,2%; $p = 0,0200$) (27).

Los anteriores estudios son la base para las recomendaciones de las diferentes guías internacionales (NICE del 2018 (14), ASTRO del 2018 (15), ESMO del 2019 (16) y NCCN del 2022 (17)), las cuales coinciden en establecer a la RT hipofraccionada como el estándar de manejo actual en la cirugía conservadora de la mama, con dosis de 40 Gy en 15 fracciones o de 42,5 Gy en 16 fracciones.

Esquema de ultrahipofraccionamiento

En Reino Unido y desde el año 2009, el régimen de RT estándar es el esquema de 15 fracciones en tres semanas de tratamiento, sin embargo, en el estudio *FAST-Forward* se comparó este régimen (40 Gy en 15 fracciones) con dos esquemas ultracortos de 27 Gy y de 26 Gy en 5 fracciones, con una media de seguimiento de 71,5 meses, y donde no se encontraron diferencias en la recaída local para los esquemas en estudio, los cuales fueron: para 27 Gy (HR=0,86; $IC_{95\%} = 0,51 - 1,44$) y para 26 Gy (HR=0,67; $IC_{95\%} = 0,38 - 1,16$) y se compararon con el esquema estándar de 40 Gy (40 Gy=1,0%, 27 Gy=0,8% y 26 Gy=0,7%). De igual forma, no se encontraron diferencias significativas con respecto a la recaída locorregional, la recaída a distancia, la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia general (26).

En el apartado de toxicidad, con respecto a los efectos tisulares, se encontró un incremento significativo del riesgo de cualquier efecto moderado o severo en el grupo de 27 Gy, comparado con 40 Gy, donde: OR=1,55; $IC_{95\%} = 1,32 - 1,83$; $p < 0,0001$, pero sin diferencia significativa entre los grupos de 26 Gy y 40 Gy, donde OR=1,12; $IC_{95\%} = 0,94 - 1,34$; $p = 0,2000$. Este estudio demuestra que el esquema de ultrahipofraccionamiento no es inferior en términos de desenlaces comparado con los esquemas de hipofraccionamiento y puede ser una herramienta de gran utilidad en aquellos escenarios donde el paciente tiene dificultades de acceso para completar el tratamiento y, así mismo, disminuyen los costos para el sistema de salud (28).

Consideraciones del refuerzo al lecho quirúrgico en hipofraccionamiento

En pacientes jóvenes con tumores de alto grado o con márgenes cercanos o positivos, existe evidencia de que brindar un refuerzo al lecho quirúrgico disminuye el riesgo de recaída local. Los ensayos clínicos que han evaluado el beneficio del refuerzo lo han dado de forma secuencial y en fraccionamiento convencional, con dosis totales variables entre 10 Gy y 16 Gy.

El uso de este tipo de refuerzo únicamente fue permitido en los estudios START, aunque en el ensayo clínico *FAST-Forward*, el 24,7% de las mujeres recibieron un refuerzo, no obstante, y a pesar de que era un estudio de ultrahipofraccionamiento, el refuerzo que se administró fue en dosis de normofraccionamiento, alargando el tratamiento de 5 a 15 días.

Con la presentación de los resultados preliminares del ensayo clínico de la *RTOG 10-05* (29) y con las nuevas técnicas de tratamiento, es posible brindar el refuerzo en forma de “refuerzo integrado simultáneo” en una dosis de 48 Gy a 3,2 Gy diarios y, a pesar de que el estudio solo tiene un seguimiento a cinco años y de que se encuentra pendiente la publicación oficial, creemos que esta técnica es una opción válida que permite brindar el refuerzo y conservar el beneficio del tiempo acortado del hipofraccionamiento, con los mismos desenlaces oncológicos y sin mayor toxicidad (tabla 3).

Tabla 3. Estudios de hipofraccionamiento moderado con refuerzo simultáneo integrado.

Referencia	Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces (fraccionamiento convencional vs. hipofraccionamiento)
Vicini <i>et al.</i> (2022) (29)	RTOG 1005	Cirugía conservadora de la mama Estadios 0, I y II	40 Gy/15 fx + refuerzo simultáneo integrado de 48 Gy/15 fx vs. 50 Gy/25 fx + refuerzo secuencial de 12,6 Gy/ 6 fx o 14 Gy/7 fx	A 5 años: Recurrencia ipsilateral: 2,0% vs. 1,9% (HR=1,32; IC _{90%} =0,84-2,05; p=0,0390) Cambios de la mediana del <i>Global Cosmetic Scale</i> (p=0,3300)

fx: fracciones; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

Pacientes con cáncer de mama y RT adyuvante posmastectomía

En su gran mayoría, los estudios de hipofraccionamiento han incluido a pacientes con cáncer de mama en estadio temprano llevadas a cirugía conservadora de la mama, tal es el caso del estudio del grupo canadiense (5) que solo incluyó a pacientes con estas características. Es por esto que guías como la *NCCN* aún no establecen el hipofraccionamiento moderado como el fraccionamiento de elección en pacientes cuyo campo está dirigido a la pared torácica; no obstante, las guías *NICE* y *ESMO* establecen los esquemas de hipofraccionamiento moderado como el estándar en todas las pacientes que van a recibir tratamiento con RT adyuvante (14, 16-17).

Los estudios START A y START B incluyeron algunas pacientes llevadas a mastectomía, 336 (15%) y 117 pacientes (8%), respectivamente (6-8). Es importante resaltar que el START A (6) incluyó a una proporción más alta de pacientes llevadas a mastectomía por ser un estudio piloto que buscaba medir la sensibilidad de los tejidos normales y el tejido tumoral al tamaño de la fracción. También en el START A, la toxicidad tardía dada por la induración mamaria moderada o marcada, la telangiectasia y el edema mamario fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de 39 Gy que en el grupo de 50 Gy, y los efectos del tejido normal no difirieron significativamente entre los grupos de 41,6 Gy y 50 Gy (6). Una reflexión importante sobre este tema es que las pacientes llevadas a mastectomía, por la inclusión de la reja

costal como volumen de tratamiento, pueden tener una mayor cercanía al pulmón y al corazón que las pacientes con cánceres en estadios tempranos y RT a toda la glándula mamaria. En este estudio, las toxicidades como la cardiopatía isquémica, la fractura de costillas sintomáticas y la fibrosis pulmonar sintomática fueron raras a los 10 años de seguimiento y ocurrieron en proporciones muy similares con cada esquema de tratamiento.

El estudio de fase III de Wang *et al.* (25) aleatorizó a 820 pacientes de 18 a 75 años, sometidas a mastectomía y que tenían al menos cuatro ganglios linfáticos axilares positivos o una enfermedad en estadios T3-T4, a recibir irradiación de la pared torácica y a los ganglios, a una dosis de 50 Gy en 25 fracciones durante cinco semanas vs. 43,5 Gy en 15 fracciones durante tres semanas. Con una mediana de seguimiento de 58,5 meses, los investigadores encontraron una incidencia acumulada de recidiva locorregional a cinco años del 8,3% en el grupo de RT hipofraccionada y del 8,1% para el grupo de RT fraccionada convencional ($p < 0,0001$, no inferioridad). En cuanto a la toxicidad, el estudio no encontró diferencias significativas en la toxicidad aguda o tardía, únicamente reportaron menos toxicidad cutánea aguda de grado 3 en el grupo del hipofraccionamiento moderado ($p < 0,0001$).

En cuanto al ultrahipofraccionamiento, el estudio *FAST-Forward* (26) incluyó a menos del 7% de las participantes con cáncer de mama en estadio temprano llevadas a mastectomía: 6,7% en el brazo de 40 Gy, 6,5% en el brazo de 27 Gy y 6,1% en el brazo de 26 Gy, para un total de 264 de las 4096 mujeres. El volumen del tratamiento a medir en el grupo de las pacientes llevadas a mastectomía incluyó los colgajos de piel y los tejidos blandos subyacentes a la fascia profunda, excluyendo el músculo subyacente y la caja torácica. A diferencia del estudio de Wang *et al.* (25) y de los *START* (6-8), el *FAST-Forward* permitió tratar a este grupo de pacientes posterior a la reconstrucción mamaria inmediata (0,6%, 0,8% y 0,5%, en los brazos de 40 Gy, 27 Gy y 26 Gy, respectivamente) (26).

Al tener en cuenta que las pacientes con reconstrucción mamaria inmediata han sido subrepresentadas en los ensayos clínicos, en la actualidad son el sujeto del estudio en curso Alliance A221505 (RT CHARM: ensayo aleatorizado de fase III de radiación posmastectomía hipofraccionada con reconstrucción mamaria), el cual está comparando a pacientes que se someten a una mastectomía con reconstrucción inmediata o diferida, a RT hipofraccionada (42,56 Gy en 16 fracciones) vs. fraccionamiento convencional (50 Gy en 25 fracciones) (30).

En una revisión sistemática de Liu *et al.* (31) que incluyó 25 ensayos clínicos controlados con 3871 pacientes con cáncer de mama posmastectomía, el metaanálisis reveló que no hubo cambios significativos ni diferencias en la supervivencia global (OR=1,08; IC_{95%}=0,87-1,33; $p=0,4900$), supervivencia libre de enfermedad (DFS, según sus siglas en inglés) (OR=1,13; IC_{95%}=0,91-1,40; $p=0,2800$), control locorregional (LRR, según sus siglas en inglés) (OR=1,01; IC_{95%}=0,76-1,33; $p=0,9600$), metástasis a distancia (DM, según sus siglas en inglés) (OR=1,16; IC_{95%}=0,85-1,58; $p=0,3400$), toxicidad cutánea aguda (OR=0,94; IC_{95%}=0,67-1,32; $p=0,7200$), toxicidad pulmonar aguda (OR=0,94; IC_{95%}=0,74-1,20; $p=0,6200$), toxicidad cutánea tardía (OR=0,98; IC_{95%}=0,67-1,32; $p=0,7200$) o toxicidad tardía relacionada con el corazón (OR=1,17; IC_{95%}=0,82-1,65; $p=0,3900$) entre los dos grupos. Los resultados de esta revisión muestran que, en comparación con la RT fraccionada convencional, la RT hipofraccionada no es significativamente diferente respecto a la eficacia o a la toxicidad en posmastectomía de cáncer de mama.

Como se mencionó anteriormente, las GPC *ESMO* y *NICE* recomiendan los esquemas de hipofraccionamiento moderado, como el estándar de tratamiento en todas las pacientes que van a recibir tratamiento con RT adyuvante (14, 16). En el INC, las pacientes con indicación de RT adyuvante a la pared torácica reciben manejo con hipofraccionamiento acorde a la tolerancia de los órganos a riesgo.

Pacientes con cáncer de mama con indicación de irradiación ganglionar regional (RNI, según sus siglas en inglés)

La *RNI* consiste en la irradiación selectiva de los grupos ganglionares del drenaje ganglionar de la mama, el cual incluye los niveles axilares I, II y III, la fosa supraclavicular y, en algunos casos, la irradiación a la cadena mamaria interna ipsilateral. Al tratarse de campos de tratamiento más extensos, el uso del hipofraccionamiento y la inclusión de este grupo de pacientes en los ensayos clínicos aleatorizados ha sido más reservado.

El beneficio de la irradiación ganglionar regional, el cual no es el tema de esta revisión, proviene de los estudios pivotales en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, el MA.20, el *EORTC 22922-10925* y el estudio de investigadores daneses

DBCG-IMN Study (32-33). Todos estos protocolos utilizaron dosis de normofraccionamiento y, por lo anterior, la dosis recomendada para la *RNI* por la *NCCN* y la *DEGRO* es de 45 Gy a 50,4 Gy en 25-28 fracciones a los campos ganglionares regionales. Por el contrario, las guías europeas *NICE* y *ESMO* establecen el uso del hipofraccionamiento moderado como el estándar de tratamiento para la *RNI*, sustentando sus recomendaciones en la inclusión de *RNI* en alguna proporción de pacientes de los ensayos clínicos aleatorizados.

En el *START A* y el *START B*, los campos de irradiación regional incluyeron la fosa supraclavicular, con o sin la cadena axilar. En el *START A*, la decisión de realizar o no *RT* al drenaje ganglionar fue hecha antes de la aleatorización y únicamente se utilizó en el 14% de las pacientes. En el *START B*, únicamente el 7,9% de las pacientes recibieron irradiación ganglionar y en este estudio no se reportaron casos de plexopatía braquial en ninguna de las 82 mujeres en el esquema de 40 Gy en 15 fracciones en la fosa supraclavicular, la axila o ambas.

En el estudio de Wang *et al.* (25), en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el escenario de posmastectomía, la *RT* se administró a la pared torácica y la región ganglionar supraclavicular y al nivel III de la axila y ninguna de las pacientes recibió irradiación a los niveles I y II axilar o la cadena mamaria interna. Además, en este estudio no se reportaron diferencias entre la toxicidad aguda y la crónica, sino que únicamente se observaron diferencias en la toxicidad aguda grado 3 a la piel, a favor del grupo del hipofraccionamiento, sin embargo, en otras toxicidades que pudiesen estar relacionadas a un mayor campo de tratamiento, tales como la neumonitis sintomática, el linfedema, la cardiopatía isquémica y la disfunción del hombro, no se vieron diferencias y ninguna de las pacientes presentó plexopatía braquial o fracturas costales durante el seguimiento.

Si bien el protocolo inicial y el estudio principal del *FAST-Forward* no incluyeron la irradiación ganglionar después del reclutamiento, los investigadores abrieron un subestudio para evaluar la seguridad de los esquemas de fraccionamiento del *FAST-Forward*, pero en pacientes que requerían *RT* en la axila o la fosa supraclavicular después de la biopsia del ganglio centinela o solo en la fosa supraclavicular (niveles 3 y 4) después de la disección axilar. En la conferencia del año 2022 de la Organización

Europea de Oncología Radioterápica (*ESTRO*, según sus siglas en inglés), se presentó el resumen con los resultados preliminares de este subestudio, concluyendo que a los 2-3 años de seguimiento no hubo diferencias en los efectos adversos en el brazo u hombro entre fraccionamientos, sin embargo, la evaluación definitiva de no inferioridad debe esperar al análisis primario formal a los cinco años.

Limitaciones

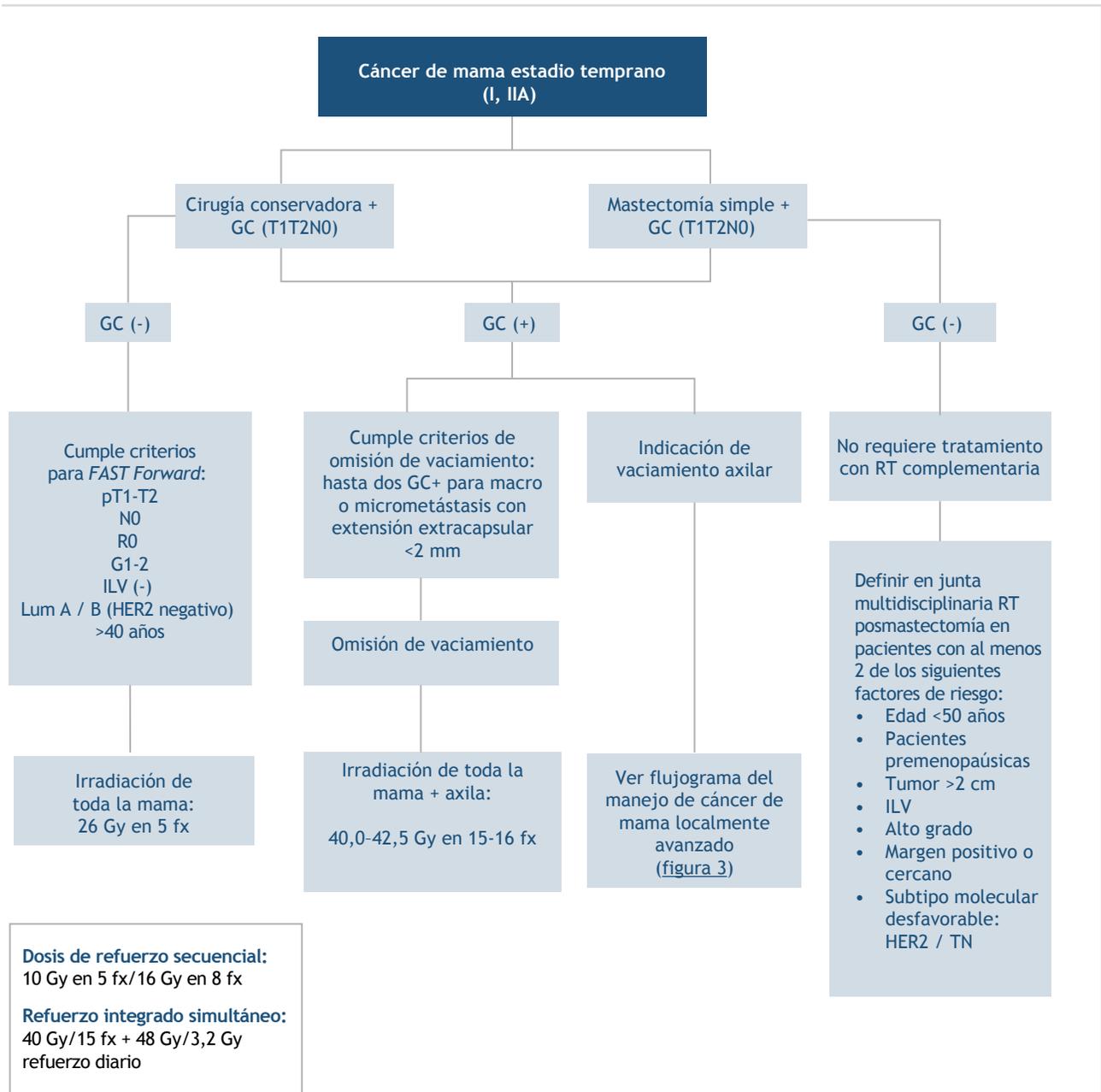
Este trabajo es una revisión no sistemática de la literatura que buscó establecer, al igual que las anteriores actualizaciones, unos flujogramas para el abordaje terapéutico con hipofraccionamiento de las pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado en el *INC*. Solo participaron en su discusión y elaboración los especialistas vinculados con el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la UF de Seno y Tejidos Blandos del *INC* además los especialistas en formación en estas mismas especialidades. Este artículo no es una guía y el documento no plantea recomendaciones de práctica clínica, aunque puede ser útil para otras instituciones.

Conclusiones

El hipofraccionamiento moderado es considerado en la actualidad una práctica estándar en la *RT* adyuvante para el cáncer de mama y aunque los esquemas de ultrahipofraccionamiento vienen en auge, por el momento la evidencia sugiere su uso únicamente en cáncer de mama en estadio temprano, e idealmente en pacientes con factores de buen pronóstico. Si bien los ensayos clínicos no han incluido la irradiación ganglionar regional, las nuevas técnicas de *RT* permiten una adecuada protección de los órganos a riesgo, por lo que se considera que, si cumplen con las dosis de restricción, estos esquemas deben priorizarse, al tener en cuentas las ventajas en términos de costo-efectividad y adherencia de las pacientes al tratamiento hipofraccionado.

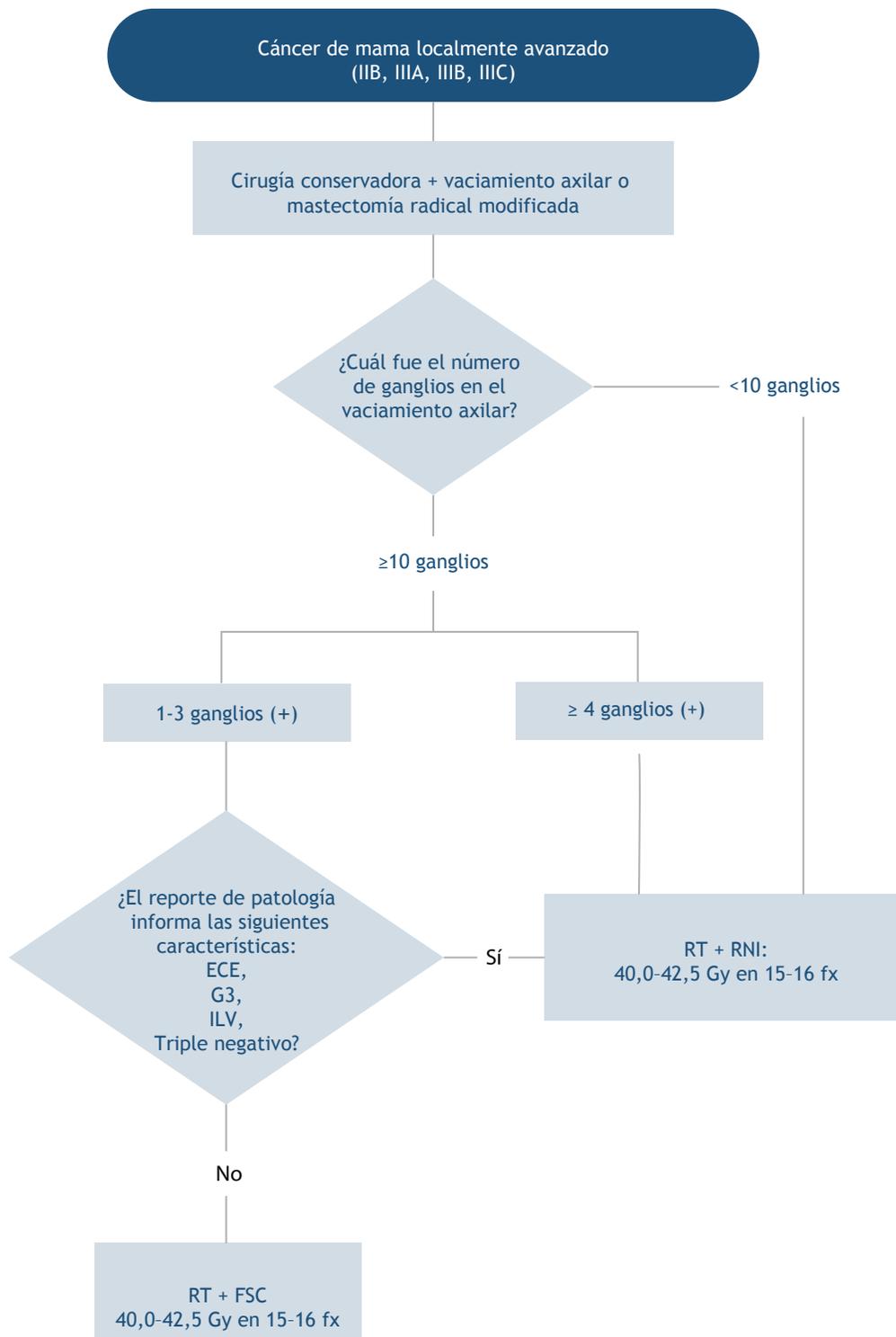
Conducta adoptada por el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos del INC (figuras 2 y 3)

1. Se consideran candidatas para el ultrahipofraccionamiento con esquema *FAST-Forward* (26 Gy en 5 fracciones) a las pacientes con cáncer de mama temprano en estadios I y IIA que sean llevadas a cirugía conservadora con tumores T1 y T2, ganglio centinela negativo, grados histológicos I y II, margen quirúrgico negativo (R0), sin invasión linfovascular, subtipo biológico luminal A o luminal B, HER2 negativo y mayores de 50 años.
2. Se discutirá en juntas sobre las pacientes con estadios T1-T2N0, llevadas a quimioterapia neoadyuvante, aquellas con edades entre 40 y 50 y subtipos moleculares HER2 + y triple negativo.
3. Se consideran candidatas para hipofraccionamiento moderado aquellas pacientes con cáncer de mama temprano en estadios I y IIA que sean llevadas a cirugía conservadora de la mama y con ganglio centinela positivo y quienes cumplan con los criterios para omisión de vaciamiento axilar: hasta dos ganglios centinelas positivos para macro o micrometástasis con extensión capsular menor de 2 mm, a recibir irradiación de toda la mama más irradiación del campo axilar.
4. Las pacientes con cáncer de mama temprano (T1 y T2 con márgenes negativos) llevadas a cirugía radical (mastectomía y vaciamiento) y con ganglio centinela negativo no tienen indicación de RT adyuvante. Se debe definir en junta multidisciplinaria sobre la RT posmastectomía en pacientes con al menos dos de los siguientes factores de riesgo: edad <50 años/pacientes premenopáusicas, tumor >2 cm, invasión linfovascular (ILV), alto grado, margen positivo o cercano y subtipo molecular desfavorable: HER2/TN.
5. Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, sometidas a cirugía conservadora más vaciamiento axilar o a cirugía radical (mastectomía) que tengan entre uno y tres ganglios positivos, sin ILV, grado histológico I o II, sin extensión extracapsular y que no sean subtipo triple negativo, deben recibir RT con hipofraccionamiento moderado con campo en fosa supraclavicular.
6. Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, sometidas a cirugía conservadora más vaciamiento axilar o a cirugía radical (mastectomía y vaciamiento), que tengan entre uno y tres ganglios positivos, con ILV, grado histológico III, con extensión extracapsular y subtipo triple negativo; o aquellas con más de cuatro ganglios positivos o que el vaciamiento axilar reporte menos de 10 ganglios, deben recibir RT con irradiación ganglionar regional de 40-42,5 Gy en 15 o 16 fracciones.
7. Se recomiendan técnicas de tratamiento conformacionales como radioterapia de intensidad modulada (*IMRT*, según sus siglas en inglés), arcoterapia volumétrica modulada (*VMAT*, según sus siglas en inglés) y radioterapia guiada por imágenes (*IGRT*, según sus siglas en inglés) en pacientes con indicación de *RNI*, ultrahipofraccionamiento o refuerzo simultáneo integrado.



fx: fracciones; GC: ganglio centinela; ILV: invasión linfovascular; Lum: luminal; RNI: radioterapia ganglionar regional; RT: radioterapia; TN: triple negativo.

Figura 2. Hipofraccionamiento en cáncer de mama temprano



ECE: extensión extra capsular; *fx*: fracciones; *FSC*: fosa supraclavicular; *G3*: grado 3; *ILV*: invasión linfocelular; *RNI*: radioterapia ganglionar regional; *RT*: radioterapia

Figura 3. Hipofraccionamiento en cáncer de mama localmente avanzado (IIB, IIIA, IIIB, IIIC)

Referencias

- Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- Ministerio de Salud y Protección Social; Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud (Colciencias). Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Bogotá: Colciencias; 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20de%20Cancer%20de%20Mama%20versi%C3%B3n%20completa.pdf>
- Borger J. The impact of surgical and pathological findings on radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Oncol.* 1991;22(4):230-36. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(91\)90154-9](https://doi.org/10.1016/0167-8140(91)90154-9)
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-35. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60488-8)
- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *JNCI.* 2002;94(15):1143-50. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.15.1143>
- The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):331-41. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70077-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70077-9)
- The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9618):1098-107. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60348-7)
- Haviland J, Owen J, Dewar J, Agrawal R, Barrett J, Barrett-Lee P, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3)
- Whelan T, Pignol J-P, Levine M, Julian J, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:513-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906260>
- Lievens Y. Hypofractionated breast radiotherapy: financial and economic consequences. *The Breast.* 2010;19(3):192-7. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.03.003>
- Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *World J Surg.* 1994;18(1):63-9. <https://doi.org/10.1007/BF00348193>
- Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 1997;337(14):949-55. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371401>
- Arcangeli S, Greco C. Hypofractionated radiotherapy for organ-confined prostate cancer: is less more? *Nat Rev Urol.* 2016;13:400-8. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.106>
- NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. Londres: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519155/>
- Smith B, Bellon J, 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. *PRO.* 2018;8(3):145-52. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2018.01.012>
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Gradishar W, Moran M, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison K, et al. Breast cancer, version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(6):691-722. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0030>
- Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Nader G, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):e21-31. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00539-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00539-8)
- Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Rad Onc.* 2005;75(1):9-17. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.01.005>
- Kunkler I, Williams L, Jack W, Cameron D, Dixon J. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266-73. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71221-5)
- Hughes K, Schnaper L, Bellon J, Cirrincione C, Berry D, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382-7. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.2615>
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>
- Offersen B, Alsner J, Nielsen H, Jakobsen E, Nielsen M, Krause M, et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase iii trial: the DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3615-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01363>
- Shaitelman S, Schlembach P, Arzu I, Ballo M, Bloom E, Buchholz D, et al. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):931. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2666>

25. Wang S-L, Fang H, Song Y-W, Wang W-H, Hu C, Liu Y-P, *et al.* Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):P352-60. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30813-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30813-1)
26. Murray A, Haviland J, Wheatley D, Sydenham M, Alhasso A, Bloomfield D, *et al.* Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613-26. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30932-6)
27. Jagsi R, Griffith K, Boike T, Walker E, Nurushev T, Grills I, *et al.* Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule: comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):918. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2590>
28. Yaremko H, Locke G, Chow R, Lock M, Dinniwell R, Yaremko B. Cost minimization analysis of hypofractionated radiotherapy. *Curr Oncol.* 2021;28(1):716-25. <https://doi.org/10.3390/curroncol28010070>
29. Vicini F, Winter K, Freedman G, Arthur D, Hayman J, Rosenstein B, *et al.* NRG RTOG 1005: a phase III trial of hypofractionated whole breast irradiation with concurrent boost vs. conventional whole breast irradiation plus sequential boost following lumpectomy for high risk early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(3):S1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.2320>
30. Poppe M. RT CHARM: phase III randomized trial of hypofractionated post mastectomy radiation with breast reconstruction. [citado 2024 mzo. 7]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03414970>
31. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, *et al.* Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Rad Oncol.* 2020;15(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-1463-1>
32. Poortmans P, 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.* 2020;21(12):1602-10. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30472-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30472-1)
33. Thorsen L, Overgaard J, Matthiessen L, Berg M, Stenbygaard L, Pedersen A, *et al.* Internal mammary node irradiation in patients with node-positive early breast cancer: fifteen-year results from the Danish Breast Cancer Group internal mammary node study. *J Clin Oncol.* 2022;40(36):4198-206. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00044>

Anexo 1. Preguntas PICO de esquemas de fraccionamiento en RT adyuvante en mama

Pregunta 1			
En pacientes con cáncer de mama estadios I-IIA, en quienes se realizó cirugía conservadora de la mama y recibieron RT adyuvante, ¿cuál esquema de fraccionamiento y dosis se indicó en términos de supervivencia libre de recaída locorregional, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y toxicidad?			
Población	Intervención	Comparador	O (desenlaces)
Pacientes con cáncer de mama estadios I-IIA, con cirugía conservadora de la mama y RT adyuvante	Hipofraccionamiento	Normofraccionamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recaída locorregional • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia global • Toxicidad
Pregunta 2			
En pacientes con cáncer de mama estadios I - IIA, en quienes se realizó mastectomía y recibieron RT adyuvante, ¿cuál fue el esquema de fraccionamiento y dosis que se indicó en términos de supervivencia libre de recaída locorregional, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y toxicidad?			
Población	Intervención	Comparador	O (desenlaces)
Pacientes con cáncer de mama estadios I-IIA con mastectomía y RT adyuvante	Hipofraccionamiento	Normofraccionamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recaída • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia global • Supervivencia de cáncer específica • Toxicidad
Pregunta 3			
En pacientes con cáncer de mama avanzado posmastectomía que recibieron RT adyuvante, ¿cuál fue el esquema de fraccionamiento y dosis que se indicó en términos de supervivencia libre de recaída locorregional, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y toxicidad?			
Población	Intervención	Comparador	O (desenlaces)
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado IIB-III	RT adyuvante hipofraccionada	RT adyuvante normofraccionada	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recaída • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia global • Supervivencia de cáncer específica • Toxicidad

RT: radioterapia

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Radioterapia intraoperatoria con electrones (RIOe) en pacientes con cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Intraoperative radiotherapy with electrons (IOERT) in patients with breast cancer: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Luis Meneses-Riascos¹, William Jiménez-Ramírez², Sara Mendoza-Díaz¹, Holman Ballesteros-Gómez³, Alex Álvarez-Martínez³, Luis Guzmán-Abi-Saab⁴, Ximena Briceño-Morales⁴, Carlos Lehmann-Mosquera⁴, Eduardo Guerrero-Lizcano³, Luis Felipe Torres-Silva³, Javier Ángel-Aristizábal⁴, Mauricio García-Mora⁴, Jose Alejandro Esguerra-Cantillo³, Carlos Alfonso Duarte-Torres⁴, Iván Mariño-Lozano⁴, Raúl Suárez-Rodríguez⁴, Sandra Esperanza Díaz-Casas⁴

¹ Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía Oncológica, convenio Pontificia Universidad Javeriana (Cali) - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Grupo Área de Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 28/11/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Meneses-Riascos L, Jiménez-Ramírez W, Mendoza-Díaz S, Ballesteros H, Álvarez-Martínez A, Guzmán-Abi-Saab L. Radioterapia intraoperatoria con electrones (RIOe) en pacientes con cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):24-35. <https://doi.org/10.35509/01239015.975>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Luis Alberto Meneses Riascos
Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico:

luis.meneses.radonc@gmail.com

Abstract

Breast cancer is the neoplasia with the highest incidence and mortality in women in Colombia. Although the mainstay of treatment in the early stages is conservative surgery and the administration of adjuvant radiotherapy, new radiotherapy techniques and equipment have recently been developed that shorten treatment times and improve adherence and accessibility. Among them, intraoperative radiotherapy with electrons (IOERT) has proven to be of low risk and useful in patients with early Luminal A group breast cancer. Since the Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia) is the only institution in the country with a mobile electron linear accelerator that allows the administration of IOERT, the available evidence was reviewed to define selection criteria for administering this technique.

Keywords: radiotherapy; radiation; electrons; breast neoplasms; women; radiotherapy dosage; intraoperative care.

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en mujeres en Colombia. Si bien su pilar de tratamiento en estadios tempranos son la cirugía conservadora y la administración de radioterapia adyuvante, recientemente se han desarrollado nuevas técnicas y equipos de radioterapia que acortan los tiempos de dicho tratamiento y mejoran la adherencia y la accesibilidad a la misma. Entre ellos, la radioterapia intraoperatoria con electrones (RIOe) ha demostrado ser clínicamente segura y útil en pacientes con cáncer de mama temprano del grupo luminales A, de bajo riesgo. Dado que el Instituto Nacional de Cancerología es la única institución del país que cuenta con un acelerador lineal de electrones móviles que permite la administración de la RIOe, se revisó la evidencia disponible para definir los criterios de selección para la administración de esta técnica.

Palabras clave: radioterapia; radiación; electrones; neoplasias de la mama; mujeres; dosificación radioterapéutica; cuidados intraoperatorios.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en mujeres en Colombia, lo que lo sitúa como un verdadero problema de salud pública. Según los datos reportados por el Observatorio Global del Cáncer (Globocan), para el año 2020 se estimaron 15 509 casos nuevos y 4411 muertes por esta enfermedad en todo el mundo (1).

Actualmente, la cirugía conservadora (CC) es la base del tratamiento del cáncer de mama temprano (estadios IA-IIA, por T1-2, N0-1, M0; según la estadificación *TNM* (*tumor, nodes and metastases*) del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (2)), mostrando resultados oncológicos equiparables a la cirugía radical de la mama. La efectividad del manejo conservador de la mama (que involucra tanto a la cirugía como a la radioterapia) está supeditada al acceso oportuno y a la administración completa del tratamiento con radioterapia externa (RTE) (3-9), sin embargo, aproximadamente entre un 25% y un 30% de las pacientes reciben un tratamiento subóptimo debido a las diferentes barreras para acceder a un manejo integral, entre las que se destacan las dificultades socioeconómicas, la procedencia de zonas apartadas con relación a la ubicación de los centros de radioterapia, así como la presencia de otras comorbilidades que dificultan la buena adherencia a la terapia (10-11), lo que aumenta el riesgo absoluto de recaídas en un 19% y la mortalidad en un 5% (12).

Se ha reportado que la RTE pos-CC de la mama reduce la probabilidad de recaída y mortalidad. En un metaanálisis del 2011, el grupo *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)*

reportó una reducción en las recaídas (tanto locorregional como a distancia) a 10 años con RTE pos-CC del 35,0% al 19,3% (reducción relativa del 15,7%; $IC_{95\%}=13,7-17,7$; $p<0,00001$); así como una reducción de la mortalidad por cáncer de mama a 15 años del 25,3% al 21,4% (reducción relativa del 3,9 %; $IC_{95\%}=1,6-6,0$; $p=0,00005$) (13). Si bien el beneficio de la RTE puede variar de acuerdo con ciertas características de las pacientes, esta parece tener un mayor beneficio en aquellas con ganglios axilares positivos (pN1), alcanzando una reducción absoluta de la recurrencia a 10 años del 21,2% y de la mortalidad a 15 años del 8,5% (13).

Las nuevas técnicas y equipos de radioterapia acortan los tiempos de tratamiento y mejoran la adherencia, la accesibilidad y, además, por su corto tiempo de administración, ofrecen la posibilidad de disminuir los costos indirectos asociados a su uso, con un buen perfil de seguridad. Estas modalidades terapéuticas se conocen con el nombre de radioterapia parcial acelerada de la mama (*APBI*, según su siglas en inglés), dentro de las cuales se encuentra la radioterapia intraoperatoria (RIO), la cual se suministra con electrones (RIOe) o rayos X. La RIOe se administra a altas dosis sobre el lecho quirúrgico al mismo tiempo de la CC operatorio (en paralelo), y esto reduce considerablemente el tiempo total de tratamiento, con una menor exposición a la radiación de los tejidos no tumorales (14-19).

Otros dos enfoques desarrollados para la administración de *APBI* incluyen técnicas como la braquiterapia intracavitaria o intersticial, mediante el uso de dispositivos como el balón inflable o la inserción temporal de multicatéteres,

respectivamente. Para estas técnicas se requiere el uso de fuentes radioactivas como el iridio-192, que es actualmente el radioisótopo más comúnmente empleado.

Un cuarto enfoque corresponde al uso de radioterapia de haz externo, bien sea radioterapia tridimensional conformada (*3D-CRT*, según sus siglas en inglés) o de intensidad modulada (*IMRT*, según sus siglas en inglés), logrando con esta última una mejor distribución de la dosis, al permitir la modulación de la fluencia del haz de radiación. Todas las modalidades de manejo anteriores difieren en la dosis y el esquema de tratamiento, así como en el tiempo empleado para su administración (20).

En la literatura existe evidencia previa, incluido un ensayo clínico, de que se ha evaluado exclusivamente el uso de RIOe en cáncer de mama temprano y sus resultados sugieren su utilidad en pacientes mayores de 50 años, con subtipo molecular luminal A, que hayan pasado por cirugía conservadora de la mama, tengan histología de carcinoma ductal infiltrante y cuenten con factores de pronósticos de bajo riesgo para recidiva (18, 20, 21).

En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) cuenta con el único acelerador lineal de electrones móvil que permite la administración de la RIOe en el país. Por esta razón, y al tener en cuenta las consideraciones clínicas anteriormente expuestas, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos tomaron la decisión de evaluar la evidencia disponible para definir las indicaciones para aplicar el tratamiento con RIOe en las pacientes con cáncer de mama temprano en el INC.

Objetivos

1. Evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la RIO con énfasis en la técnica de electrones (RIOe) para el tratamiento del cáncer de mama temprano.
2. Establecer las indicaciones para el uso de RIOe en el INC.

Conceptos clave

RIO y aspectos radiobiológicos

La RIO es una técnica que permite administrar una única dosis de radiación dirigida directamente sobre el lecho tumoral durante el procedimiento quirúrgico, lo que disminuye la toxicidad sobre el tejido circundante sano. Se estima que una dosis de RIO presenta una dosis biológicamente efectiva (*BED*, según sus siglas en inglés) de 1,5 hasta 3 veces más que la administración convencional de una dosis de RTE fraccionada, es decir, una dosis de 20 Gy de RIO equivale a la administración de 40-60 Gy de forma convencional, lo que podría traducirse en un mayor control tumoral (22).

Modalidades y técnicas de RIO

La RIO se puede administrar como modalidad única de tratamiento o como refuerzo del esquema convencional de RTE y tiene dos técnicas aplicables en las neoplasias malignas de la mama: los electrones y los rayos X (11, 23).

La RIOe con acelerador lineal móvil puede ser llevada a cabo con diferentes equipos designados y construidos para tal fin. Uno de ellos, el Mobetron, es un acelerador lineal que genera rayos de electrones de diferentes energías (4, 6, 9 y 12 MeV, con una profundidad entre 1 cm y 4 cm) (11). Este equipo, que es el que se encuentra disponible en el INC, utiliza un sistema de alineamiento suave y puede ser configurado utilizando uno de los 45 aplicadores con diferentes diámetros y formas. Después de que el tumor ha sido removido, el cirujano pone un disco protector de polimetilmetacrilato contra el músculo pectoral mayor, luego reacomoda la glándula mamaria sobre el disco y realiza una sutura para afrontar los márgenes alrededor del aplicador y asegurar que se irradie todo el lecho tumoral, incluyendo dos centímetros de tejido concéntricos a este. Se requiere aproximadamente de dos minutos para la entrega de la radiación, aunque el tiempo total de colocación y alineamiento del equipo es de aproximadamente 30-45 minutos, que se adiciona al tiempo quirúrgico regular (11). Las diferentes características de los equipos aprobados y del tratamiento se describen en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Dispositivos utilizados para RIO

Dispositivo	Fuente	Dosis en superficie (Gy)	Dosis a profundidad (1 cm)	Aplicador	Tiempo de tratamiento (min)	Tiempo adicionado a la cirugía (min)
Mobetron	Electrones 4-12 MeV	15,0-16,8	4-6 MeV	Tubo sólido	2	30-45
Intrabeam	50 kV rayos X	20	5-6 Gy	Esfera sólida	20-45	30-45
Xoft eBx	50 kV rayos X	20	9-10 Gy	Catéter balón	17-26	30-50
HDR	Iridio-192	18	<10 Gy	HAM disco silástico	20-40	Hasta 60

HAM: Harrison-Anderson-Mick; HDR: alta tasa de dosis; kV: kilovoltio; MeV: megaelectrón voltio
Fuente: adaptada de (11)

Beneficios de la RIO

Al igual que otras técnicas de APBI, la aplicación de la RIO se fundamenta en la observación de que el 90% de las recidivas locales ocurren en el mismo cuadrante o cerca de la cicatriz quirúrgica, donde algunos estudios anatomopatológicos han demostrado que la enfermedad subclínica o microscópica residual generalmente se encuentra dentro de los 1,5-2,0 cm del tumor primario (24-26). Un aspecto diferencial de la RIO, respecto a otras modalidades de APBI, es que permite la administración de radiación ionizante a altas y únicas dosis sobre el lecho quirúrgico, en paralelo a la CC y no sobre todo el cuadrante de la mama, lo que disminuye la exposición a irradiación en tejido sano, convirtiéndolo en un procedimiento bien tolerado, con un mejor perfil de seguridad y una reducción del tiempo de aplicación. Además, esta técnica ofrece ventajas en aspectos relacionados con la adherencia al tratamiento, puesto que reduce los traslados geográficos del paciente requeridos para la administración de la terapia, generando beneficios económicos y ambientales (14-19, 27).

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, y oncología radioterápica, especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como por epidemiólogos clínicos, que realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la calificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Para la búsqueda de la evidencia se consultaron dos bases de datos bibliográficas como fuentes de información: Pubmed/Medline y Embase, empleando términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree y de texto libre, los cuales se articularon usando etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. Los términos de búsqueda fueron: *radiotherapy, radiation therapy, radiation, electrons, breast cancer, women, radiotherapy dosage, intraoperative care e IORT*; además, se aplicaron los siguientes filtros: literatura publicada desde enero de 1980 hasta enero del 2023 y en idiomas español e inglés.

Como resultado de este proceso se obtuvieron 80 artículos.

Selección, calificación y síntesis de la evidencia

Tres autores (Meneses-Riascos, Mendoza-Díaz y Díaz-Casas) revisaron de forma independiente todos los documentos y emplearon como criterios de selección los siguientes: a) Estudios que incluyeran pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos de bajo riesgo, tratados con cirugía conservadora de la mama y RIOe o bien RTE convencional, y b) mayor nivel de evidencia disponible, siendo estos artículos revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados de fases II y III, además de guías de práctica clínica (GPC). En total se seleccionaron 19 documentos, de

ellos 2 GPC, 4 metaanálisis, 4 estudios prospectivos y 9 estudios retrospectivos.

Para la extracción de los datos se utilizó una matriz. Este proceso fue supervisado por uno de los docentes del servicio (Díaz-Casas), quien indicó cómo consolidar la información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, la población, los resultados de la técnica, los seguimientos de los desenlaces clínicos de recaída y supervivencia y los análisis de subgrupos, así como la forma de integrar las recomendaciones de las GPC. En la síntesis de la evidencia únicamente participaron los tres autores referidos en esta sección.

Análisis, discusión y establecimiento de flujograma para tratamiento y selección de pacientes

Una vez finalizó la síntesis de la evidencia, los especialistas en entrenamiento (Meneses-Riascos y Mendoza-Díaz) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto

con los grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos y Oncología Radioterápica). A esta sesión asistieron los profesores de las dos especialidades y los especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional en el manejo de esta patología y, como resultado de la discusión abierta basada en la mejor evidencia disponible, se establecieron las indicaciones para el uso de RIOe en cáncer de mama y se elaboró un flujograma que resumió los aspectos a tener en cuenta para el tratamiento y la selección de los pacientes.

Evidencia actual

GPC

Existen dos GPC que definen los criterios para establecer las características de las pacientes candidatas al tratamiento con APBI, desarrolladas por la *American Society for Radiation Oncology (ASTRO)* y *ESTRO/ACROP (20-21)* (tabla 2).

Tabla 2. Criterios para APBI en las guías *ESTRO/ACROP* y *ASTRO*

Criterios	<i>ESTRO/ACROP (2020) (21)</i>	<i>ASTRO (2017) (20)</i>
Edad	≥50 años	≥50 años
CDIS	No recomendado	+ (≤2,5 cm, margen más de 3 mm, GN bajo o intermedio)
Histopatología	Ductal infiltrante, mucinoso	Ductal infiltrante, mucinoso
CLIS	–	+
Grado histológico	1-2	1-2
pT	1 (<20 mm)	Tis -1 (<20 mm)
pN	0	0
Márgenes	>2 mm	>2 mm
Centricidad	Unicéntrico	Unicéntrico
Focalidad	Unifocal	Unifocal
Componente intraductal extenso	Ausente	Ausente
ILV	Ausente	Ausente
QMT neoadyuvante	No	No
Mutación BRCA 1 o 2	–	Ausente

ACROP: Advisory Committee on Radiation Oncology Practice; ASTRO: American Society for Radiation Oncology; CDIS: carcinoma ductal in situ; CLIS: carcinoma lobulillar in situ; ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology; GN: grado nuclear; ILV: invasión linfovascular; pT: tamaño tumoral en patología; pN: ganglios en patología; QMT: quimioterapia; Tis: tumor in situ

Estudios aleatorizados

El esfuerzo para hacer que los tratamientos del cáncer de mama fuesen más convenientes y tolerables para las mujeres que lo padecían en un estadio temprano, alcanzó un hito en noviembre del año 2013, con la publicación de los resultados de dos estudios prospectivos aleatorizados que compararon la radioterapia intraoperatoria y la radioterapia estándar posoperatoria (18-19). El principal objetivo de estos estudios fue determinar el impacto de estas dos formas de tratamiento en la recaída del cáncer de mama (RCM), la supervivencia global (SG) y los efectos secundarios asociados al tratamiento (18-19, 21).

El estudio más importante de RIOe fue publicado por Veronesi *et al.* (18), el cual es de tipo aleatorizado de fase III de no inferioridad que incluyó a 1305 mujeres asignadas a recibir radioterapia estándar en 35 fracciones o en una única fracción de RIO, entregada con electrones de alta energía de entre 6 y 9 megaelectrones voltio (MeV), usando un acelerador liviano intraoperatorio (Sordina, SpA, Italia) o el NOVAC 7 (Hitesys, Italia). Dicho estudio fue desarrollado en una única institución de oncología en Milán, Italia, y buscó determinar si la tasa de recaída local después de la RIO podía estar dentro de un rango aceptable (2,5-4,5%) del esperado de recaídas locales después de RTE. La tasa de recaída local (TRL) a cinco años fue de un 4,4% para quienes recibieron RIO versus un 0,4% para las pacientes que recibieron RTE ($p=0,00010$), con una diferencia absoluta del 4%, pero aún dentro del margen de no inferioridad definido en el estudio, el cual fue de 4,5%.

También se demostró que el riesgo de recaídas locales (RL) a cinco años fue mayor en las pacientes que presentaron al menos un factor pronóstico desfavorable (tumores mayores a 2 cm, más de cuatro ganglios comprometidos por tumor, grado histológico 3 o receptores hormonales negativos), siendo esta diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó con el grupo de pacientes que no presentaban alguno de estos factores (11,3% vs. 1,5%, $p<0,00010$). Siendo esto último un aspecto relevante a considerar al momento de analizar los resultados de este estudio, ya que cuando se revisa la TRL encontrada en el ELIOT (18), esta es más alta que en otros estudios después de la RIO, por lo que se presume que esta tasa puede estar influenciada por la omisión de RTE complementaria en el grupo de mujeres con hallazgos no favorables en la patología, como márgenes menores de 1 mm,

un extenso componente ductal *in situ*, compromiso de 1-3 ganglios o carcinoma lobulillar infiltrante (18, 28); esto sin considerar que hasta un 8,1% de las pacientes presentó ILV, que es un criterio de exclusión para las técnicas de APBI. Otro desenlace secundario reportado en el estudio fue la SG, la cual no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos brazos (96,8% RIOe vs. 96,9% RTE, $p=0,59000$) (18). Por último, una de las fortalezas del estudio es que toda la cohorte fue seguida por al menos cinco años antes de la publicación de los resultados.

Un segundo estudio, relevante para RIO y que se destaca entre los demás, corresponde al ensayo TARGIT A (19), en el que se seleccionó a 3451 mujeres para recibir radioterapia convencional de forma aleatorizada, en 25 o 35 fracciones de RTE a toda la mama y administrada después de cirugía, o entregada en una sola fracción de RIO con rayos X de baja energía (50 kV), utilizando el sistema de Intrabeam®. El riesgo de RL estimado a cinco años en el grupo TARGIT fue del 3,3%, frente al 1,3% del grupo de RTE ($p=0,04200$), pero con una diferencia absoluta del 2,5%, considerada como aceptable por el diseño del estudio (19, 28). En este artículo, los datos fueron además analizados por tiempo de entrega de la RIO, separándolos en dos grupos: si la terapia se administró antes del resultado de la patología entraban en el grupo 1 y si era pospatología, entonces se asignaban al grupo 2. Ambos grupos presentaron TRL diferentes: un 2,1% para RIO versus un 1,1% para RTE, con una diferencia absoluta del 1% ($p=0,31000$), mientras que para el grupo pospatología, la TRL fue de un 5,4% para RIO versus un 1,7% para RTE ($p=0,06000$), con una diferencia absoluta del 3,7% que excede la diferencia aceptable de un 2,5%.

Esta diferencia en la RL entre los grupos fue en su mayor parte atribuida al tiempo transcurrido entre la CC y la administración de la RIO, lo que pudo favorecer una mayor repoblación tumoral celular, adicionando las dificultades técnicas para precisar el campo de tratamiento (19, 28). La mortalidad por cáncer de mama (MCM) fue del 2,6% en el brazo de la RIO en comparación al 1,9% para la RTE ($p=0,56000$). El estudio encontró una tendencia en la mejoría de la supervivencia a favor de la RIO (96,1% versus 94,7% $p=0,06900$), atribuible a un número significativo de menos muertes cardiovasculares y muertes no relacionadas con cáncer de mama, observadas después de la RIO versus las pacientes que recibieron RTE (1,4% vs. 3,5%, respectivamente, $p=0,00860$).

Por su parte, la diferencia en supervivencia por causas cardiovasculares fue un hallazgo no anticipado, dado que se consideraba que las diferencias entre la RIO y la RTE moderna son mínimas e indetectables en los primeros 10 años de seguimiento. Por último, para la mortalidad global (MG) no se observó una diferencia significativa entre ambos brazos (3,9% en RIO vs. 5,3% en RTE, $p=0,09900$).

Este estudio tuvo algunas críticas relacionadas al corto periodo de seguimiento (promedio de 29 meses), pues el 90% de las pacientes tenía tumores con receptores hormonales positivos, los cuales tienden a recaer tardíamente (19). Recientemente, fueron publicados los resultados del seguimiento a largo plazo (mediana de nueve años) de la cohorte de pospatología, encontrando que no existe una diferencia en la supervivencia libre de recaída local (SLRL) o SG, en comparación con el riesgo de recurrencia estimado en su primer estudio (29).

En los estudios ELIOT y TARGIT A, la mayoría de las participantes fueron mujeres de 50 años de edad con grado intermedio bajo (85%), receptores hormonales positivos (91-93%) y carcinoma ductal invasivo con un tamaño de 2 cm o menos (81-85%), constituyendo un reflejo de la población de pacientes ahora aceptadas como candidatas para radioterapia parcial de la mama. En ambos estudios

se encontró que todos los métodos de entrega de la radioterapia estuvieron asociados con una baja tasa de RL y ambos cumplieron sus metas en términos de los desenlaces establecidos. Además, no se demostraron diferencias en la SG entre la RIO y la RTE, y en cuanto a las complicaciones, en el estudio ELIOT se reportaron tasas significativamente menores de eritema en la piel, resequedad, hiperpigmentación y prurito entre las pacientes que recibieron RIO, pero una mayor incidencia de necrosis grasa (esta última también mayor en el TARGIT A) (18-19, 28), complicación con una baja incidencia en general y que se considera una consecuencia de la gran movilización de tejido, más que un efecto directo de la radiación.

De acuerdo con los resultados de estos dos importantes estudios, se puede considerar a la RIO como un procedimiento no inferior en términos de desenlaces oncológicos, si se la compara con la RTE, siendo además segura y en la cual se disminuyen las dosis de radiación ionizante al tejido, sin afectación tumoral, bien tolerada y con buenos resultados estéticos en aquellas pacientes de bajo riesgo y con factores de buen pronóstico.

En la [tabla 3](#) se recogen los principales ensayos clínicos en los que se ha empleado una fuente de electrones como RIO y se describen los diferentes desenlaces encontrados en cada uno de los estudios.

Tabla 3. Ensayos clínicos que evaluaron el uso de RIOe

Estudio	Tipo	n	T (cm)	N	Otros criterios	Edad media (años)	Seguimiento (años)	RL (%)	RR (%)	MD	SG 5 años	MT/MCM
Maluta <i>et al.</i> (2012) (30)	Fase 2	226	≤3,0	N0-2	≥50a, RH+, Uc, CDI	63,0	3,8	0,0	0,4	0,0	100,0	0/0
Veronesi <i>et al.</i> (2013) (18) (ELIOT)	Fase 3	1305	≤2,5	N0-2	≥48 y <75 a, CDI, Uf, CLI <2,5cm	57,0	5,8	4,4 vs. 0,4	1,0 vs. 0,3	5,1 vs. 4,8	96,8	3,2/2,1 vs. 3,1/2,0
VanderWal-de <i>et al.</i> (2013) (31)	Fase 2	53	≤3,0	cN0	-	63,0	3,4	15,1	2,0	2,0	94,0	5,7/0,0
Lemanski <i>et al.</i> (2013) (32)	Fase 2	42	≤2,0	pN0	≥65ª, CDI, RH+	72,0	6,0	7,1	-	-	100,0 SLE= 92,7	-
Philippson <i>et al.</i> (2014) (33)	Fase 2	200	≤2,0	pN0	≥40a, CDI, Margen ≥1 mm	61	1,9	0,5	0,0	0,0	98,9 SLE=97,6	1/0

Estudio	Tipo	n	T (cm)	N	Otros criterios	Edad media (años)	Seguimiento (años)	RL (%)	RR (%)	MD	SG 5 años	MT/MCM
Abdallah Hanna <i>et al.</i> (2014) (34)	Fase 2	152	<3,0	cN0	>40a	58,3	4,2	3,7	-	-	97,8 SLE=92,5	2/1,3
Cedolini <i>et al.</i> (2014) (35)	Fase 2	73	<3,0	pN0-N1mi	18-80a, CDI, Margen >5 mm	63,6	5,8	2,0	-	1,3	98,7	1,3/1,3
Wang <i>et al.</i> (2015) (36)	Fase 2	36	<3,0	pN0-N1	-	46,9	4,3	4,0	-	0,0	0,0	0/0
Kawamura <i>et al.</i> (2015) (37)	Fases 1-2	32	<2,5	pN0	>50a, Margen (-)	65,0	6,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0/0

a: años; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; cN: ganglios clínicos; MCM: mortalidad cáncer de mama; MD: metástasis a distancia; MT: mortalidad total; N: estado ganglionar; pN: ganglios patológicos; RH: receptores hormonales; RL: recurrencia local; RR: recurrencia regional; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; T: tamaño tumoral en cm; n: número de pacientes; Uc: unicéntrico; Uf: unifocal

Revisiones sistemáticas y metaanálisis

La revisión sistemática con metaanálisis publicada por Zhang *et al.* en 2015 (38), y en la que se incluyó a 5415 pacientes, resumió la evidencia hasta entonces disponible sobre la eficacia y la seguridad de la RIO en comparación con la RTE de toda la mama, en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano llevadas a CC. Este artículo mostró (en los resultados agrupados) que el riesgo de RL fue significativamente mayor con la RIO que con la RTE de toda la mama completa, pero con una heterogeneidad moderada de los estudios incluidos (38). Estos resultados deben interpretarse con cautela, dado que este mayor riesgo pudo atribuirse a la selección de pacientes no aptas para esta técnica, donde aproximadamente la mitad de las mujeres tenía menos de 60 años, el 13% contaba con un tamaño tumoral >2 cm y alrededor de un tercio de ganglios positivos (estos últimos dos factores duplicaron el riesgo de recurrencia en el análisis multivariado del estudio ELIOT). Este metaanálisis presentó limitaciones: número de estudios incluidos (cuatro en total y solo dos ECA), importante heterogeneidad en la técnica de la radioterapia y el volumen objetivo de tratamiento, y diferencias en los periodos de seguimiento, muchas veces inapropiados para evaluar algunos de los desenlaces relevantes, así como la probabilidad de ocurrencia del sesgo de selección; no obstante, Zhang *et al.* (38) marcaron la importancia de la

adecuada selección de las pacientes, pues en aquellas con un bajo riesgo de recurrencia, no se demostró una diferencia significativa en la supervivencia por cáncer de mama (SCM) o en la SG entre los dos tratamientos, pero sí hubo mejores resultados cosméticos y menos efectos secundarios con la RIO que con la RTE de toda la mama (38).

Otro metaanálisis de Harness *et al.* (39), que evaluó el impacto de la RIOe de fracción única en las tasas de recurrencia local, en donde se incluyeron 13 estudios con un tamaño de muestra combinado de 1651 pacientes, concluyó que, según la literatura publicada hasta el año 2017, la tasa de recurrencia local del cáncer de mama después de la RIOe fue del 0,02% por persona/mes, con una tasa de recurrencia ajustada a cinco años del 2,7%. Esta conclusión respalda que la RIOe es una opción adecuada para pacientes de bajo riesgo después de la CC, y que ofrece una reducción en las tasas de RL. Para pacientes adecuadamente seleccionadas, la RIOe representa una opción atractiva, porque la cirugía y la radioterapia se completan en una sola visita, reduciendo el costo del tratamiento del cáncer de mama, tanto para los pacientes como para los pagadores (40).

Por último, un metaanálisis publicado más recientemente por He *et al.* (41) investigó la eficacia oncológica a cinco años de la cohorte de RIO y RTE en toda la mama y comparó la eficacia oncológica

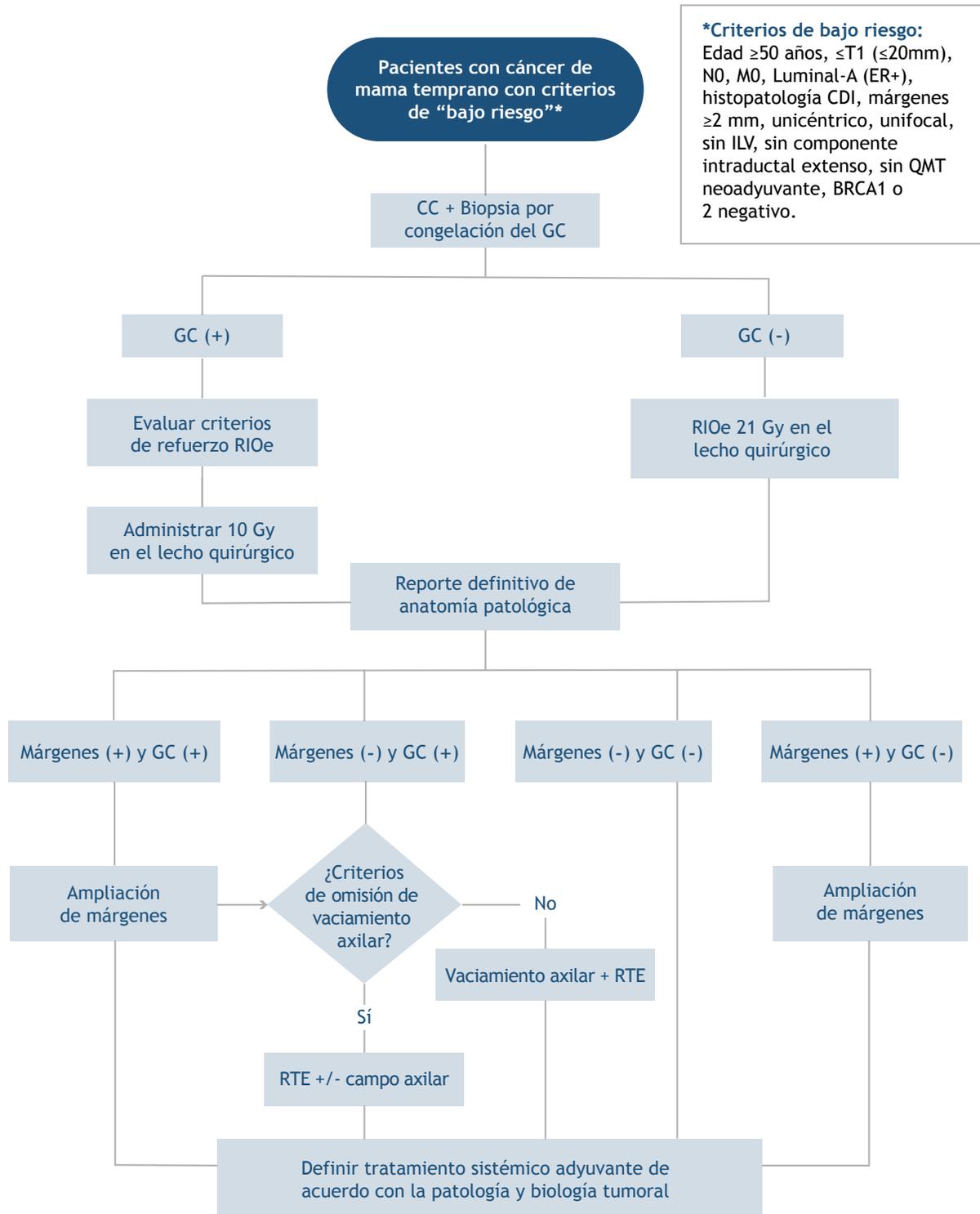
entre estas dos cohortes. Los investigadores incluyeron 38 estudios (2000-2021) con 30225 participantes y el metaanálisis no comparativo demostró la excelente eficacia oncológica a cinco años en pacientes con cáncer de mama temprano que se sometieron a CC combinada con RIO única de 21 Gy vs. una RTE de 45-50 Gy más un refuerzo de 10-16 Gy. Los promedios ponderados a cinco años de SLRL fueron de 96,3%, de supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) de 96,6% y de SG en la cohorte de RIO de 94,1%, resultados similares a los de RTE. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de complicaciones generales o alguna toxicidad mayor entre los dos tratamientos; no obstante, algunas mujeres después de RT de toda la mama presentaron atrofia mamaria, hiperpigmentación y otros cambios cutáneos (19). Por el contrario, la calidad de vida de las pacientes y la economía de los recursos del sistema sanitario se optimizaron con la introducción de la RIO, que si bien hubo diferencias en la SLRL entre los dos tratamientos a favor de la RTE, se pone de manifiesto la heterogeneidad de los estudios, muchos de ellos retrospectivos, y la necesidad de una adecuada selección de pacientes que van a ser llevadas a RIO. Por último, no se demostraron diferencias significativas en términos de SLMD o SG.

Conducta adoptada por la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del INC (figura 1)

1. Se adoptaron las indicaciones de la guía actualizada *ESTRO/ACROP*: pacientes con edad igual o mayor a 50 años, con tumores de estado clínico I (T1N0 M0), grado histológico 1/2, histología ductal, luminal A, sin invasión linfovascular, con márgenes mayores o iguales a 2 mm de acuerdo con el criterio intraoperatorio del cirujano, unicéntricos, unifocales, sin componentes intraductales extensos, que no hayan recibido quimioterapia preoperatoria y que cumplan con los criterios de cirugía conservadora por el servicio tratante (20-21).
2. Pacientes con dificultades para acceder al tratamiento completo con RTE (no adherencia, dificultades de acceso).

3. Se realizará biopsia por congelación del ganglio centinela (GC).
4. Si el resultado de la biopsia por congelación del GC es positiva, se administrará un refuerzo con RIOe de 10 Gy en el lecho quirúrgico.
5. En el caso de tener biopsia negativa por congelación del GC, se administrará una dosis definitiva con RIOe de 21 Gy en el lecho quirúrgico.
6. Con un reporte definitivo de patología de la pieza quirúrgica que muestre bordes positivos o GC positivo, se realizará la ampliación de los márgenes y la evaluación de los criterios de omisión de vaciamiento axilar; aunque, de estar presentes, se realizará RTE con consideración de campo axilar o en caso contrario se realizará vaciamiento axilar.
7. Se definirá el tratamiento sistémico adyuvante de acuerdo con el reporte definitivo de patología y según la biología tumoral.

En la [figura 1](#) se describen los criterios de selección de las pacientes candidatas al tratamiento con RIOe y el enfoque terapéutico según el escenario clínico-patológico específico.



*Criterios para omisión de vaciamiento axilar: hasta 2 ganglios centinela positivos para metástasis con extensión extracapsular menor o igual a 2 mm.

BRCA 1 o 2: breast cancer gen; CC: cirugía conservadora; CDI: carcinoma ductal *in situ*; ER+: estrógeno receptor positivo; GC: ganglio centinela; Gy: gray, unidad de radiación; ILV: invasión linfovascular; QMT: quimioterapia; RIOe: radioterapia intraoperatoria con electrones; RTE: radioterapia externa

Figura 1. Criterios de selección de pacientes para RIOe en el INC

Limitaciones

Las limitaciones de este artículo son principalmente dos: primero, la poca disponibilidad de evidencia de nivel uno, ya que en la búsqueda de la literatura se encontraron únicamente dos ensayos clínicos de fase III y, segundo, las limitaciones tecnológicas por la poca disponibilidad de equipos de RIOe, no solo en Colombia sino en el mundo, lo que ha limitado que los estudios sobre RIO no sean aplicados ampliamente en la práctica clínica.

Referencias

1. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022 [citado 2022 nov. 20]. IARC. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition [citado 2022 nov. 20]. UICC. Disponible en: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
3. Ministerio de Salud y Protección Social; Colciencias; Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado; Fedesalud. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia: Sistema de Seguridad Social; 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20de%20Cancer%20de%20Mama%20versi%C3%B3n%20completa.pdf>
4. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, *et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1989;320(13):822-8. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198903303201302>
5. Fisher B, Redmond C, Fisher E, Bauer M, Wolmark N, Wickerham L, *et al.* Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312(11):674-81. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198503143121102>
6. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(supl. 6):V8-30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32. <https://doi.org/10.1056/nejmoa020989>
8. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, *et al.* Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305:6-11. <https://doi.org/10.1056/nejm198107023050102>
9. White J, Halberg F, Rabinovitch R, Green S, Haffty B, Solin L, *et al.* American College of Radiology appropriateness criteria on conservative surgery and radiation: stages I and II breast carcinoma. *J Am Coll Radiol.* 2008;5(6):701-13. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2008.02.026>
10. Wthas W, Adams-Cameron M, Hunt W, Amir-Fazli A, Key C. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):269-71. PMID: 10655446.
11. Esposito E, Anninga B, Harris S, Capasso I, D'Aiuto M, Rinaldo M, *et al.* Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102(6):599-610. <https://doi.org/10.1002/bjs.9781>
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67887-7)
13. Yang S, Yang K, Li Y, Zhang Y, He X, Song A, *et al.* Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1039-44. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm573>
14. Silverstein M, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer D, Vicini F, *et al.* Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1-ELIOT. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3787-92. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3998-6>
15. Calvo F, Sole C, Herranz R, Lopez-Bote M, Pascau J, Santos A, *et al.* Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. *E Cancer.* 2013;7:339. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.339>
16. Shah C, Badiyan S, Khwaja S, Shah H, Chitalia A, Nanavati A, *et al.* Evaluating radiotherapy options in breast cancer: does intraoperative radiotherapy represent the most cost-efficient option? *Clin Breast Cancer.* 2014;14(2):141-6. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.10.005>
17. Silverstein M, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer D, Vicini F, *et al.* Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2-TARGIT. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3793-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3999-5>
18. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, *et al.* Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1269-77. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70497-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70497-2)
19. Vaidya J, Wenz F, Bulsara M, Tobias J, Joseph D, Keshtgar M, *et al.* Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61950-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61950-9)
20. Correa C, Harris E, Leonardi M, Smith B, Taghian A, Thompson A, *et al.* Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007>

21. Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattini A, Petoukhova A, *et al.* ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol.* 2020;149:150-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.059>
22. Hanna G, Kirby A. Intraoperative radiotherapy in early stage breast cancer: potential indications and evidence to date. *Br J Radiol.* 2015;88(1049):20140686. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20140686>
23. Shah C, Khan A, Arthur D, Fernandez E, Martinez A, Vicini F. Intraoperative radiation therapy in breast cancer: not ready for prime time. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):351-3. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3291-0>
24. Fisher E, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol.* 1992; 8(3):161-6. PMID: 1496227.
25. Vicini F, Kestin L, Goldstein N. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):722-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.04.012>
26. Sakai T, Nishimura S, Ogiya A, Tanabe M, Kimura K, Morizono H, *et al.* Four types of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: classification of IBTR based on precise pathological examination. *Pathol Int.* 2015;65(3):113-8. <http://dx.doi.org/10.1111/pin.12253>
27. Coombs N, Coombs J, Vaidya U, Singer J, Bulsara M, Tobias J, *et al.* Environmental and social benefits of the targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: data from UK TARGIT-A trial centres and two UK NHS hospitals offering TARGIT IORT. *BMJ Open.* 2016;6(5):e010703. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010703>
28. Holmes D. Intraoperative radiotherapy of the breast for early-stage breast cancer: ready for primetime. *Breast J.* 2015;21(2):181-4. <https://doi.org/10.1111/tbj.12375>
29. Vaidya J, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Tobias J, Corica T, *et al.* Effect of delayed targeted intraoperative radiotherapy vs whole-breast radiotherapy on local recurrence and survival: long-term results from the TARGIT-A randomized clinical trial in early breast cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(7):e200249. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0249>
30. Maluta S, Dall'Oglio S, Marciai N, Gabbani M, Franchini Z, Pietrarota P, *et al.* Accelerated partial breast irradiation using only intraoperative electron radiation therapy in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):e145-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.013>
31. VanderWalde NA, Jones EL, Kimple RJ, Moore DT, Klauber-DeMore N, Sartor CI, *et al.* Phase 2 study of pre-excision single-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancers: Six-year update with application of the ASTRO accelerated partial breast irradiation consensus statement criteria. *Cancer.* 2013;119(9):1736-43. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27915>
32. Lemanski C, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Ailleres N, Pastant A, Rouanet P, *et al.* Electrons for intraoperative radiotherapy in selected breast-cancer patients: late results of the Montpellier phase II trial. *Radiat Oncol.* 2013;8(1). <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717x-8-191>
33. Philippson C, Simon S, Vandekerckhove C, Hertens D, Veys I, Noterman D, *et al.* Early invasive cancer and partial intraoperative electron radiation therapy of the breast: experience of the Jules Bordet Institute. *Int J Breast Cancer.* 2014;2014:1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/627352>
34. Abdallah Hanna SA, Dornellas de Barros ACS, Martins de Andrade FE, Barbosa Bevilacqua JL, Morales Piato JR, Lopes Pelosi E, *et al.* Intraoperative radiation therapy in early breast cancer using a linear accelerator outside of the operative suite: An "image-guided" approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(5):1015-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.038>
35. Cedolini C, Bertozzi S, Seriau L, Londero AP, Concina S, Moretti E, *et al.* Feasibility of conservative breast surgery and intraoperative radiation therapy for early breast cancer: A single-center, open, non-randomized, prospective pilot study. *Oncol Rep.* 2014;31(4):1539-46. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2014.3018>
36. Wang X, Liu J, Wang W, Feng Q, Wang X. Clinical analysis of intraoperative radiotherapy during breast-conserving surgery of early breast cancer in the Chinese Han population. *Oncotarget.* 2015;6(40):43120-6. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.5716>
37. Kawamura M, Itoh Y, Sawaki M, Kikumori T, Tsunoda N, Kamomae T, *et al.* A phase I/II trial of intraoperative breast radiotherapy in an Asian population: 5-year results of local control and cosmetic outcome. *Radiat Oncol.* 2015;10(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0469-6>
38. Zhang L, Zhou Z, Mei X, Yang Z, Ma J, Chen X, *et al.* Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy in early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2015;94(27):e1143. <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000001143>
39. Harness J, Davies K, Via C, Brooks E, Zambelli-Weiner A, Shah C, *et al.* Meta-analysis of local invasive breast cancer recurrence after electron intraoperative radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:137-47. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6130-x>
40. Shah C, Badiyan S, Khwaja S, Shah H, Chitalia A, Nanavati A, *et al.* Evaluating radiotherapy options in breast cancer: dose intraoperative radiotherapy represents the most cost-effective option? *Clin Breast Cancer.* 2014;14(2):141-6. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.10.005>
41. He L, Zhou J, Qi Y, He D, Yuan C, Chang H, *et al.* Comparison of the oncological efficacy between intraoperative radiotherapy with whole-breast irradiation for early breast cancer: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2021;11:759903. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.759903>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Indicaciones de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcoma retroperitoneal: revisión no sistemática de la literatura y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Indications for neoadjuvant and adjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with retroperitoneal sarcoma: non-systematic review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Jorge Campillo-Pardo¹, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato², Daniela María Cuadrado-Franco³, Javier Rodríguez-Corredor⁴, Natallie Jurado-Sanabria⁵, Alex Alvarez-Martínez⁶, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo², Fernando Contreras-Mejía², Ricardo Bruges-Maya², Carlos Lehmann-Mosquera⁷, Eduardo Guerrero-Lizcano⁶, Holman Ballesteros-Gómez⁶, Mauricio García-Mora⁷, Javier Ángel-Aristizábal⁷, Iván Mariño-Lozano⁷, Raúl Suárez-Rodríguez⁷, Carlos Alfonso Duarte-Torres⁷, José Alejandro Esguerra-Cantillo⁶, Luis Felipe Torres-Silva⁶, Diego Felipe Ballén-Lozano², Martín Ignacio Zapata-Laguado², Sandra Esperanza Díaz-Casas⁷

- 1 Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía Oncológica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 2 Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 3 Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 4 Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 5 Especialista en entrenamiento de la Especialización en Oncología Clínica, convenio Universidad El Bosque - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 6 Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 7 Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 07/12/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Campillo-Pardo J, Zuluaga-Liberato A, Cuadrado-Franco D, Rodríguez-Corredor J, Jurado-Sanabria N, Alvarez-Martínez A, *et al.* Indicaciones de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcoma retroperitoneal: revisión no sistemática de la literatura y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. *Rev Col Cancerol.* 2024;28(1):36-44. <https://doi.org/10.35509/01239015.972>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Sandra Esperanza Díaz Casas
Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
Correo electrónico: sdiaz@cancer.gov.co

Abstract

Retroperitoneal sarcomas are a heterogeneous group of pathologies with a low incidence worldwide. Surgery is the mainstay of management; however, local and distant recurrence rates are high in these diseases, which is why the use of neoadjuvant and adjuvant therapies has been proposed to improve the oncological outcomes of these patients. In order to synthesize the scarce evidence available to date, the Functional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors, the Clinical Oncology Unit, and the Radiation Oncology Group of the Instituto Nacional de Cancerología (Colombia) conducted a non-systematic literature review, extracting the most relevant evidence available, followed by a discussion in several sessions with the participation of the group of professors and fellows from each Functional Unit to establish indications for the use of neoadjuvant or adjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with retroperitoneal sarcoma.

Keywords: retroperitoneal neoplasms; antineoplastic agents; radiotherapy; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy, adjuvant; neoadjuvant therapy; surgical procedures, operative.

Resumen

Los sarcomas retroperitoneales son un grupo heterogéneo de patologías de baja incidencia a nivel mundial. La cirugía constituye el pilar fundamental de manejo, sin embargo, en estas enfermedades las tasas de recurrencia local y a distancia son altas, por lo cual se ha planteado el uso de terapias neoadyuvantes y adyuvantes encaminadas a mejorar los desenlaces oncológicos en estos pacientes. Con el fin de sintetizar la escasa evidencia disponible hasta la fecha, la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, la Unidad de Oncología Clínica y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología, realizaron una revisión no sistemática de la literatura, extrajeron la evidencia de mayor relevancia disponible y sostuvieron una discusión en varias sesiones, donde participaron el grupo de docentes y los especialistas en entrenamiento de cada grupo para establecer las indicaciones para el uso de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcoma retroperitoneal.

Palabras clave: neoplasias retroperitoneales; antineoplásicos; radioterapia; quimioterapia adyuvante; radioterapia adyuvante; terapia neoadyuvante; procedimientos quirúrgicos operativos.

Introducción

Los sarcomas retroperitoneales constituyen un grupo heterogéneo de patologías con una incidencia que oscila entre 0,5-1/100 000 habitantes por año, dentro de los cuales se reconocen hasta 140 subtipos histológicos diferentes, correspondiendo cuatro de estas histologías al 89% de los casos: liposarcoma bien diferenciado (LSBD) 24%, liposarcoma desdiferenciado (LSDD) 40%, leiomiomasarcoma (LMS) 20% y tumor fibroso solitario (TFS) 5% (1).

Por tratarse de tumores con baja incidencia, la evidencia existente sobre la efectividad de las diferentes terapias oncológicas para el manejo de esta enfermedad es escasa y de baja calidad. Específicamente en el contexto de neoadyuvancia y adyuvancia, los estudios de radioterapia (RT) y quimioterapia (QMT) han demostrado resultados controvertidos sobre su efectividad en el control local y su beneficio en la supervivencia libre de recurrencia a distancia de la enfermedad (1).

Al tener en cuenta el alto volumen de pacientes con diagnóstico de sarcoma retroperitoneal que ingresan a la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), se tomó la decisión en conjunto con el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica de revisar la evidencia científica disponible a diciembre del año 2022 y así establecer un flujograma de manejo con las indicaciones para el uso de QMT y RT en los escenarios neoadyuvante y adyuvante para los pacientes con sarcomas retroperitoneales en el INC.

Objetivos

- Revisar la evidencia científica disponible sobre el uso de RT o QMT neoadyuvante o adyuvante para el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales.
- Establecer las indicaciones de QMT o RT neoadyuvante para el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales.
- Establecer las indicaciones de QMT adyuvante para el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales.

Justificación

Los sarcomas retroperitoneales son tumores que se originan en un espacio virtual y que usualmente están en estrecho contacto con estructuras vitales que dificultan su resección con márgenes oncológicos adecuados (2). En la actualidad, el único tratamiento curativo existente para los sarcomas retroperitoneales primarios es la cirugía, sin embargo, las tasas de recurrencia local y regional son altas (superiores al 60% en algunos casos) (2). Adicionalmente, existe una amplia variabilidad en el comportamiento biológico, la respuesta a los tratamientos y el patrón de recidiva local y a distancia de estos tumores, según el subtipo histológico al que pertenezcan (3). Debido lo anterior, la evidencia acerca del rol de la RT y la QMT en sarcomas retroperitoneales en los escenarios neoadyuvante y adyuvante es muy escasa, y ha sido mayormente extrapolada de la experiencia en sarcomas de extremidades (4).

Al tener en cuenta que el INC es el principal centro de referencia para sarcomas en Colombia, con un promedio de 28 casos nuevos por año según el anuario estadístico del INC del año 2021 (5), se propone realizar esta revisión no sistemática de la literatura para unificar las conductas y proponer un flujograma de manejo según la evidencia disponible.

Conceptos clave

Sarcoma retroperitoneal: neoplasia maligna de línea mesenquimal o ectodérmica originada en los tejidos del espacio retroperitoneal (1).

Radioterapia neoadyuvante: terapia administrada antes del tratamiento quirúrgico que utiliza altas dosis de energía (radiación), con el fin de mejorar el control local de la enfermedad (6).

Quimioterapia neoadyuvante: terapia citotóxica administrada antes del tratamiento quirúrgico, con el fin de lograr una reducción de volumen tumoral y controlar la enfermedad micrometastásica (6).

Quimioterapia adyuvante: terapia citotóxica administrada después del tratamiento quirúrgico, con el objetivo de lograr un mejor control sistémico de la enfermedad y disminuir la probabilidad de recaída local (RL) y a distancia (7).

Recidiva tumoral: documentación de una lesión tumoral previamente no visualizada, después de haber recibido un tratamiento quirúrgico con intención curativa (8).

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, oncología radioterápica y oncología clínica, y especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como por epidemiólogos clínicos que realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la clasificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Para la búsqueda se utilizaron dos bases de datos bibliográficas como fuentes de información: Pubmed/Medline y Embase. Los filtros aplicados fueron literatura publicada y disponible desde el año 1980

hasta enero del año 2023, en idiomas español o inglés, que incluyeran términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree o de texto libre, los cuales se articularon usando etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos.

Las palabras clave utilizadas fueron: *retroperitoneal neoplasms; antineoplastic agents; radiotherapy; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy, adjuvant; neoadjuvant therapy y surgical procedures*, y de esta búsqueda se obtuvieron un total de 516 artículos.

Selección, calificación y síntesis de la evidencia

Tres autores (Campillo-Pardo, Zuluaga-Liberato, Rodríguez-Corredor) revisaron de forma independiente todos los estudios y utilizaron los siguientes criterios para la selección de los resúmenes de interés: estudios que incluyeran pacientes mayores de edad, con diagnóstico de sarcoma retroperitoneal y que hubieran recibido QMT o RT neoadyuvante o QMT adyuvante como tratamiento adicional al manejo quirúrgico; también se realizó la selección de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados de fases II y III, así como guías de práctica clínica y metaanálisis, según los mismos criterios mencionados previamente, y de este proceso clasificaron 36 artículos.

Posteriormente, se extrajeron los datos más relevantes de los estudios seleccionados y se eligieron solamente siete que trataban los ejes temáticos de la revisión. La extracción de los datos se efectuó bajo la supervisión de uno de los docentes del servicio (Zuluaga-Liberato), quien indicó cómo consolidar información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, los resultados y el análisis de los subgrupos, así como las recomendaciones del Grupo Trasatlántico de Sarcomas.

Análisis, discusión y establecimiento de indicaciones para el abordaje terapéutico

Los especialistas en entrenamiento (Campillo-Pardo y Rodríguez-Corredor) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto con los grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos, Oncología Radioterápica y Oncología Clínica). En esta sesión estuvieron presentes especialistas de los tres campos, así como otros especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional en el manejo de esta patología y, como resultado de la

discusión abierta basada en la evidencia disponible para el tratamiento multidisciplinario de los STB retroperitoneales, se establecieron las indicaciones para el uso de QMT o RT neoadyuvantes y para QMT en el escenario adyuvante.

Síntesis de la evidencia

Resumen para RT neoadyuvante

En 2014, un estudio de fases I y II del año 2014 (9) evaluó la efectividad de la radioterapia neoadyuvante de intensidad modulada (IMRT, según sus siglas en inglés) asociada al uso de radioterapia intraoperatoria (RIO), en 27 pacientes con sarcomas retroperitoneales primarios o recidivantes que fueran mayores a 5 cm y resecables. Los investigadores utilizaron dosis de 45-56 Gy en 25 sesiones, seguidas de una cirugía asociada al uso de RIO en dosis de 10-12 Gy. En esta investigación, el seguimiento promedio de los pacientes fue de 33 meses, donde se evidenció como resultado principal la resección completa del tumor en todos los pacientes excepto en uno, pero con una tasa de resección R0 de únicamente el 22% y en R1 del 75%.

Durante el seguimiento se documentaron siete recurrencias locales y se estimó un control local a 3 y 5 años del 72%, mientras que la recurrencia a distancia se documentó en ocho pacientes y se estimó una tasa de control a distancia a 3 y 5 años del 63%. Como complicaciones asociadas a la terapia, se documentó toxicidad severa (grado 3) en cuatro pacientes (15%) y mortalidad posoperatoria en dos de ellos. De este estudio, los autores concluyeron que la combinación de IMRT asociada al uso de RIO es posible con una toxicidad aceptable y con buenos resultados en términos de control local y supervivencia global (SG), en pacientes con sarcomas retroperitoneales de alto riesgo, sin embargo, consideraron que es necesario realizar seguimientos a largo plazo dada la alta tasa de recurrencias tardías.

Posteriormente, en el año 2014, Cospér *et al.* (10) evaluaron de forma retrospectiva la eficacia de la RT perioperatoria en un grupo de 30 pacientes con sarcoma retroperitoneal en un único centro, con un tiempo promedio de seguimiento de 36 meses (intervalo de seguimiento desde 1,4 meses y hasta 112 meses). Las histologías predominantes en este estudio fueron el LMS y el liposarcoma (LS) de los pacientes estudiados, donde el 37% recibió RT preoperatoria y el 63% posoperatoria, logrando un control local de la enfermedad a tres años del

84%, supervivencia libre de progresión a distancia a tres años del 64% y SG a tres años del 68%. Como complicaciones, los autores reportaron un evento de toxicidad aguda de grado 3 y una toxicidad tardía (grado no reportado), por lo que concluyeron que la RT perioperatoria se asoció con un mejor control local de la enfermedad a cinco años ($p=0,010$) y que fue del 100%. Además, al realizar el análisis univariado no se evidenció una mejoría de la SG relacionada con la administración de QMT, el tiempo de la RT o la histología tumoral, por lo que en el estudio se afirmó que los pacientes con sarcoma retroperitoneal, tratados con RT de intensidad modulada en el periodo perioperatorio, tuvieron un excelente control local y una baja incidencia de toxicidad.

Por otro lado, en el estudio de Gronchi *et al.* del año 2016 (3), se analizó retrospectivamente a 1007 pacientes con sarcomas retroperitoneales manejados en seis centros europeos y dos de América del Norte, donde se evaluaron los desenlaces, las modalidades de tratamiento y los factores de riesgo de recurrencia. Este análisis evidenció que los principales factores que afectaron los desenlaces oncológicos fueron el tamaño y el grado tumoral, el subtipo histológico, la multifocalidad y los márgenes de resección. Respecto al impacto de la RT, se evidenció que esta influyó la supervivencia libre de recaída (SLR) en el grupo de los pacientes con LS, pero no así a los pacientes con LMS. Otro hallazgo importante de este estudio fue el impacto respecto al tipo de cirugía, es decir, cuando los pacientes eran llevados a una cirugía extendida (resección compartimental) versus una cirugía limitada (marginal), así como el recibir o no RT. En el grupo de LS bien diferenciados, la RL a ocho años fue del 5% para el grupo de RT + cirugía extendida, del 35% para cirugía extendida sola y del 42% para cirugía limitada sola, donde lo anterior llevó a los autores a concluir que los resultados oncológicos en pacientes con sarcoma retroperitoneal dependieron de las características del paciente y del tumor, y que se pudo haber dado un beneficio de la RT neoadyuvante en los LS bien diferenciados.

Posteriormente, en el año 2019, el Grupo de Trabajo Transatlántico de Sarcoma Retroperitoneal realizó un reporte acerca del papel de la RT neoadyuvante, específicamente en el grupo de los LS (4). En este estudio retrospectivo se incluyó a 807 pacientes divididos en tres grupos:

1. Liposarcoma bien diferenciado (LSBD)
2. Liposarcoma desdiferenciado (LSDD) grados 1 y 2
3. Liposarcoma desdiferenciado (LSDD) grado 3

Estos pacientes fueron llevados a resección quirúrgica entre enero del año 2002 y diciembre del año 2011 con o sin RT neoadyuvante y en sus casos se analizaron factores asociados como el tamaño tumoral, la edad, el grado de resección, la multifocalidad y la ruptura tumoral. Los resultados evidenciaron que en el grupo global de LSBD, la RL a cinco años fue del 22,2% y, de estos pacientes, 4 (8,7%) correspondieron al grupo de RT + cirugía y 48 (25,5%) al grupo de cirugía sola ($p=0,011$). De igual manera, en el grupo de LSDD de grados 1 y 2, la RL a cinco años fue del 29,0% en el grupo de RT + cirugía y del 48,0% en el grupo de cirugía sola ($p=0,008$). Finalmente, en el grupo global de LSDD de grado 3 hubo un mayor grado de recaídas a distancia (12,0%) comparado con los tumores de menor grado, siendo mayor la RL en el grupo de cirugía sola (43,7%) vs. 22,8% en el grupo de RT + cirugía ($p=0,025$).

En el estudio mencionado previamente (4), llamó la atención que en el análisis multivariado y en el modelo de regresión de Cox, los beneficios observados en el grupo de RT perdieron significancia estadística, por lo que se concluyó que se trató de grupos heterogéneos en los cuales la terapia fue administrada de manera dispar, por lo que probablemente otras variables llevaron a los pacientes de mejor pronóstico a recibir RT. Por lo anterior, los autores determinaron que el beneficio de la RT en el control local de la enfermedad no pudo ser demostrado y se requieren de estudios prospectivos adicionales para aclarar este punto.

Más adelante, en el año 2021 se publicaron los resultados del estudio STRASS (11), siendo el primero de fase 3 controlado y aleatorizado que evaluó el beneficio de la RT preoperatoria en el sarcoma retroperitoneal resecable. Este estudio incluyó a 266 pacientes con sarcomas retroperitoneales que se aleatorizaron para recibir RT preoperatoria (50,4 Gy) y posteriormente cirugía extendida vs. cirugía de resección como terapia inicial. El desenlace primario era la tasa libre de recurrencia abdominal, donde los resultados mostraron que no había diferencia en SLR abdominal, SG o metástasis a distancia a tres años entre los dos grupos de tratamiento, así como no hubo diferencia en las tasas de reoperación o resecabilidad. Al realizar un análisis *post hoc* del subgrupo de los LS, se observó una tendencia en beneficio de la SLR con la adición de la RT neoadyuvante, separándose las curvas de Kaplan-Meier entre los dos tratamientos de una forma temprana y, aunque actualmente no

hay una diferencia estadísticamente significativa, el resultado sugirió que con un mayor seguimiento podría existir un beneficio en este subgrupo específico, por lo que los autores concluyeron que la SLR abdominal y la SG son similares con o sin RT preoperatoria en sarcoma retroperitoneal operable y que no se debe considerar como un estándar de manejo, sin embargo, resaltaron que puede existir un beneficio en la RL abdominal en los LS y los sarcomas de bajo grado.

Finalmente, en el año 2022, se publicó el análisis de la cohorte denominada STREXIT (12), la cual estuvo compuesta por los pacientes que fueron tratados en los centros de investigación del estudio STRASS (11) en el mismo periodo de tiempo de reclutamiento de este estudio, pero que no fueron incorporados a esta cohorte a pesar de cumplir con los criterios de inclusión (727 pacientes). Así, en esta nueva oportunidad, se les realizó un análisis pareado por propensión entre las dos cohortes con el mismo desenlace primario como objetivo de estudio, donde los resultados evidenciaron que la RT mejoró la SLR abdominal en el subgrupo de LSBD y LSDD de grados 1 y 2 ($HR=0,63$; $IC_{95\%}=0,40-0,97$), sin mejoría en el grupo de LSDD de grado 3 ni el grupo de LMS.

Dada la pobre representación de otras histologías menos frecuentes en los estudios, no hubo evidencia suficiente para dar una recomendación acerca del beneficio de la RT neoadyuvante en estos pacientes; por lo anterior, en estos casos se deberá individualizar cada paciente y definir el manejo en una junta multidisciplinaria.

Resumen en QMT neoadyuvante y adyuvante

La cirugía es el estándar de tratamiento en sarcomas retroperitoneales y, aunque la QMT en el contexto neoadyuvante o adyuvante se usa frecuentemente en la práctica clínica, no tiene estudios de fase III que soporten su uso rutinario, sin embargo, la evidencia existente proviene de estudios de cohortes retrospectivas y estudios de bases de datos que sugieren ciertos escenarios clínicos en los que podría haber un beneficio para la terapia sistémica neoadyuvante, como histologías quimiosensibles (sarcoma sinovial, LMS de alto grado y LSDD), tumores de alto grado con gran riesgo de recaída a distancia y pacientes con tumores con resecabilidad limitrofe (13).

Debido a la baja incidencia de la enfermedad, la mayoría de los estudios que han evaluado la efectividad de la QMT neoadyuvante o adyuvante han incluido a pocos pacientes con sarcomas retroperitoneales o los han excluido, lo que asociado a las diferentes histologías en ensayos clínicos, las diversas respuestas al tratamiento, los distintos patrones de recurrencia local y a distancia, obligan a realizar una mayor investigación para determinar el mejor escenario para el uso de la terapia sistémica y, por esta razón, es ideal incluir a estos pacientes en estudios clínicos (1, 13).

Por su parte, también se ha considerado que la QMT neoadyuvante tiene ventajas como: favorecer el control de la enfermedad micrometastásica; minimizar la recurrencia a distancia; aumentar la posibilidad de tener una respuesta patológica; reducir el tamaño tumoral al proporcionar un mejor control de síntomas, y la posibilidad de realizar cirugías menos radicales, más seguras y con mejores márgenes quirúrgicos (13). En este contexto, el esquema de manejo quimioterapéutico más utilizado es el basado en antraciclinas, extrapolado principalmente de los estudios de sarcomas de tejidos blandos de extremidades (1).

Actualmente está en curso un estudio de fase III (STRASS 2 EORTC 1809) que inició reclutamiento en el año 2020 y que planea finalizar en el año 2024 (14), el cual evaluará el beneficio en supervivencia libre de enfermedad (SLE) del uso de QMT neoadyuvante en 250 pacientes con sarcomas retroperitoneales de alto riesgo resecables, como LSDD y LMS, utilizando esquemas basados en antraciclinas según la histología (por ejemplo, combinación con ifosfamida para LS y combinación con dacarbacina para LMS) y esperando resolver las preguntas respecto a los desenlaces asociados a la terapia sistémica en sarcomas retroperitoneales.

Aunque también hay otros estudios previos que brindan información valiosa, por ejemplo, el estudio EORTC-62961 de fase III que evaluó la QMT neoadyuvante con o sin terapia hipertérmica regional asociada, donde el esquema de QMT utilizado fue el EIA (etopósido, ifosfamida y doxorubicina) y los criterios de inclusión fueron pacientes con sarcomas de alto riesgo, incluyendo localización en extremidades o no extremidades (abdominal, pélvico, pared torácica), ≥ 5 cm, de grados 2 o 3 de la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)* y profundos a la fascia (15). En el estudio EORTC-62961, la combinación de hipertermia y QMT mejoró a

cinco años la supervivencia libre de progresión local (56% vs. 45%, $p=0,044$) y la SLE (34% vs. 27%, $p=0,040$), en el subgrupo de pacientes con sarcomas retroperitoneales y abdominales que fueron llevados a resección completa sin aumentar las complicaciones quirúrgicas; aunque como limitantes del estudio estuvo que la mayoría de los pacientes recibieron RT adyuvante, la mediana de seguimiento fue inicialmente de 36 meses (la cual fue aumentada a 99 meses en la última publicación), el protocolo de QMT utilizado no fue “estándar” para todos los pacientes y la hipertermia no fue una terapia ampliamente disponible, lo cual limitó la interpretación y la extrapolación de estos datos a la práctica clínica.

En un estudio de fases I/II del doctor Gronchi y el grupo italiano de sarcomas (*ISG*, según sus siglas en inglés) (16), se evaluó el uso de altas dosis de ifosfamida (14 g/m²) concomitante con RT en 83 pacientes con resultados poco alentadores, ya que si bien el 72% de la población completó el protocolo neoadyuvante propuesto y se observó una SLR a tres años del 56% versus el histórico reportado del 40%, no fue posible establecer a cuál de las dos intervenciones se atribuye este efecto ni tampoco se pudo dar una conclusión acerca de su eficacia, dado el número reducido de pacientes y la ausencia de un grupo comparador. Además, tampoco existen estudios que comparen la eficacia de la QMT neoadyuvante vs. la adyuvante en sarcomas retroperitoneales, sin embargo, al tener en cuenta que el 55% de los pacientes requiere de una nefrectomía durante la resección en bloque del sarcoma, esto indica que podría existir un mayor riesgo de nefrotoxicidad con la administración de ifosfamida en el escenario adyuvante, además, el estado funcional preoperatorio es mejor que el posoperatorio y no hay evidencia de que la QMT afecte de forma negativa en la cicatrización (3). Por lo anterior, se considera que el momento ideal para la administración de QMT sería en el contexto neoadyuvante (17).

Según esta idea, un metaanálisis que incluyó 15 estudios que evaluaron la terapia adyuvante en sarcomas retroperitoneales (21538 pacientes recibieron solo cirugía y 9281 recibieron algún tipo de terapia adyuvante incluida RT o QMT) concluyó que la RT adyuvante ofreció una mejoría en la RL (HR=0,31; IC_{95%}=0,13-0,71), la SLR (HR=0,61; IC_{95%}=0,47-0,79) y la SG (HR=0,80; IC_{95%}=0,76-0,84) vs. la cirugía sola; por el contrario, la QMT adyuvante no mostró beneficio en SG o SLR, y aunque las antraciclinas han sido el primer grupo de agentes

sistémicos en mostrar actividad en sarcomas de tejidos blandos, con doxorubicina como su mayor representante, no hay evidencia de estudios de fase II o estudios clínicos que avalen esta práctica en adyuvancia (18).

Un estudio retrospectivo de 3892 pacientes de la base de datos americana de cáncer (NCDB, según sus siglas en inglés), publicado en el año 2017, mostró que la adyuvancia con antraciclinas (monoterapia o terapia combinada) en sarcoma retroperitoneal se asoció con una peor supervivencia a largo plazo (HR=1,30; IC_{95%}=1,05-1,61; p=0,017), incluso en poblaciones de alto riesgo (tumores de alto grado, márgenes positivos o enfermedad localmente avanzada) (19); por lo anterior, no se aconseja el uso de QMT adyuvante en este escenario (18).

Por su parte, las guías de práctica clínica de la NCCN (20), la *European Society for Medical Oncology* (17) y el reporte del Grupo de Trabajo Trasatlántico de Sarcoma Retroperitoneal (1) coinciden en que la QMT sistémica en sarcomas de tejidos blandos retroperitoneales no es una práctica estándar y se debe individualizar para cada caso, prefiriendo su uso en pacientes de alto riesgo y con resección quirúrgica limítrofe.

Además, las terapias dirigidas tampoco tienen una indicación establecida en el contexto neoadyuvante para los sarcomas retroperitoneales y, aunque la mayoría de estudios clínicos en curso evalúan su aplicación en el escenario metastásico (1), hay dos estudios en fase II en curso que valoran el uso de QMT neoadyuvante + retifanlimab (anti-PD-L1) en sarcoma retroperitoneal (estudio TORNADO) (21) o la combinación de inmunoterapia con nivolumab +/- ipilimumab neoadyuvante en sarcomas retroperitoneales, tipo LSDD y sarcomas pleomórficos indiferenciados (22).

Abordaje terapéutico adoptado por la UF de Seno y Tejidos Blandos, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica del INC

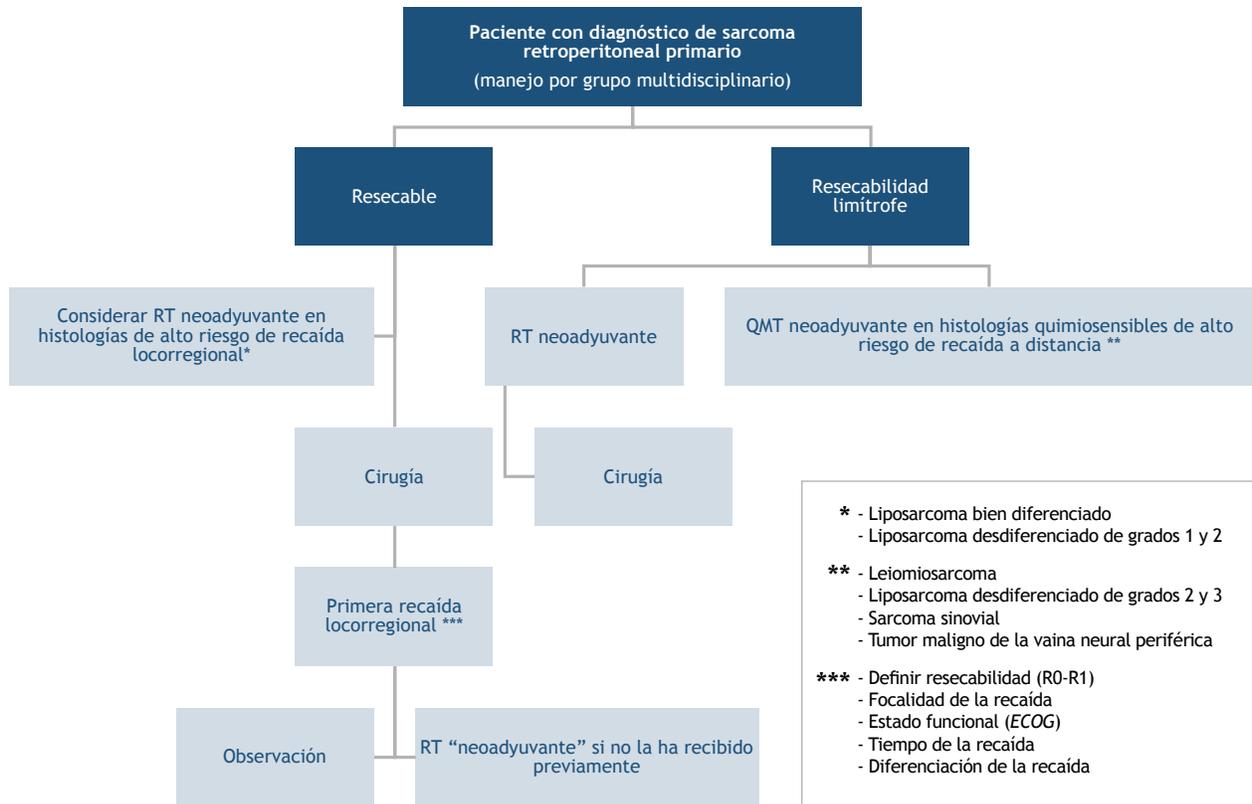
- Los pacientes con sarcomas retroperitoneales deben tener una biopsia con estudio completo de inmunohistoquímica e imágenes adecuadas (tomografía axial computarizada de abdomen contrastado y para los tumores pélvicos resonancia nuclear magnética con gadolinio) antes de definir su abordaje

terapéutico en la junta multidisciplinaria y, para su estadificación, se debe tener también una tomografía de tórax.

- Los pacientes con tumores considerados resecables deben ser llevados a resección completa en bloque como terapia inicial. Se puede considerar la RT neoadyuvante en aquellas histologías con mayor riesgo de recaída locorregional (LSBD y LSDD de grados 1 y 2).
- Los pacientes con resecabilidad limítrofe deben recibir RT neoadyuvante y aquellos con histologías de alto riesgo de recaída a distancia (LMS, LSDD G3, sarcoma sinovial y tumor maligno de la vaina neural periférica) deben recibir QMT neoadyuvante con doxorubicina e ifosfamida por tres o cuatro ciclos y, posteriormente, recibir RT y manejo quirúrgico.
- La cirugía se debe realizar entre cuatro y ocho semanas después de finalizada la RT neoadyuvante, previa valoración con imágenes de la respuesta paraclínica.
- En pacientes con márgenes de resección R1 planeados, se debe considerar la RIO como complemento a la RT neoadyuvante.
- No hay evidencia para recomendar el uso de RT adyuvante en sarcomas retroperitoneales, esto en parte debido a la dificultad técnica presentada, dado que el espacio de la masa resecada es comúnmente ocupado por los órganos intraperitoneales, principalmente las asas intestinales, lo que dificulta alcanzar una dosis óptima de RT por la toxicidad presentada en estas estructuras.
- En pacientes con una primera o segunda recaída locorregional, se debe tener en cuenta el tipo de cirugía previa (R0/R1 o R2), la histología, el grado de diferenciación, el estado funcional del paciente y sus comorbilidades, para definir en una junta multidisciplinaria el manejo a seguir entre las siguientes opciones:

- Observación clínica cada cuatro meses con seguimiento de imágenes para evaluar crecimiento de la lesión.
- RT “neoadyuvante”, en caso de no haberla recibido antes.
- Cirugía como terapia primaria.

El abordaje terapéutico propuesto por estos grupos de trabajo se expone en la [figura 1](#).



ECOG: escala *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; QMT: quimioterapia; R0: resección con márgenes microscópicos negativos; R1: resección con márgenes microscópicos positivos; RT: radioterapia.

Figura 1. Flujograma para el abordaje de sarcomas retroperitoneales

Limitaciones del estudio

- Al tratarse de una revisión no sistemática de la literatura, hay una alta probabilidad de sesgos de diferentes tipos, por lo que las recomendaciones propuestas en este artículo deben ser tomadas únicamente como una guía.
- El nivel de evidencia de los estudios evaluados es bajo, pues se trata principalmente de estudios retrospectivos y series de casos.
- La heterogeneidad de los trabajos evaluados conlleva a que el flujograma de abordaje terapéutico propuesto corresponda únicamente a una guía y que, por lo tanto, cada caso deba ser individualizado y abordado por un grupo multidisciplinario.

Declaración de conflictos de interés

El grupo elaborador y los integrantes de la actualización de la evidencia no declaran conflictos de interés.

Referencias

1. Swallow C, Strauss D, Bonvalot S, Rutkowski P, Desai A, Gladdy R, *et al.* Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: an updated consensus approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(12):7873-88. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09654-z>
2. Bonvalot S, Raut C, Pollock R, Rutkowski P, Strauss D, Hayes A, *et al.* Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2981-91. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2342-2>
3. Gronchi A, Strauss D, Miceli R, Bonvalot S, Swallow C, Hohenberger P, *et al.* Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS): a report on 1007 patients from the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg.* 2016;263(5):1002-9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001447>
4. Haas R, Bonvalot S, Miceli R, Strauss D, Swallow C, Hohenberger P, *et al.* Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: a report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer.* 2019;125(8):1290-300. <https://doi.org/10.1002/cncr.31927>

5. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2021. Bogotá; 2022. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2021>
6. Trimble E, Ungerleider R, Abrams J, Kaplan R, Feigal E, Smith M, *et al.* Neoadjuvant therapy in cancer treatment. *Cancer*. 1993;72(S11):3515-24. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931201\)72:11+%3C3515::AID-CNCR2820721619%3E3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931201)72:11+%3C3515::AID-CNCR2820721619%3E3.0.CO;2-A)
7. Dong P, Gewirtz D. Editorial: risks and benefits of adjuvants to cancer therapies. *Front Oncol*. 2022;12:913626. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.913626>
8. National Cancer Institute. Recurrent cancer: when cancer comes back. Estados Unidos: NIH; 2020 [citado 2022 dic 12]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/recurrent-cancer>
9. Roeder F, Ulrich A, Habl G, Uhl M, Saleh-Ebrahimi L, Huber P, *et al.* Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer*. 2014;14(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-617>
10. Cospser P, Olsen J, DeWees T, Van Tine B, Hawkins W, Michalski J, *et al.* Intensity modulated radiation therapy and surgery for management of retroperitoneal sarcomas: a single-institution experience. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):198. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0920-y>
11. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow C, Strauss D, Meeus P, *et al.* Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1366-77. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30446-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30446-0)
12. Callegaro D, Raut C, Ajayi T, Strauss D, Bonvalot S, Ng D, *et al.* Preoperative radiotherapy in patients with primary retroperitoneal sarcoma: EORTC-62092 trial (STRASS) versus off-trial (STREXIT) results. *Ann Surg*. 2022;278(1):127-34. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005492>
13. Istl A, Gronchi A. Neoadjuvant therapy for primary resectable retroperitoneal sarcomas-looking forward. *Cancers*. 2022;14(7):1831. <https://doi.org/10.3390/cancers14071831>
14. EORTC. Surgery with or without neoadjuvant chemotherapy in high risk retroperitoneal sarcoma (STRASS2). Bélgica: EORTC; 2019. [citado 2023 mzo. 18]. <http://dx.doi.org/10.31525/ct1-nct04031677>
15. Issels R, Lindner L, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B-C, *et al.* Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):561-70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70071-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70071-1)
16. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, Merlo D, Quagliuolo V, Grignani G, *et al.* Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2014;50(4):784-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.021>
17. Gronchi A, Miah A, Dei Tos A, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, *et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1348-65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
18. Li X, Wu T, Xiao M, Wu S, Min L, Luo C. Adjuvant therapy for retroperitoneal sarcoma: a meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):196. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01774-w>
19. Datta J, Ecker B, Neuwirth M, Geha R, Fraker D, Roses R, *et al.* Contemporary reappraisal of the efficacy of adjuvant chemotherapy in resected retroperitoneal sarcoma: Evidence from a nationwide clinical oncology database and review of the literature. *Surg Oncol*. 2017;26(2):117-24. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2017.01.008>
20. von Mehren M, Kane J, Agulnik M, Bui M, Carr-Ascher J, Choy E, *et al.* Soft tissue sarcoma, version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):815-33. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0035>
21. Italiano A, Mathoulin-Pelissier S. Neoadjuvant chemotherapy and retifanlimab in patients with selected sarcomas (TORNADO). Francia: Institute Bergonié; 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04968106>
22. Keung E, Lazar A, Torres K, Wang W-L, Cormier J, Guadagnolo B, *et al.* Phase II study of neoadjuvant checkpoint blockade in patients with surgically resectable undifferentiated pleomorphic sarcoma and dedifferentiated liposarcoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):913. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4829-0>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Indicaciones del uso de radioterapia y quimioterapia en pacientes con sarcomas de tronco y extremidades en escenarios neoadyuvante y adyuvante: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Indications for the use of radiotherapy and chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in the neoadjuvant and adjuvant settings: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Javier Rodríguez-Corredor¹, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato², Daniela María Cuadrado-Franco³, Jorge Campillo-Pardo⁴, Natallie Jurado-Sanabria⁵, Alex Alvarez-Martinez⁶, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo², Fernando Contreras-Mejía², Ricardo Bruges-Maya², Carlos Lehmann-Mosquera⁷, Eduardo Guerrero-Lizcano⁶, Holman Ballesteros-Gómez⁶, Mauricio García-Mora⁷, Javier Ángel-Aristizábal⁷, Iván Mariño-Lozano⁷, Raúl Suárez-Rodríguez⁷, Carlos Alfonso Duarte-Torres⁷, José Alejandro Esguerra-Cantillo⁶, Luis Felipe Torres-Silva⁶, Diego Felipe Ballén-Lozano², Martín Ignacio Zapata-Laguado², Sandra Esperanza Díaz-Casas⁷

¹ Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Especialista en entrenamiento de Especialización en Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía Oncológica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Especialista en entrenamiento de la Especialización en Oncología Clínica, convenio Universidad El Bosque - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁶ Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁷ Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 12/12/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Rodríguez-Corredor J, Zuluaga-Liberato A, Cuadrado-Franco D, Campillo-Pardo J, Jurado-Sanabria N, Alvarez-Martinez A, *et al.* Indicaciones del uso de radioterapia y quimioterapia en pacientes con sarcomas de tronco y extremidades en escenarios neoadyuvante y adyuvante: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):45-56. <https://doi.org/10.35509/01239015.971>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Sandra Esperanza Díaz-Casas
Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: sdiaz@cancer.gov.co

Abstract

Soft tissue sarcomas of the trunk and extremities are a heterogeneous group of low-incidence pathologies worldwide in which surgery constitutes the mainstay of treatment. However, local and distant disease recurrence rates are high when surgical management is performed without other treatments. Thus, complementary therapies have been proposed, with limited evidence of their efficacy. Taking this into account, a literature review was conducted to synthesize the available evidence on the use of chemotherapy and radiotherapy in this pathology by the Functional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors, the Clinical Oncology Unit, and the Radiation Oncology Group of the Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia), achieving a consensus on indications for the use of neoadjuvant and adjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas of the trunk and extremities at the INC.

Keywords: sarcoma; soft tissue neoplasms; neoplasms, connective and soft tissue; radiotherapy; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy, adjuvant; neoadjuvant therapy; surgical procedures, operative; extremities.

Resumen

Los sarcomas de tejidos blandos de extremidades y tronco son un grupo heterogéneo de patologías de baja incidencia a nivel mundial, en los cuales la cirugía constituye el pilar fundamental de su tratamiento, sin embargo, las tasas de recurrencia de la enfermedad local y a distancia son altas cuando se realiza el manejo quirúrgico sin otras terapias; por esta razón, se ha planteado el uso de terapias complementarias, existiendo escasa evidencia de estas, por lo que se realizó una revisión de la literatura, con el fin de sintetizar la evidencia disponible sobre el uso de quimioterapia y radioterapia en esta patología por parte de la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, la Unidad de Oncología Clínica y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología (INC), logrando desarrollar un consenso acerca de las indicaciones del uso de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcomas de tejidos blandos en extremidades en el INC.

Palabras clave: sarcoma; neoplasias de los tejidos blandos; neoplasias de los tejidos conjuntivo y blando; radioterapia; quimioterapia adyuvante; radioterapia adyuvante; terapia neoadyuvante; procedimientos quirúrgicos operativos; extremidades.

Introducción

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son tumores de baja incidencia (0,5-1/100 000 habitantes por año), con un origen común en el mesodermo y el ectodermo (para el caso de los tumores malignos de la vaina del nervio periférico) y con una amplia heterogeneidad en los tipos histológicos, ya que representan el 1% en la totalidad de los tumores malignos en adultos y el 15% en los pacientes pediátricos (1).

Los STB de las extremidades corresponden al 43% de la totalidad de los STB, seguidos en frecuencia por los sarcomas localizados en el retroperitoneo y los intraabdominales (1). La Organización Mundial de la Salud ha descrito más de 100 subtipos histológicos y moleculares diferentes de STB, entre los cuales los subtipos más comunes en adultos son el liposarcoma, el leiomiomasarcoma (LMS) y el sarcoma pleomórfico indiferenciado (2).

Su pronóstico depende, en primer lugar, del grado histológico, seguido por el tamaño del tumor, el tipo histológico, la profundidad, la localización del tumor, los márgenes de resección, entre otros (2), mientras que el manejo del paciente requiere de un abordaje multidisciplinario, siendo el tratamiento quirúrgico con márgenes negativos el pilar de este (3).

El uso de otros tratamientos, como la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QMT), ha permitido mejorar el control local (CL) y a distancia de la enfermedad y, a su vez, permitir la preservación de la extremidad hasta en un 47% (4). Por su parte, la supervivencia específica de la enfermedad a 10

años está alrededor del 60%, la recurrencia local (RL) en cirugías compartimentales está cerca del 20% y la recurrencia a distancia se presenta con mayor frecuencia en pulmón, con tasas que van entre el 30% y el 50%. Además, la incidencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico es de aproximadamente 10% y es más probable en pacientes con tumores grandes, profundos y de alto grado histológico (5).

Los avances en la planificación, las técnicas y las imágenes a bordo de la RT de haz externo (EBRT, según sus siglas en inglés) han ampliado los enfoques radioterapéuticos (3), pero aún existen controversias sobre el tiempo para el uso de la RT y la QMT, y hay muchas publicaciones a favor de la indicación en el escenario neoadyuvante para la preservación de la extremidad, con mayor posibilidad de complicaciones en la herida quirúrgica y otras para el uso en adyuvancia en casos de bordes positivos o cercanos, y para los tumores de alto grado histológico con tamaños mayores a 5 cm.

Al tener en cuenta el alto volumen de pacientes con diagnóstico de STB de extremidades y tronco que ingresan al Instituto Nacional de Cancerología (INC), sumado a las controversias en los tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes, y debido a la baja incidencia de esta patología (lo que limita la realización de ensayos clínicos aleatorizados), la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos junto con el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica del INC, tomaron la decisión de revisar la evidencia científica disponible a enero del 2023 y establecer un flujograma de manejo con las indicaciones para el uso de QMT y

RT en escenarios neoadyuvantes y adyuvantes, para los pacientes del INC con STB localizados en tronco y extremidades y, finalmente, publicar la revisión no sistemática de la literatura y el flujograma de abordaje terapéutico adoptado por los tres grupos.

Objetivos

- Revisar la evidencia científica disponible para el tratamiento de los STB de tronco y extremidades sobre el uso de: a) RT o QMT neoadyuvante y b) RT o QMT adyuvante.
- Para el tratamiento de los STB de tronco y extremidades, establecer las indicaciones de: a) QMT o RT neoadyuvante y b) QMT o RT adyuvante.

Justificación

Los STB en extremidades constituyen un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades con una incidencia baja, constituyendo aproximadamente el 1% de todos los tumores malignos en adultos.

La complejidad de la enfermedad y el estado avanzado en el que los pacientes ingresan a las instituciones, pueden llevar a la realización de cirugías radicales como la amputación, siendo esta la única opción de tratamiento quirúrgico y, en otros casos, llevar a cirugías incompletas con bordes positivos.

Los diferentes subtipos histológicos derivan en distintas características tumorales, variedad de respuesta al tratamiento y resultados oncológicos, lo que sugiere la necesidad de un enfoque de tratamiento multidisciplinario y personalizado para cada paciente.

Dada la rareza y la necesidad de una evaluación y un manejo multimodal, es importante que el tratamiento de estos pacientes se realice en centros de referencia y experticia en sarcoma, incluyendo servicios de patología, radiología, cirugía de tejidos blandos, cirugía oncológica, oncología radioterápica y oncología clínica. Este acercamiento optimiza la planeación del tratamiento, minimiza la duplicación de estudios diagnósticos y reduce el tiempo para el comienzo del tratamiento.

El INC es el principal centro de referencia para sarcomas en Colombia y cuenta con reportes en su anuario estadístico del año 2021 que evidencian hasta 85 casos nuevos de tumores de tejidos blandos

del tronco y extremidades, incluyendo tanto a los de tipo benignos como a los de tipo malignos (6).

Conceptos clave

Sarcoma de tejidos blandos de extremidades: neoplasia maligna de línea mesenquimal originada en los tejidos blandos de las extremidades (2).

Radioterapia neoadyuvante: terapia administrada antes del tratamiento quirúrgico en la cual se utilizan altas dosis de energía (radiación), con el fin de mejorar el CL de la enfermedad (7).

Radioterapia adyuvante: terapia administrada después del tratamiento quirúrgico sobre el lecho tumoral y sus márgenes, en la cual se usan altas dosis de energía (radiación) con el fin de mejorar el CL de la enfermedad (7).

Quimioterapia neoadyuvante: terapia citotóxica administrada antes del tratamiento quirúrgico, con el fin de lograr una reducción de volumen tumoral y controlar la enfermedad micrometastásica (7).

Quimioterapia adyuvante: terapia citotóxica administrada posterior al tratamiento quirúrgico, con el objetivo de lograr un mejor control sistémico de la enfermedad y disminuir la probabilidad de recaída local y a distancia (8).

Recidiva tumoral: documentación de una lesión tumoral previamente no visualizada, después de haber recibido un tratamiento quirúrgico con intención curativa (9).

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, oncología radioterápica, oncología clínica y especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como por epidemiólogos clínicos, quienes realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la calificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Se hizo una búsqueda utilizando dos bases de datos bibliográficas como fuentes de información: Pubmed/Medline y Embase. Los filtros aplicados para la consulta fueron: literatura publicada y disponible desde el año

1980 hasta enero del año 2023, en idiomas español o inglés, que incluyeran términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree y de texto libre previamente seleccionados, los cuales se articularon empleando etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos.

Los términos de la búsqueda fueron: *sarcoma; soft tissue neoplasms; neoplasms, connective and soft tissue; radiotherapy; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy, adjuvant; neoadjuvant therapy; surgical procedures, operative; extremities*, y se obtuvieron un total de 60 artículos.

Selección y síntesis de la evidencia

Posteriormente, se realizó una revisión de los artículos y se seleccionaron aquellos que fueran ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados de fases II y III, estudios retrospectivos, guías de práctica clínica (GPC) y metaanálisis, encontrando así 36 artículos que cumplieran con dichos parámetros.

Tres autores (Cuadrado-Franco, Zuluaga-Liberato y Rodríguez-Corredor) revisaron de forma independiente todos los artículos y utilizaron los siguientes criterios para la selección de los títulos y los resúmenes más relevantes: artículos a texto completo que incluyeran pacientes mayores de edad con sarcomas de tejidos blandos de tronco o extremidades, que hubieran recibido quimio o radioterapia en el escenario neoadyuvante o adyuvante como terapias complementarias al manejo quirúrgico y que evaluaran los desenlaces oncológicos o clínicos de estos pacientes.

De estos textos se revisaron los resúmenes y se seleccionaron solo 22 estudios retrospectivos, 10 ECA y 4 GPC referentes a los temas de interés según los criterios previamente mencionados y que contenían los ejes temáticos de la revisión.

La extracción de los datos se realizó bajo la supervisión de uno de los docentes del servicio (Zuluaga-Liberato), quien indicó a los tres autores previamente mencionados cómo consolidar la información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, los resultados y el análisis de los subgrupos, así como las recomendaciones de las GPC.

Los autores mencionados previamente realizaron una síntesis de la evidencia obtenida en forma de presentación para ser expuesta frente al grupo completo de estudio.

Análisis, discusión y establecimiento de flujogramas para el abordaje terapéutico

Posterior a la síntesis de la evidencia, los especialistas en entrenamiento (Cuadrado-Franco y Rodríguez-Corredor) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto con los tres grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos, Oncología Radioterápica y Oncología Clínica). En esta sesión estuvieron presentes especialistas de los tres campos, así como otros especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional en el manejo de los STB de extremidades y tronco y, como resultado de la discusión abierta basada en la evidencia disponible para el tratamiento multidisciplinario de esta patología, se establecieron las indicaciones en un flujograma para el uso de RT y QMT en pacientes con sarcomas de tronco y extremidades en escenarios neoadyuvante y adyuvante.

Síntesis de la evidencia

Revisión sobre el uso de RT

La cirugía es el pilar del tratamiento de los STB resecables. Hasta la década de los 70, el procedimiento quirúrgico estándar era la amputación de la extremidad comprometida.

En 1982, el ensayo prospectivo aleatorizado realizado por Rosenberg *et al.* (4) comparó pacientes que recibieron amputación vs. cirugía conservadora de la extremidad más RT adyuvante. En este estudio, 27 pacientes fueron aleatorizados a cirugía preservadora de la extremidad + RT y 16 pacientes recibieron amputación (la aleatorización fue 2:1). Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia global (SG) ($p=0,99$) y CL ($p=0,06$), donde, a los cinco años, la SG y el CL para amputación y cirugía conservadora de extremidades + RT fueron de 88% vs. 83% y de 100% vs. 85%, respectivamente (5).

La adición de RT a la cirugía conservadora se recomienda actualmente en las guías internacionales (1, 10-11), donde además, la cirugía y la RT se asocian con tasas de RL inferiores al 15% (12). Los datos del mayor estudio retrospectivo (1093 pacientes adultos), realizado por Jepsen *et al.* (13), mostraron un beneficio de la RT adyuvante independientemente del estado de los márgenes,

siendo mayor el beneficio en tumores profundos y de alto grado. En este grupo de pacientes, el riesgo de RL sin RT fue tres veces mayor que con RT, donde la tasa de CL a los cinco años fue del 28% sin RT y del 62% con RT para el margen intralesional; del 74% sin RT y del 81% con RT para el margen marginal y del 87% sin RT y del 93% con RT en márgenes negativos (5, 13-14).

Con base en esta evidencia, las guías internacionales recomiendan agregar la RT a la cirugía conservadora de extremidades en pacientes con lesiones profundas grandes (>5 cm) de alto grado. Para lesiones de bajo grado, la RT está indicada en pacientes con márgenes positivos o recidiva local sin RT previa (5).

El estudio de Koshy *et al.* (15) incluyó a 6960 pacientes en su análisis, encontrando que, para tumores de alto grado, una SG a tres años en pacientes que recibieron RT fue del 73% y del 63% para el grupo que no la recibió ($p < 0,001$).

RT neoadyuvante

Las principales ventajas de la RT preoperatoria son que la dosis total de radiación son más bajas que cuando se indica de forma adyuvante (50 Gy vs. 60-66 Gy), incluso con la posibilidad de realizar técnicas de hipofraccionamiento con las cuales se consiguen dosis administradas aún más bajas con dosis efectivas biológicas equivalentes y, adicionalmente, los volúmenes de tratamiento suelen ser más pequeños, con la consiguiente toxicidad tardía más baja y con un mejor resultado a largo plazo, además, la definición de los volúmenes de destino es fácil, ya que la enfermedad es claramente visible en la resonancia magnética nuclear (RMN) y esto conduce a un aumento de la eficacia radiobiológica, debido a una mejor oxigenación y vascularización del tumor (16).

Finalmente, desde el punto de vista teórico, la resección quirúrgica podría resultar más fácil debido a un menor volumen tumoral y a la formación de una pseudocápsula alrededor del tumor. Así, los pacientes que más pueden beneficiarse de la RT neoadyuvante son aquellos que presentan enfermedad profunda (tamaño mayor a 5 cm), con un alto grado histológico y en los que la cirugía es compleja por la proximidad del STB al haz neurovascular o al hueso (17); aunque la principal desventaja de la RT neoadyuvante es la alta tasa de complicaciones de la herida quirúrgica. Al respecto, el ensayo aleatorizado de O'Sullivan *et al.* (16) reportó un 35% de complicaciones de la herida quirúrgica en el grupo preoperatorio frente a un 17% en el grupo posoperatorio (16). Al tener en cuenta lo

anterior, se recomienda que la cirugía se realice entre cuatro y seis semanas después de terminar la RT, reduciendo el riesgo de complicaciones de la herida secundarias a los efectos agudos de la RT (17), sin embargo, no es recomendable esperar demasiado por el riesgo de desarrollo de fibrosis tardía que podría dificultar la cirugía.

Finalmente, diferentes estudios han avalado el uso de técnicas de hipofraccionamiento en RT (HFRT) con dosis biológicas equivalentes (EQD2), las cuales favorecieron la administración de la terapia en un menor periodo de tiempo y con resultados radiobiológicos similares (18).

RT adyuvante

La RT posoperatoria permite una evaluación patológica definitiva y se asocia con una menor tasa de cicatrices y complicaciones de cicatrización de heridas posoperatorias, además, está especialmente indicada en pacientes con comorbilidades significativas, con un mayor riesgo de complicaciones de la herida (19).

Dentro de las desventajas de la RT posoperatoria se encuentran: la necesidad de irradiar mayores volúmenes objetivo con relación a la RT neoadyuvante y se requieren dosis totales más altas, por lo tanto, se asocia con un mayor porcentaje de toxicidad tardía que la RT preoperatoria. Por otra parte, los efectos secundarios como la fibrosis, la debilidad de las articulaciones, la fractura ósea y el edema suelen ser permanentes y, en consecuencia, pueden reducir la calidad de la vida del paciente (16).

Actualmente, la dosis estándar para la RT adyuvante es de 55 Gy, con un fraccionamiento estándar a un volumen mayor que abarca el lecho quirúrgico cuando los márgenes quirúrgicos son negativos. En el contexto de márgenes positivos, se puede llegar a una dosis total de 60 a 70 Gy (8).

La delimitación se realiza con un volumen objetivo clínico (CTV, según sus siglas en inglés) que debe incluir el lecho tumoral, todos los tejidos manipulados quirúrgicamente, los clips metálicos visibles, la cicatriz quirúrgica, la extensión del campo operatorio y los sitios de drenaje, con un margen longitudinal de 3,5 cm a 4 cm y un margen radial de 1,5 cm, con excepción de los tejidos óseos o fascias que actúan como barreras naturales. Los principales estudios de RT se resumen en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Principales estudios sobre el uso de RT en sarcomas de extremidades

Autor (año)	Diseño del estudio	Entorno	N.º de pacientes	Mediana de seguimiento (años)	CL (%)	SLE (%)	SG (%)
					2 años		
Wang <i>et al.</i> (2011) (20)	Fase prospectiva II	EBRT preoperatorio + LSS	79	3,6	94	61,5	80,6
					3 años		
O'Sullivan <i>et al.</i> (2002) (16)	Aleatorizado	EBRT preoperatorio	94	3,3	51	40	51
		EBRT posoperatorio	96		55	40	48
Koshy <i>et al.</i> (2010) (15)	Retrospectivo	LSS solo	3689	No reportado	No reportado	No reportado	73
		LSS + EBRT (antes o después)	3271				63
					5 años		
Pisters <i>et al.</i> (1996) (14)	Prospectivo aleatorizado	LSS solo	164	6,3	69	81	No reportado
		LSS + EBRT			82	84	
Alektiar <i>et al.</i> (2002) (21)	Retrospectivo	LSS + EBRT (antes o después)	41	3	84	No reportado	64
Jebsen <i>et al.</i> (2008) (13)	Retrospectivo	LSS solo	598	5	* Márgenes intralesionales=28 * Márgenes marginales=87	No reportado	No reportado
		LSS + EBRT (antes o después)	381				
Sampath <i>et al.</i> (2010) (22)	Retrospectivo	EBRT preoperatorio	293	5,3	93	No reportado	65
		EBRT posoperatorio	528		87		60
					10 años		
Yang <i>et al.</i> (1998) (12)	Aleatorizado	LSS solo	71	17,9	* Alto grado: 78 * Bajo grado: 68	No reportado	74
		LSS + EBRT posoperatorio	70		* Alto grado: 100 * Bajo grado: 95		75

CL: control local; EBRT: radioterapia de haz externo (siglas en inglés); LSS: cirugía conservadora de extremidades (siglas en inglés); SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Recomendaciones de delimitación de volúmenes en RT

El Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG, según sus siglas en inglés) y Haas *et al.* (17, 20) realizaron un consenso sobre las definiciones del volumen objetivo bruto (GTV, según sus siglas en inglés) y el volumen objetivo clínico (CTV, según sus siglas en inglés), así como sobre el volumen de planificación (PTV, según sus siglas en inglés). Así, el GTV se definió en imágenes de resonancia magnética potenciadas por contraste T1, en

el cual se recomienda la fusión de imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) y RMN para la planificación del tratamiento (5). Por su parte, el CTV se define como GTV + extensión clínica microscópica, el cual actualmente se obtiene con una expansión de márgenes longitudinales de 3 cm a 4 cm y márgenes radiales de 1,5 cm a GTV; además, se debe tener en cuenta que la extensión del CTV se puede circunscribir a los límites del compartimento anatómico. Finalmente, el PTV corresponde a una expansión isotrópica de 5 a 10 mm del CTV (18).

Resumen de QMT

La principal evidencia del uso de QMT en STB en enfermedad temprana proviene de estudios en pacientes con sarcomas de extremidades. El metaanálisis *SMAC (Sarcoma Meta-analysis Collaboration)* (23) recogió datos de 14 ensayos clínicos publicados hasta la década de los 90, los cuales evaluaron el uso de la QMT adyuvante en pacientes con sarcomas resecables, siendo la mayoría localizados en extremidades y tronco. La QMT utilizada principalmente fue la doxorubicina, sola o en combinación con otros agentes (ciclofosfamida, metotrexato, vincristina, etc.), incluyendo solo un estudio en combinación con ifosfamida. Los resultados de su uso mostraron un beneficio absoluto a 10 años del 6% en RL y del 10% en recurrencia a distancia, sin embargo, no se encontró beneficio en SG.

Durante los siguientes 20 años se desarrollaron múltiples estudios clínicos de QMT adyuvante, y esta vez estuvieron centrados en sarcomas de extremidades, con histologías quimiosensibles, en pacientes con características de alto riesgo de recurrencia como histologías de alto grado, un mayor tamaño tumoral y con esquemas quimioterapéuticos que incluyeron el uso de ifosfamida, y que mostraron resultados heterogéneos. Dos estudios de grupos italianos (23-24), con pobre reclutamiento de pacientes, mostraron beneficio con la QMT adyuvante en supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años y en SG a cuatro años, principalmente este fue el estudio que utilizó mayores dosis de ifosfamida por ciclo (9 g/m²), sin encontrar diferencias en recaída local o a distancia (25). El estudio más grande de QMT adyuvante en sarcoma de extremidades, el EORTC 62931 (26), que incluyó a 351 pacientes que recibieron QMT con antraciclinas e ifosfamida, no mostró beneficio en supervivencia libre de recaída (SLR) ni en SG, aunque la población de este estudio es similar a la de los grupos italianos, pero las dosis administradas por ciclo de ifosfamida fueron más bajas (5 g/m²), lo cual puede haber sido determinante para sus resultados.

En el año 2008, un grupo de la Universidad de McMaster en Ontario, Canadá, publicó la actualización del metaanálisis *SMAC* (27), incluyendo cuatro estudios adicionales con población que recibió manejo adyuvante con protocolo MAI (mesna, Adriamicina e ifosfamida), incluyendo en el análisis a un total de 1953 pacientes. Este metaanálisis documentó un beneficio estadísticamente significativo a favor del uso de la QMT adyuvante con una reducción absoluta del riesgo de muerte del 11% (HR=0,56; IC_{95%}=0,36-0,85)

y un número necesario a tratar del 17%; no obstante, una crítica a este metaanálisis es la no inclusión del estudio EORTC 62831 que fue negativo. Dado lo anterior, aún es controversial el uso de QMT adyuvante en STB de extremidades, ya que esta decisión se debe tomar de manera multidisciplinaria e individualizando al paciente, al balancear beneficios y riesgos, donde se seleccionen aquellos con enfermedad de alto riesgo y se favorezcan esquemas con antraciclinas e ifosfamida, siendo las dosis altas de este último, el componente más importante del tratamiento (28).

Con el fin de seleccionar a la población con mayor beneficio, se han creado diferentes estrategias y una de las más utilizadas es la herramienta Sarculator, la cual predice la supervivencia y la probabilidad de enfermedad a distancia, entre 5 y 10 años, según la edad del paciente, su histología, el tamaño y el grado histológico (29). En el escenario adyuvante, se validó el uso del Sarculator en la población del estudio EORTC 62931 (26) (se analizaron 290/351 pacientes del estudio), al dividir a la población inicialmente en tres grupos pronósticos según la probabilidad de supervivencia a 10 años (pr-OS): alta (pr-OS >66%), intermedia (pr-OS entre 51% y 66%) y baja (pr-OS ≤51%). De la población estudiada, el 58,5% (n=170) estaban en el grupo de pr-OS alta, el 23,5% (n=68) en pr-OS intermedia y el 17,9% (n=52) en pr-OS baja; también se encontró que la QMT adyuvante disminuye a la mitad el riesgo de recurrencia y muerte en la categoría de pr-OS baja, mientras que no era benéfica en el grupo de pr-OS alta o intermedia. Con el fin de establecer un mejor punto de corte para el beneficio de la terapia sistémica, los participantes del estudio se combinaron y se establecieron dos grupos pronósticos utilizando el Sarculator: pr-OS baja <60% (n=80) y pr-OS alta ≥60% (n=210), encontrando que había una reducción del riesgo de muerte con la QMT adyuvante en el grupo de pr-OS baja <60% (HR=0,50; IC_{95%}=0,30-0,90) y una reducción en el riesgo de recaída (HR=0,49; IC_{95%}=0,28-0,85); mientras que en el grupo de pr-OS alta no se detectó ningún beneficio. De esta manera, se lograron reconciliar los resultados discordantes entre los estudios con respecto a la terapia sistémica adyuvante (29). Adicionalmente, al momento de la redacción de este estudio, hay un artículo en fase de publicación que validó el uso de esta herramienta en nuestra institución (INC), la cual es ampliamente utilizada por el grupo multidisciplinario de manejo de sarcomas del INC, aplicándola a todos los pacientes con diagnóstico de sarcoma de extremidades y tronco que son llevados a junta multidisciplinaria.

Posteriormente, se realizó un análisis de la probabilidad de supervivencia e incidencia de metástasis a

distancia a 10 años, utilizando el Sarculator con la población del estudio anterior, segmentando a los pacientes en los tres grupos pronósticos (pr-OS baja, intermedia y alta) y confirmando una asociación entre el grupo pronóstico asignado y la OS a 10 años en el contexto neoadyuvante en pacientes con tumores de alto riesgo. Adicionalmente, se encontró una mayor tasa de respuestas parciales por criterios de Choi en la categoría pr-OS intermedia, y el conseguir una respuesta parcial en los grupos de pr-OS baja e intermedia se asoció con una mejor OS que los que tenían enfermedad estable o progresión de la enfermedad. Este análisis mejoró la clasificación pronóstica de pacientes que van a QMT perioperatoria, pero su principal limitante es que al no contar con un brazo comparador sin terapia sistémica, no es posible conocer cuál es el beneficio en SG de la QMT neoadyuvante a través de las diferentes categorías predictoras de riesgo (28). En el INC se encuentra en proceso la realización de un estudio de validación de esta herramienta para las pacientes que ingresan a la UF de Seno y Tejidos Blandos con esta patología.

Los estudios RTOG 9514 (30) y 0630 (20) son investigaciones clínicas no aleatorizadas que evaluaron la respuesta patológica completa (RPC) y los desenlaces oncológicos en pacientes con STB tratados con quimiorradiación o RT neoadyuvante, donde se encontró que una reducción en los volúmenes objetivos fue una práctica apropiada en la RT guiada por imágenes en el contexto neoadyuvante del tratamiento de los STB. Adicionalmente, los resultados de estos estudios sugirieron que los hallazgos histológicos confieren un factor pronóstico de los resultados que deben tenerse en cuenta para adaptarse a la terapia y a una mejor estratificación de los ensayos clínicos, además, la RPC se asoció con mejores resultados de supervivencia en pacientes con STB que recibieron terapia preoperatoria (31).

Con respecto a la pregunta sobre cuál es el mejor esquema de tratamiento de QMT en la neoadyuvancia, se realizó un estudio de fase III por el mismo grupo europeo (ISG STS 1001), que comparó en pacientes de alto riesgo la QMT “estándar” durante tres ciclos (epirrubicina de 120 mg/m² + ifosfamida de 9 g/m²) vs. la QMT dirigida según histología (trabectedina para liposarcoma mixoide, gemcitabina + dacarbacina para LMS, gemcitabina + docetaxel para sarcoma pleomórfico indiferenciado, altas dosis de ifosfamida para sarcoma sinovial e ifosfamida + etopósido para tumor maligno de la vaina neural), sin demostrar superioridad en SLE ni en SG con la administración de QMT dirigida por histologías y en el análisis interino a los 12 meses, por lo que se cerró el estudio por

futilidad (28). En el análisis final del estudio, con un seguimiento de 52 meses en un análisis de subgrupos no especificados, se documentó que al estratificar a los pacientes mediante el Sarculator, la población con alto riesgo (pr-OS <60%) tuvo un beneficio en SG con la QMT con MAI vs. la QMT por histología, mientras que en el grupo de bajo riesgo (pr-OS ≥60%) no hubo diferencias en SLE ni en SG (29). Adicionalmente, se realizó un análisis *post hoc*, donde se evidenció que en el subgrupo de alto riesgo (pr-OS bajo) la QMT neoadyuvante con MAI logró mejorar el riesgo basal (la SG predicha por el Sarculator), mientras que la QMT basada en histología no. Estos resultados apoyaron la validez del Sarculator en el contexto neoadyuvante y la eficacia de la QMT con MAI en el grupo de pacientes con alto riesgo (32).

Otros nomogramas como el PERSAC, desarrollado en Países Bajos, han evaluado el uso de QMT neoadyuvante en pacientes con STB en extremidades, con resultados también favorables que respaldan el uso de MAI vs. la observación en poblaciones de alto riesgo (33), sin embargo y al tener en cuenta la mayor cantidad de evidencia y validación del Sarculator, se prefiere este como herramienta para seleccionar a los pacientes de alto riesgo y que se benefician de recibir QMT.

A la fecha, si bien es ampliamente aceptado el uso del nomograma Sarculator, y así lo indican las GPC (1, 10), aún no existe consenso en la práctica clínica sobre el uso de QMT neoadyuvante o adyuvante en extremidades. En la reunión del grupo Europeo de Sarcomas (*Consensus Conference on the State of Science in Sarcoma* o CSSS) en el año 2022, que incluyó a 52 expertos que debatieron sobre temas controversiales (34), se concluyó con un 75% de votos a favor que la secuencia preferida de tratamiento en pacientes con sarcoma resecable de extremidades consiste en el manejo multimodal de QMT, seguida de RT neoadyuvante y cirugía, con el objetivo de preservación de función de la extremidad.

Respecto al uso de QMT concomitante, se realizó un análisis del estudio de tres vs. cinco ciclos de QMT, donde 152 de 303 pacientes recibieron RT concomitante con epirrubicina e ifosfamida neoadyuvante (dosis total de RT de 44 Gy a 50 Gy que recibieron de forma concurrente con el segundo y tercer ciclo de QMT) y se observó que las tasas de toxicidad hematológica fueron mayores cuando se adicionó la RT vs. solo QMT (leucopenia G4 en 66,4% vs. 56,3% de los casos, anemia G3-4 en 24,3% vs. 20,5% de los casos y trombocitopenia G3-4 en 31,6% vs. 15,9% de los casos), y fue mayor la toxicidad en mujeres (2,5 veces más que los hombres); adicionalmente, se observaron

complicaciones de la herida en el 17% de los pacientes con RT vs. el 10% que no tuvo RT. A pesar de esto, la intensidad de dosis de QMT fue mayor al 90% (93,9% para RT vs. 95,5% sin RT), por lo que consideramos que debe haber mayor evidencia acerca del uso de la quimiorradioterapia (QRT) concomitante para recomendarla y, en caso de utilizarse, tener presente que existe un mayor riesgo de toxicidad (35).

Un estudio en fase III evaluó el uso de hipertermia en sarcomas de extremidades, el EORTC-62961-ESHO 95 (36) incluyó a pacientes con sarcomas de alto riesgo de cualquier localización, donde 149 (43%) de ellos correspondió con sarcomas de extremidades. Su diseño comparó el uso de QMT con etopósido, ifosfamida y Adriamicina (EIA) vs. el mismo esquema de QMT + terapia hipertérmica regional, demostrando un beneficio de la hipertermia regional para todo el grupo tasa de respuesta ($p=0,002$), CL (HR=0,58; IC_{95%}=0,41-0,83) y a distancia (HR=0,7; IC_{95%}=0,54-0,92). En el seguimiento a 10 años se vio un beneficio en SG, con una mediana de 15,4 años con terapia hipertérmica vs. 6,2 años sin hipertermia (HR=0,73; IC_{95%}=0,54-0,98), donde el número necesario a tratar para alcanzar un beneficio en SG a 10 años fue de 10.

En el mismo estudio también realizaron un análisis *post hoc*, encontrando que, para el grupo de sarcomas de extremidades, la SG a 10 años fue de 68,3% vs. 59,2%, con una diferencia absoluta del 9,1% (HR=0,74; IC_{95%}=0,43-1,31). Como limitantes de dicho estudio se tuvo que el protocolo de QMT con etopósido no era convencional, dada su baja actividad en STB y su potencial evento leucemogénico, por lo que los autores sugirieron que se requerían estudios adicionales evaluando otros protocolos quimioterapéuticos asociados a hipertermia con antraciclinas e ifosfamida (36,37); adicionalmente, la pobre disponibilidad de este tratamiento y la incertidumbre que generó un solo estudio, hizo difícil encontrar una reproducibilidad de estos desenlaces.

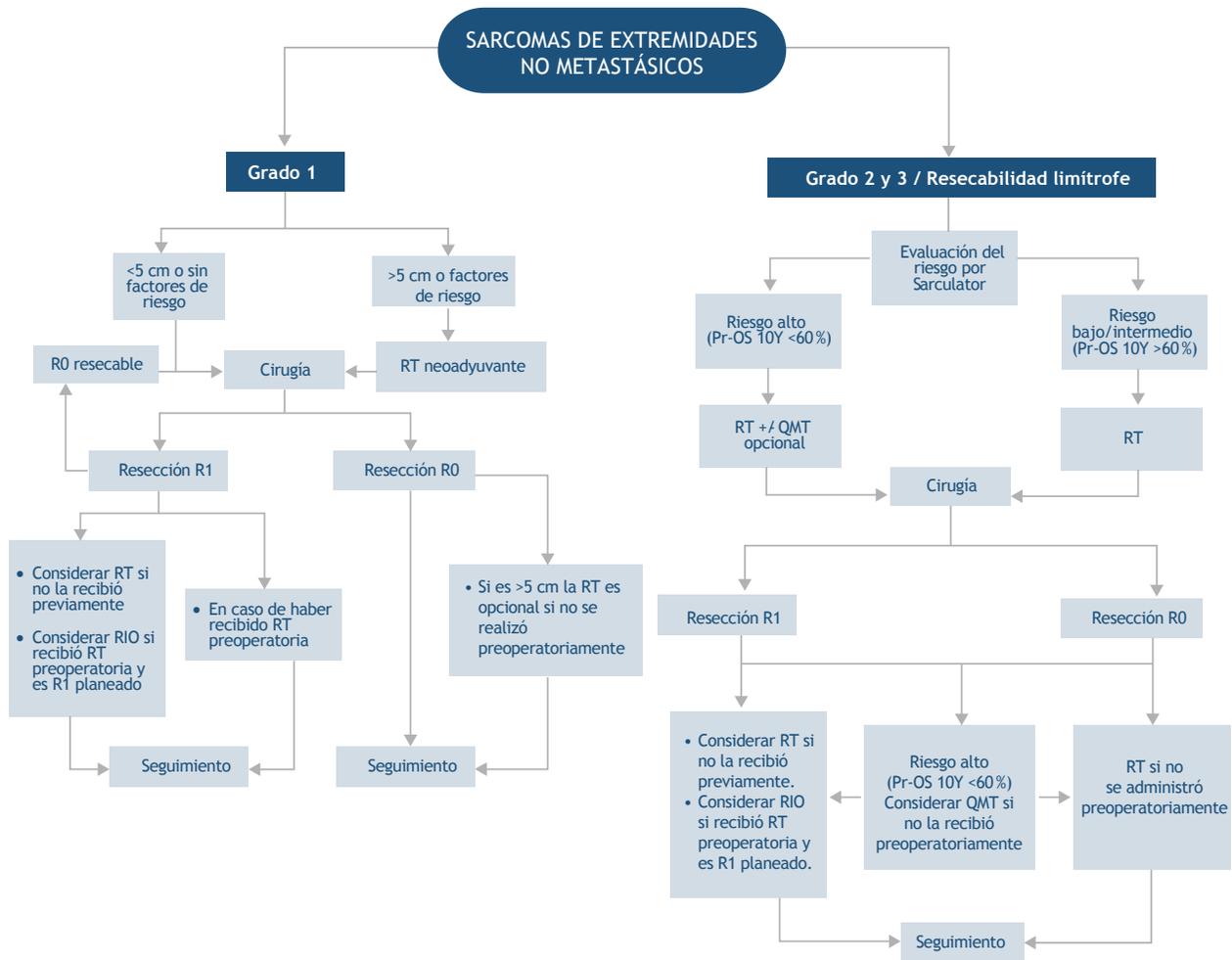
Abordaje terapéutico adoptado por la UF de Seno y Tejidos Blandos, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica del INC (figura 1)

- Los pacientes con STB de extremidades deben tener una biopsia con aguja Tru-cut (aguja gruesa), idealmente guiada por imágenes del componente sólido no necrótico con estudio completo de inmunohistoquímica, imágenes adecuadas del sitio de la lesión (RMN con gadolinio), imágenes

para descartar compromisos a distancia y completar la estadificación (tomografía de tórax para todas las histologías y TAC de abdomen y pelvis en la mayoría de sarcomas, especialmente en liposarcoma mixoide y LMS), antes de definir su abordaje terapéutico en la junta multidisciplinaria. Una imagen cerebral como parte de la estadificación se debe considerar para sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma de células claras y angiosarcoma.

- Los pacientes con tumores de grado 1 resecables deben ser llevados a resección completa en bloque como terapia inicial, donde se puede considerar la RT neoadyuvante en casos de sarcoma localizado con un tamaño de más de 5 cm o con alto riesgo quirúrgico (riesgo de daño vascular, riesgo de daño neuromotor, adherencia a planos profundos o necesidad de disminución del tamaño tumoral). Si se tiene resección R0 y hay un tamaño mayor a 5 cm, se recomienda considerar la RT adyuvante si no se administró antes y continuar seguimiento; en caso de resección R1, evaluar la posibilidad de realizar una resección R0 y, en caso de no ser posible, considerar RT si no la recibió previamente; por último, en caso de tener resección R1 planeada y de haber recibido RT neoadyuvante, considerar RT intraoperatoria.
- Los pacientes con tumores de grado 2, grado 3 o con resecabilidad limitrofe van a requerir manejo adicional a la cirugía, idealmente en el contexto preoperatorio, por lo que se debe evaluar el riesgo con herramientas como el Sarculator para definir el manejo, así:
 - Alto riesgo, definido como probabilidad de SG a 10 años de menos del 60%: considerar la QMT con MAI por tres ciclos, seguida de la RT neoadyuvante y posterior cirugía entre 4-8 semanas después de finalizada la RT neoadyuvante, previa valoración con imágenes de la respuesta clínica.
 - Riesgo bajo/intermedio, definido como probabilidad de SG a 10 años mayor o igual al 60%: ofrecer RT preoperatoria seguida de cirugía entre 4-8 semanas después de finalizada la RT neoadyuvante, previa valoración con imágenes de la respuesta clínica.
- En pacientes con tumores de grado 2 o 3 con resección R0-R1, considerar la QMT adyuvante con MAI de 3-4 ciclos en caso de no haberla recibido preoperatoriamente y ser de alto riesgo por Sarculator.

- En pacientes con tumores de grados 2 o 3 con resección R0, ofrecer RT adyuvante si no se administró preoperatoriamente y luego continuar seguimiento. En caso de resección R1, evaluar la posibilidad de realizar una resección R0 y, en caso de no ser posible, considerar RT si no la recibió previamente. En caso de tener resección R1 planeada y de haber recibido RT neoadyuvante, considerar RT intraoperatoria.
- Para los pacientes con una primera o segunda recaída locorregional, se debe tener en cuenta el tipo de cirugía previa (R0/R1 o R2), la histología, el grado de diferenciación, el estado funcional del paciente y sus comorbilidades. La conducta se definirá en junta multidisciplinaria entre RT “neoadyuvante”, en caso de no haberla recibido antes, o cirugía como terapia primaria.



OS: supervivencia global (siglas en inglés); QMT: quimioterapia; R0: resección con márgenes libres de tumor; R1: resección con márgenes microscópicos comprometidos por tumor; RIO: radioterapia intraoperatoria; RT: radioterapia

Figura 1. Flujograma del abordaje terapéutico adoptado por la UF de Seno y Tejidos Blandos, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica del INC, respecto a las indicaciones de RT y QMT neoadyuvante y adyuvante en sarcomas de tronco y extremidades

Limitaciones del estudio

- Al tratarse de una revisión no sistemática de la literatura, existe una alta probabilidad de sesgos, por lo que las recomendaciones dadas en este trabajo deben ser tratadas únicamente como una guía.
- El nivel de evidencia aportado por los estudios encontrados es bajo por tratarse principalmente de estudios retrospectivos y series de casos.
- La heterogeneidad de los estudios encontrados implica que el flujograma de abordaje terapéutico es únicamente una guía y que, por lo tanto, se debe individualizar cada caso en un grupo multidisciplinario.

Declaración de conflictos de interés

El grupo elaborador y los integrantes de la actualización de la evidencia declaran no presentar conflictos de interés.

Referencias

1. von Mehren M, Kane J, Agulnik M, Bui M, Carr-Ascher J, Choy E, *et al.* Soft tissue sarcoma, version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(7):815-33. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0035>
2. Casali P, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, *et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(supl. 4):IV51-67. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096>
3. Blay J, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, *et al.* Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2852-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx484>
4. Rosenberg S, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennam M, *et al.* The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196(3):305-15. <https://doi.org/10.1097/00000658-198209000-00009>
5. Cammelli S, Cortesi A, Buwenge M, Zamagni A, Ferioli M, Ghigi G, *et al.* The role of radiotherapy in adult soft tissues sarcoma of the extremities. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021;31(8):1583-96. <https://doi.org/10.1007/s00590-021-02990-6>
6. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2021. Bogotá; 2022. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2021>
7. Trimble E, Ungerteider R, Abrams J, Kaplan R, Feigal E, Smith M, *et al.* Neoadjuvant therapy in cancer treatment. *Cancer.* 1993;72(S11):3515-24. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931201\)72:11+%3C3515::AID-CNCR2820721619%3E3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931201)72:11+%3C3515::AID-CNCR2820721619%3E3.0.CO;2-A)
8. Dong P, Gewirtz D. Editorial: risks and benefits of adjuvants to cancer therapies. *Front Oncol.* 2022;12: 913626. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.913626>
9. National Cancer Institute. Recurrent cancer: when cancer comes back. Estados Unidos: NIH; 2020 [citado 2023 dic. 18]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/recurrent-cancer>
10. Gronchi A, Miah A, Dei Tos A, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, *et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
11. Salerno K, Alektiar K, Baldini E, Bedi M, Bishop A, Bradfield L, *et al.* Radiation therapy for treatment of soft tissue sarcoma in adults: Executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(5):339-51. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2021.04.005>
12. Yang J, Chang A, Baker A, Sindelar W, Danforth D, Topalian S, *et al.* Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.197>
13. Jebsen N, Trovik C, Bauer H, Rydholm A, Monge O, Sundby K, *et al.* Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian Sarcoma Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(4):1196-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.023>
14. Pisters P, Harrison L, Leung D, Woodruff J, Casper E, Brennan M. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):859-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.859>
15. Koshy M, Rich S, Mohiuddin M. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(1):203-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.051>
16. O'Sullivan B, Davis A, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, *et al.* Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9255):2235-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09292-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09292-9)
17. Haas R, DeLaney T, O'Sullivan B, Keus R, Le Pechoux C, Olmi P, *et al.* Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):572-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.062>
18. Koseta-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, Ługowska I, Dziewirski W, Falkowski S, *et al.* Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(12):1641-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.05.016>

19. White L, Wunder J, Bell R, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, *et al.* Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1439-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.036>
20. Wang D, Zhang Q, Eisenberg B, Kane J, Li X, Lucas D, *et al.* Significant reduction of late toxicities in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: results of radiation therapy oncology group RTOG-0630 trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):2231-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.5828>
21. Alektiar K, Leung D, Zelefsky M, Brennan M. Adjuvant radiation for stage II-B soft tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1643-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1643>
22. Sampath S, Schultheiss T, Hitchcock Y, Randall R, Shrieve D, Wong J. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):498-505. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.034>
23. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):1465-858. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001419>
24. Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein S, Petersen I, Haddock M, *et al.* RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in radiation therapy oncology group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):E525-E528. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.038>
25. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, *et al.* Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1238-47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1238>
26. Woll P, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra H, *et al.* Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1045-54. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70346-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70346-7)
27. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008;113(3):573-81. <https://doi.org/10.1002/cncr.23592>
28. Pasquali S, Colombo C, Pizzamiglio S, Verderio P, Callegaro D, Stacchiotti S, *et al.* High-risk soft tissue sarcomas treated with perioperative chemotherapy: Improving prognostic classification in a randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2018;93:28-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.071>
29. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, Litiere S, Marreaud S, Kasper B, *et al.* The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2019;109:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.009>
30. Kraybill W, Harris J, Spiro I, Ettinger D, DeLaney T, Blum R, *et al.* Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation therapy oncology group trial 9514. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):619-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.5577>
31. Wang D, Harris J, Kraybill W, Eisenberg B, Kirsch D, Ettinger D, *et al.* Pathologic complete response and clinical outcomes in patients with localized soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy or radiotherapy: the NRG/RTOG 9514 and 0630 Nonrandomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2023;9(5):646-55. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0042>
32. Pasquali S, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin-Broto J, Lopez-Pousa A, Grignani G, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: a Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-ST5 1001 randomized trial. *Cancer.* 2022;128(1):85-93. <https://doi.org/10.1002/cncr.33895>
33. Acem I, van Houdt W, Grünhagen D, van der Graaf W, Rueten-Budde A, Gelderblom H, *et al.* The role of perioperative chemotherapy in primary high-grade extremity soft tissue sarcoma: a risk-stratified analysis using PERSARC. *Eur J Cancer.* 2022;165:71-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.013>
34. Rothermundt C, Andreou D, Blay J-Y, Brodowicz T, Desar I, Dileo P, *et al.* Controversies in the management of patients with soft tissue sarcoma: recommendations of the Conference on State of Science in Sarcoma 2022. *Eur J Cancer.* 2023;180:158-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.008>
35. Palassini E, Ferrari S, Verderio P, De Paoli A, Martin J, Quagliuolo V, *et al.* Feasibility of preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian Sarcoma Group/ Grupo Español de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: three versus five cycles of full-dose epirubicin plus ifosfamide. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3628-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.9394>
36. Issels R, Lindner L, Verweij J, Wessalowski R, Reichardt P, Wust P, *et al.* Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):483-92. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4996>
37. Issels R, Lindner L, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B-C, *et al.* Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):561-70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70071-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70071-1)

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Intraoperative radiotherapy in soft tissue sarcomas of the extremities and retroperitoneum: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Sara Mendoza-Díaz¹, Juanita Martínez-Villacrés², Alfonso Márquez-Ustáriz³, Luis Meneses-Riascos¹, Eduardo Guerrero-Lizcano⁴, Alex Alvarez-Martinez⁴, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato⁵, Carlos Lehmann-Mosquera⁶, Mauricio García-Mora⁶, Iván Mariño-Lozano⁶, Holman Ballesteros-Gómez⁴, Javier Ángel-Aristizábal⁶, Carlos Alfonso Duarte-Torres⁶, Raúl Suárez-Rodríguez⁶, Luis Felipe Torres-Silva⁴, José Alejandro Esguerra-Cantillo⁴, Sandra Esperanza Díaz-Casas⁶

¹ Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía Oncológica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Grupo Área de Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁶ Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 13/12/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación:

Mendoza-Díaz S, Martínez-Villacrés J, Márquez-Ustáriz A, Meneses-Riascos L, Guerrero-Lizcano E, Alvarez-Martinez A, *et al.* Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):57-68. <https://doi.org/10.35509/01239015.974>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Sandra Esperanza Díaz-Casas
Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos,
Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.
C., Colombia.

Correo electrónico: sdiaz@cancer.gov.co

Abstract

Soft tissue sarcomas are low-incidence tumors, representing 1% of malignant tumors in adults (1). Surgery is the mainstay of treatment, with curative intent; nevertheless, due to the high risk of local recurrence, other multimodal treatment strategies have been used, both neoadjuvant and adjuvant. Intraoperative radiotherapy is an alternative that has been used in conjunction with neoadjuvant or adjuvant radiation therapy. Given that there are no controlled clinical trials that respond to the benefit of intraoperative radiotherapy in the management of patients with soft tissue sarcomas of the extremities and retroperitoneum, a literature review was conducted on the evidence of intraoperative radiotherapy in local control, overall survival, disease-free survival, and safety, in order to establish precise indications for intraoperative radiotherapy in patients with soft tissue sarcomas located in the extremities and retroperitoneum at the Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

Keywords: radiotherapy; surgical procedures, operative; electrons; radiation dosage; sarcoma; soft tissue neoplasms; general surgery.

Resumen

Los sarcomas de tejidos blandos son tumores de baja incidencia que representan el 1% de los tumores malignos en adultos (1). La cirugía es el pilar fundamental del tratamiento con intención curativa, pero debido al alto riesgo de recurrencia local, se han utilizado otras estrategias de tratamiento multimodal, tanto neoadyuvante como adyuvante, siendo la radioterapia intraoperatoria una alternativa que se ha usado en conjunto con radioterapia neoadyuvante o adyuvante. Debido a que no existen ensayos clínicos controlados que den respuesta al beneficio que otorga la radioterapia intraoperatoria en el manejo de pacientes con sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo, se realizó una revisión no sistemática de la literatura respecto al control local, la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la seguridad de la radioterapia intraoperatoria, como base para establecer indicaciones precisas sobre su aplicación en pacientes con sarcomas de tejidos blandos localizados en extremidades y retroperitoneo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Palabras clave: radioterapia; procedimientos quirúrgicos operativos; electrones; dosis de radiación; sarcoma; neoplasias de los tejidos blandos; cirugía general.

Introducción

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son un tipo de neoplasia de origen mesenquimal poco frecuente y representan el 1% de los tumores malignos en adultos (1). Según datos de la *American Cancer Society*, para el 2022 se esperaban 13190 casos nuevos en Estados Unidos, con una mortalidad estimada de 5130 por esta causa por cada 100000 habitantes (2). Según el registro de la base de datos de la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), desde julio del año 2020 y hasta julio del año 2022, se reportaron 125 casos nuevos de STB y, de estos, 62 se localizaron en extremidades y 63 en retroperitoneo (3).

Los STB abarcan más de 70 subtipos histopatológicos y la mayoría se localizan en extremidades (43%), seguidos por la localización retroperitoneal (19%), la intraabdominal (15%) y el tronco (10%) (4).

La cirugía es el pilar del tratamiento en los tumores de tejidos blandos y tiene como objetivo principal lograr márgenes oncológicos negativos para disminuir el riesgo de recaída local y, de esta forma, mejorar la supervivencia global (SG) (5). A diferencia de los sarcomas en extremidades, en el retroperitoneo no se pueden lograr márgenes amplios (>2 cm), por lo que la tendencia actual es intentar tener el mayor porcentaje de márgenes negativos, lo que generalmente implica realizar resecciones multiviscerales (6).

La radioterapia (RT) es una alternativa de tratamiento multimodal utilizada para mejorar el control local en pacientes con STB y, en la actualidad, esta se puede administrar en el contexto neoadyuvante o adyuvante. Históricamente, los pacientes con STB retroperitoneales tratados con RT neoadyuvante, en comparación con la RT adyuvante, demostraron una disminución en la recaída local en el grupo neoadyuvante del 16% frente al 47% en el escenario adyuvante y sin beneficio en la SG (7-8). En pacientes con STB en extremidades y tratados con RT neoadyuvante o adyuvante, no se evidenciaron diferencias en la recaída local (53% vs. 47% respectivamente) ni en la SG, pero sí se reporta una mayor tasa de complicaciones a nivel de la herida quirúrgica en los pacientes sometidos a RT neoadyuvante (35% vs. 17%) (8). En las dos localizaciones, tanto retroperitoneo como extremidades, la radioterapia intraoperatoria (RIO) se ha descrito como una alternativa al tratamiento que permite brindar un refuerzo para completar las dosis terapéuticas, siempre combinada con RT externa neoadyuvante o adyuvante, en pacientes de alto riesgo para recaída local (9).

El INC cuenta con el único acelerador lineal de electrones móvil que permite la administración de la RIO en el país. Por esta razón, y al tener en cuenta las consideraciones clínicas anteriormente expuestas (como completar las dosis terapéuticas), el Grupo Área de Oncología Radioterápica, la Unidad de Oncología Clínica y la UF de Seno y Tejidos Blandos tomaron la decisión de evaluar la evidencia disponible para definir los criterios de selección para aplicar esta técnica en las pacientes con STB en extremidades y retroperitoneo en el INC.

Objetivos

1. Revisar la evidencia actual disponible sobre el uso de RIO con emisión de electrones en el manejo de pacientes con STB en extremidades y retroperitoneo.
2. Comparar la seguridad en términos de toxicidad de la RIO frente al tratamiento radioterápico estándar.
3. Establecer un flujograma de tratamiento para la selección de los pacientes con STB en extremidades y retroperitoneo que sean candidatos a tratamiento con RIO.

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, oncología radioterápica, oncología clínica y especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como epidemiólogos clínicos, quienes realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la calificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Para la búsqueda de evidencia se utilizaron como fuentes de información las bases de datos bibliográficas: Pubmed/Medline y Embase, a la vez que se emplearon términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree y de texto libre, los cuales se articularon utilizando etiquetas de campo, operadores de proximidad y booleanos. Los términos de la búsqueda fueron: *radiotherapy, radiation therapy, radiation, electrons, soft tissue, sarcoma, radiotherapy dosage, intraoperative care* e *IORT*.

Los filtros aplicados para la consulta fueron: literatura publicada y disponible desde enero del año 1980 hasta enero del año 2023, en idiomas español o inglés. Se obtuvieron un total de 74 artículos.

Selección y síntesis de la evidencia

Para la selección de la evidencia se aplicó un nuevo filtro por tipo de artículo, siendo de interés los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados de fase II (dado que para el tema

no existen publicaciones de artículos fase III), las guías de práctica clínica y los consensos; con lo anterior, el número de documentos se redujo a 41 artículos, 2 guías de práctica clínica de la *ESTRO-ACROP (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology / Advisory Committee for Radiation Oncology Practice)* y la *ASTRO (American Society for Radiation Oncology)* y 1 consenso de la *ABS (American Brachytherapy Society)* para la realización de RIO.

Cinco autores (Mendoza-Díaz, Martínez-Villacrés, Márquez-Ustáriz, Meneses-Riascos, Díaz-Casas) revisaron de forma independiente los 41 artículos que contenían los ejes temáticos de la revisión, de los cuales 13 eran sobre STB en extremidades (11 retrospectivos y 2 prospectivos) y 28 sobre STB en retroperitoneo (22 retrospectivos, 5 prospectivos y 1 análisis *SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results)*), así como las 2 guías de práctica clínica y el consenso.

La extracción de los datos se realizó bajo la supervisión de uno de los docentes del servicio (Díaz-Casas), quien indicó a dos autores (Mendoza-Díaz y Meneses-Riascos) cómo consolidar la información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, los resultados y el análisis de los subgrupos, así como las recomendaciones de las GPC.

En la síntesis de la evidencia únicamente participaron los dos autores referidos en esta sección.

Análisis, discusión y establecimiento de flujogramas para el abordaje terapéutico

Posterior a la síntesis de la evidencia, los especialistas en entrenamiento (Mendoza-Díaz y Meneses-Riascos) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto con los tres grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos, Oncología Radioterápica y Oncología Clínica). En esta sesión estuvieron presentes especialistas de los tres campos, así como otros especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional del tratamiento de sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo con radioterapia intraoperatoria y, como resultado de la discusión abierta basada en la evidencia disponible para el tratamiento multidisciplinario de esta patología, se establecieron las indicaciones en un flujograma para el uso de RIO en pacientes con sarcomas de tejidos blandos en el INC.

Síntesis de la evidencia

Generalidades de la RIO

La RIO es una técnica de tratamiento que consiste en la aplicación precisa de una fracción única de altas dosis de radiación ionizante en el acto quirúrgico, con una exposición mínima de los tejidos circundantes sanos, los cuales se desplazan y protegen durante el procedimiento. El volumen objetivo, generalmente, incluye el lecho tumoral después de la resección completa o de la enfermedad restante si no se logró una resección completa y, de forma usual, la RIO se utiliza como un refuerzo de RT externa, ya que la RIO permite que las estructuras radiosensibles o los órganos en riesgo pueden evitar, efectivamente, la exposición a estas cargas al excluirlos quirúrgicamente del campo de radiación.

Además, el riesgo de una recaída local se minimiza, porque la definición del volumen de destino se realiza bajo control visual directo, ya que los márgenes de seguridad se pueden mantener al mínimo y se acorta el tiempo total de tratamiento (10).

Modalidades de la RIO

Se han descrito diferentes mecanismos para la administración de la RIO: con haces de electrones, rayos X y braquiterapia de alta tasa de dosis, sin embargo, en esta revisión nos centraremos en RIO con electrones (RIOe).

La RIOe se puede aplicar mediante LINAC (acelerador lineal, según sus siglas en inglés) convencionales montados en salas de cirugía especializadas o mediante pequeños LINAC móviles, utilizados específicamente para RIO. La mayoría de los LINAC son capaces de entregar entre 4 MeV y 12 MeV de electrones (algunos van de 15 MeV a 20 MeV), los cuales cubren profundidades de tejido de hasta 4 cm. La RIO con acelerador lineal móvil puede ser llevada a cabo con diferentes equipos, uno de ellos denominado Mobetron (disponible en el INC) es un acelerador lineal portátil, el cual genera rayos de electrones de diferentes energías (4 MeV, 6 MeV, 9 MeV o 12 MeV, lo cual permite una profundidad de tratamiento entre 1 cm y 4 cm) (10-11).

El Mobetron puede ser configurado utilizando uno de los 45 aplicadores de diferentes formas,

tamaños, ángulos de bisel y diámetros, donde los aplicadores están hechos de acero o plástico para restringir el campo de radiación lateralmente, sin embargo, estos aplicadores son rígidos, por lo que son difíciles de usar en sitios de difícil acceso (pelvis y cavidades estrechas) y pueden tratar un diámetro máximo de 15 cm, por lo tanto, volúmenes más grandes requieren de campos de tratamiento múltiples (10).

Después de la resección quirúrgica del tumor, el oncólogo radioterápico y el cirujano de tejidos blandos definen el volumen objetivo, donde los tejidos radiosensibles no involucrados pueden ser desplazados o cubiertos por blindaje de plomo. Posteriormente, se elige un aplicador de tamaño apropiado, se coloca manualmente y se fija a la mesa de cirugía. Antes de la radiación, el eje del aplicador debe alinearse correctamente con el eje del LINAC en una distancia definida, esto se puede lograr ya sea mediante un enlace directo entre el aplicador y el LINAC (acoplamiento rígido) o utilizando un sistema de guía de rayo láser sin contacto directo entre el aplicador y el LINAC (*air-docking*) (12).

Los aceleradores RIO móviles tienen movilidad limitada, lo que requiere que el paciente y la mesa de operaciones se mueva en dirección al acelerador y, en ocasiones, requieren cambios en la posición del paciente.

Una vez el Mobetron se encuentra adecuadamente posicionado y en compañía del físico médico, se revisan las curvas de dosimetría para asegurar que la dosis, la energía y la profundidad son las adecuadas para el caso individual del paciente y se procede a hacer la entrega del tratamiento, posterior a lo cual se retiran los aplicadores y las protecciones y continúa el acto quirúrgico con el cierre por planos por parte del cirujano (10-12).

La dosis y la energía de RIO dependen de la cantidad de enfermedad residual después de la resección y del volumen tratado. Para los pacientes con tumores completamente resecaos y márgenes negativos, generalmente se formula una dosis de RIO de 10 Gy; para un lecho tumoral resecao con márgenes microscópicos positivos la dosis es de 12,5 Gy a 15 Gy, y para la enfermedad residual macroscópica, la dosis es entre 15 Gy y 20 Gy, según la extensión del tumor residual y el volumen tratado. Por otra parte, la energía electrónica se selecciona de acuerdo con la profundidad de penetración deseada y varían típicamente entre 9 MeV y 15 MeV (13).

Cuando se decide utilizar un *boost* o un refuerzo del tratamiento convencional con radiación externa, hay dos posibilidades, una es irradiación con transporte del paciente y otra es sin transporte del paciente, la diferencia está entre un acelerador fijo y uno portátil en el quirófano y, dependiendo de la técnica y la fuente de energía, se puede entregar el tratamiento de radiación con fotones o electrones. El dispositivo mayormente empleado es Intrabeam® (aprobado por la FDA en el año 1999) y Liac®, Mobetron®, Novac-7® o Elekta SL (14).

Resumen sobre STB en extremidades

En el contexto de los STB en extremidades, el papel de la radioterapia de haz externo (*EBRT*, según sus siglas en inglés) para prevenir la recurrencia local se ha definido en un rango de ensayos clínicos y estudios prospectivos, donde la evidencia de la RIO en pacientes con STB en extremidades no ha sido contundente, al no existir ensayos clínicos controlados que den respuesta al beneficio que otorga la RIO en el manejo de estos pacientes. Van Kampen *et al.* (15), en el 2001, presentaron un análisis retrospectivo descriptivo de un solo centro con 53 pacientes con STB en extremidades tratados con RIO (dosis mediana de 15 Gy) y terapia fraccionada posoperatoria (dosis mediana 46 Gy), donde la mediana de seguimiento fue de 41,5 meses (rango 18-94), la tasa de SG a cinco años fue del 84% y la tasa de control local a cinco años fue del 90%, evidenciando que la RIO proporcionó un excelente control local en estos pacientes.

En el 2014, Calvo *et al.* (16) realizaron un análisis retrospectivo multicéntrico en tres centros en España con programa de RIO con haz de electrones en pacientes con STB en extremidades. Se analizaron 159 pacientes, manejados con cirugía conservadora de extremidad con intención curativa, radioterapia de haz externo (dosis media de 45 Gy) y RIO (dosis media de 12,5 Gy), con un seguimiento de 53 meses

y donde el control local a cinco años fue del 82%. El control local en el campo de la RIO, la SLE y la SG a cinco años fueron de 86%, 62% y 72%, respectivamente; mientras que, en el análisis multivariado, una dosis más alta de RIO ($\geq 12,5$ Gy; HR=0,32, $p=0,02$) mantuvo una asociación significativa con el control local.

Con base en la literatura disponible, la combinación de la cirugía preservadora de extremidades, la RIO y la RT externa dan como resultado tasas de control local a cinco años del 82-97%. En el estudio retrospectivo descriptivo de Tinkle *et al.* (17), los investigadores encontraron un 58% de casos recurrentes, donde aquellos resultados parecieron al menos iguales a las principales series sin RIO, e informaron de tasas de control local a cinco años de 83-89%, considerando las proporciones mayores de pacientes con factores pronósticos desfavorables en la serie de RIO.

Aparte de los resultados oncológicos directos, los esquemas con RIO resultaron en tasas altas de conservación de la extremidad (81-100%), con buen resultado funcional (59-100%). Esto podría ser atribuido al menor volumen de dosis altas en comparación con un *boost* de RT externa, ya que el tamaño del campo se asoció claramente con una mayor toxicidad tardía en un ensayo aleatorio que utilizó *EBRT* sola (18).

En 2018, Roeder *et al.* (19) realizaron un análisis conjunto europeo que evaluó la cirugía preservadora de extremidad seguida de RIO y posteriormente *EBRT*, donde el 80% de estos pacientes tenían una enfermedad primaria, el 91% lesiones de alto grado y el 31% una histología de tipo, mayormente, liposarcoma, con resultados de resecciones R0 y R1 en el 71% y el 29% de los casos, respectivamente, con una importante tasa de control local a los cinco años del 86%; por lo que la enfermedad primaria se concluyó como el factor pronóstico más importante al margen de resección quirúrgica (19).

Tabla 1. Resumen de la evidencia RIO en STB en extremidades

Estudio	Participantes	Técnica y dosis	Seguimiento	Desenlaces
Van Kampen <i>et al.</i> (2001) (15)	63 pacientes: 48 primarios y 15 recurrentes	- RIO (dosis mediana de 15 Gy) - Terapia fraccionada posoperatoria (dosis mediana de 46 Gy)	Mediana de 41,5 meses (intervalo de 18-94 meses)	- Control local del 90% - SG del 84% a los cinco años
Calvo <i>et al.</i> (2014) (16)	159 pacientes, todos primarios	- EBRT (dosis media de 45 Gy) - RIO (dosis media de 12,5 Gy)	Mediana de 53 meses (intervalo de 4-316 meses)	- Control local del 82% - SLE del 62% - SG del 72% a los cinco años Dosis >12,5 Gy con un mejor control local en el campo de la RIO: 86%
Tinkle <i>et al.</i> (2015) (17)	26 pacientes, todos recurrentes	-15 pacientes EBRT, previo a la recurrencia (dosis media de 63 Gy) -11 pacientes recibieron EBRT + RIO (dosis media de 52 Gy)	Mediana de 34,9 meses (intervalo de 4-139 meses)	- Control local del 58% - Preservación de la extremidad: 81% - SLE del 35% - SG del 50% a los cinco años

EBRT: radioterapia de haz externo; RIO: radioterapia intraoperatoria; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Resumen de la evidencia de STB en retroperitoneo

En sarcomas de localización retroperitoneal, a diferencia de los sarcomas en extremidades, con frecuencia no se logran márgenes amplios y la recaída local se presenta hasta en el 50% de los pacientes, inclusive después de una resección macroscópica, lo cual constituye una justificación para la adición de RT como parte del tratamiento. La evidencia del uso de RIO proviene en su mayoría de series retrospectivas que evidencian un beneficio en el control local, sin beneficio en la supervivencia (20).

Debido a que la RT adyuvante está limitada por la tolerancia de los órganos a riesgo y que generalmente se necesitan dosis altas debido a los márgenes que con frecuencia son cercanos o positivos, se prefiere la administración de RT neoadyuvante, la cual ofrece varios beneficios que incluyen: la definición de un volumen objetivo más preciso; dosis reducidas a los órganos adyacentes a riesgo (debido a su desplazamiento por el tumor); desvitalización de las células tumorales antes de la cirugía, fibrosis y engrosamiento de la

pseudocápsula, y una posible reducción del tamaño tumoral, así como evitar retrasos en el tratamiento con RT por complicaciones posoperatorias. Todos estos beneficios se verían favorecidos con la administración de un refuerzo con RIO, sobre todo si hay márgenes cercanos o positivos en la patología quirúrgica (21-22).

Las recomendaciones planteadas por las guías internacionales como ASTRO y ESTRO-ACROP para el uso de RIO en sarcomas de retroperitoneo, así como el consenso de la Sociedad Americana de Braquiterapia para la administración de RIO, se basaron principalmente en series retrospectivas descriptivas de un solo centro que generalmente tenía un número reducido de pacientes (23), sin embargo, mostraron resultados de altas tasas de control local con toxicidad de leve a moderada.

Uno de los primeros estudios realizados en este tema fue el ensayo clínico aleatorizado realizado en el *National Cancer Institute* por Sindelar *et al.* (24) y publicado en el año 1993, el cual comparó la combinación de RIO (20 Gy) con RT externa posoperatoria (35-40 Gy) versus RT externa adyuvante (50-55 Gy); este estudio incluyó a

35 pacientes con un seguimiento de ocho años, observando un control local del 60% vs. un 20% a favor de la RIO, con una toxicidad gastrointestinal tardía significativamente menor (13% frente a 60%), pero con una tasa de neuropatía mayor (60% frente a 5%) en el brazo de la RIO.

Según la bibliografía disponible a la fecha, incluidos los datos de estudios prospectivos de fase II, la combinación de RIO y RT neoadyuvante ha descrito tasas de control local a cinco años del 51% al 89% (25).

En el año 2006, Krempien *et al.* (26), en un estudio retrospectivo descriptivo de un solo centro que incluyó a 67 pacientes que habían sido tratados con RIO con o sin RT adyuvante, mostró tasas de toxicidad gastrointestinal crónica (10%), neuropatía (8%) y estenosis ureteral (3%), donde la mayoría de los pacientes sometidos a resección incompleta (51%) observaron una tasa de control central a cinco años (RIO dentro del campo) del 72%, sin embargo, con respecto al control local (definido como rebrote o progresión dentro de la cavidad abdominal), la tasa de cinco años se redujo a solo el 40%, lo que indicó que muchas fallas locales no ocurrieron en la región de alto riesgo cubierta por la RIO, sino en la región adyacente de bajo riesgo (21). Por lo tanto, la combinación de RIO y RT adyuvante pareció ser eficaz para esterilizar la región de alto riesgo en la mayoría de los pacientes, pero la RT adyuvante por sí sola no fue capaz de controlar la enfermedad residual en las regiones adyacentes de bajo riesgo, probablemente debido a las limitaciones conocidas en la cobertura de la dosis y el volumen objetivo. Esto planteó la alternativa de si la radiación preoperatoria con o sin RIO podría ser más beneficiosa (26).

En el año 2002, Petersen *et al.* (27) realizaron un estudio retrospectivo descriptivo de un solo centro con 87 pacientes tratados con RT neoadyuvante (45-50 Gy), seguida de cirugía y RIO (mediana de 15 Gy), donde la mitad de los pacientes incluidos tenían tumores recurrentes, los cuales (la mayoría) eran tumores mayores de 10 cm y de alto grado (62%); también, el 64% de los pacientes tuvo

resecciones microscópicas y el 17% enfermedad residual macroscópica. Como resultados del estudio, los investigadores observaron una tasa de control local a cinco años del 59% y una tasa de SG a cinco años del 48%. Un punto interesante fue que el margen de resección tuvo un fuerte impacto en el control local y la supervivencia global, además, se encontró toxicidad gastrointestinal grave del 18% y neuropatía grave en el 10% de los pacientes.

En el año 2001, Gieschen *et al.* (28) realizaron un estudio retrospectivo de un solo centro con 29 pacientes tratados con RT neoadyuvante (mediana de 45 Gy), seguida de resección completa macroscópica y RIO de 10-20 Gy o sin ninguna terapia adicional. Al finalizar el proceso de estudio, observaron una tasa de control local a los cinco años del 83% con RIO en comparación al 61% en pacientes sin RIO. Además, describieron una tasa de SG a los cinco años significativamente diferente del 74% frente al 30% que favorecía a los pacientes con tratamiento adicional con RIO (28).

En la experiencia del INC con la administración de la RIO en pacientes con STB en el retroperitoneo, en una cohorte de pacientes manejada entre los años 2009 y 2018, que se encuentra en proceso de publicación, se incluyó a pacientes con sarcomas retroperitoneales con grandes volúmenes tumorales, en su mayoría recurrentes, con manejo primario en instituciones no oncológicas y que requirieron de resecciones multiviscerales (82,5%) para obtener márgenes negativos. Con una mediana de seguimiento de 56,77 meses, el 47,8% de los pacientes de la cohorte presentaron una progresión de la enfermedad, en su mayoría a nivel local (86,9%), y todos los pacientes que presentaron recaída local en esta cohorte eran tumores recurrentes con tratamiento quirúrgico inicial en otra institución, encontrando un comportamiento diferencial con el control local de los pacientes con sarcomas primarios atendidos en nuestra institución, los cuales no presentaron recaídas locales. La SG en los pacientes con STB retroperitoneales a cinco años fue del 70,1%.

Tabla 2. Resumen de la evidencia de RIO en STB retroperitoneal

Estudio	Diseño	Participantes	Técnica y dosis	Seguimiento	Desenlaces
Sindelar <i>et al.</i> (1993) (24)	Fase II, retrospectivo y descriptivo	35 pacientes: 15 (RIO + EBRT) y 20 (EBRT)	RIO de 20 Gy + EBRT posoperatoria a dosis baja de 35-40 Gy vs. EBRT adyuvante de 50-55 Gy.	Mediana de ocho años	<ul style="list-style-type: none"> Control local del 60% vs. un 20% a favor del grupo de RIO. Toxicidad gastrointestinal (enteritis) a favor del grupo de RIO de 13% vs. 50%.
Krempien <i>et al.</i> (2006) (26)	Fase II, retrospectivo y descriptivo	67 pacientes: 26 primarios y 41 recurrentes	Todos: RIO (dosis media de 15 Gy). 45 pacientes con RT adyuvante adicional a EBRT.	Mediana de 30 meses	<ul style="list-style-type: none"> Control local del 40%. SG del 64%. SLE del 28% a cinco años. Control local dentro del campo de la RIO al 72% a cinco años. SG dentro del campo de cirugía R0 + RIO + EBRT al 80% y control local del 100% a 5 y 10 años. Complicaciones de grado >2 en el 21% de los casos.
Petersen <i>et al.</i> (2002) (27)	Fase II, retrospectivo y descriptivo	87 pacientes: 43 primarios y 44 recurrentes	Todos recibieron RIO (dosis media de 15 Gy). <ul style="list-style-type: none"> 43 pacientes con tumores primarios recibieron dosis media de EBRT de 48,6 Gy. 34/44 recurrentes recibieron dosis media de EBRT de 45 Gy. 	Mediana de 3,5 años	<ul style="list-style-type: none"> Control local del 59%. SLE del 29%. SG del 48% a cinco años. Control local a cinco años: 100% de resección R0, 60% en R1 y 41% en R2. Toxicidad gastrointestinal del 18% en todos los casos.
Gieschen <i>et al.</i> (2001) (28)	Fase II, retrospectivo y descriptivo	37 pacientes: 29 primarios y 8 recurrentes	Todos recibieron EBRT preoperatoria (dosis media de 45 Gy) 20 pacientes fueron tratados con RIO (dosis entre 10 Gy y 20 Gy) Comparado con 17 pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria pero no RIO	Mediana de 38 meses	<ul style="list-style-type: none"> Control local del 59% SLE del 38% SG del 50% a cinco años <p>A cinco años, SG del 74% y control local del 83% en pacientes que recibieron RIO vs. SG del 30% y control local del 61% en los que no recibieron RIO.</p>

EBRT: radioterapia de haz externo; RIO: radioterapia intraoperatoria; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Complicaciones de la RIO

Se distinguen complicaciones a corto plazo (<6 meses) y tardías (>6 meses). Existen múltiples escalas que establecen las definiciones de las complicaciones y los distintos grados. Las más utilizadas en la literatura en STB en extremidad son la de la RTOG (CTCAE, que según sus siglas en inglés son: *Radiation Therapy Oncology Group* y *European Organization for Research and Treatment of Cancer*), desarrollada por la *National Institutes of Health National Cancer Institute* (29) y la *Lent-Soma* de la *NHS Foundation* (30).

Complicaciones de la RIO en STB en las extremidades

La RIO del STB en las extremidades suele tolerarse bien. Las tasas de complicaciones de heridas no parecen aumentar en comparación con la cirugía y la radioterapia externa sola. La neuropatía, como efecto adverso al tratamiento, dependerá de la dosis y su limitancia, principalmente, de la dosis única aplicada durante la RIO, en lugar de la dosis total biológicamente equivalente de la combinación de tratamiento. Con base en los datos de tumores retroperitoneales y gastrointestinales, el riesgo de neuropatía grave parece aumentar considerablemente si la dosis es >12,5 Gy; por otra parte, la necrosis ósea y las fracturas se reportan entre el 3% y el 7% en las principales series de RIO. Estos resultados están en el rango de las tasas informadas (1-9%) con RT externa sola, aunque la exposición quirúrgica de nervios o huesos puede aumentar el riesgo de daño inducido por la radiación. Por último, la fibrosis muscular, que puede ser desencadenada por RIO o por el componente de RT externa, está asociada con el volumen irradiado, aunque se distingue claramente de la fibrosis y la formación de cicatrices causada por la dificultad quirúrgica (15, 30-31).

Las complicaciones posquirúrgicas agudas en la extremidad son: infección de la herida superficial y profunda, hematoma, dehiscencia de herida quirúrgica; y las complicaciones crónicas son: linfedema, parestesias, anestesia, pérdida de fuerza y sensibilidad, fibrosis y rigidez de la articulación, neumonía, tromboembolismo pulmonar, atelectasia pulmonar y eventos cardiovasculares (8, 15, 30-31).

Complicaciones de la RIO en el retroperitoneo

La RIO de sarcomas retroperitoneales suele ser bien tolerada y dado que los tratamientos de RIO en el espacio retroperitoneal se dirigen principalmente al lecho tumoral profundo, su administración en general no suele comprometer la cicatrización de heridas. De manera similar, las toxicidades gastrointestinales no aumentan con el uso de RIO, ya que las estructuras gastrointestinales como el estómago, el intestino delgado o el intestino grueso generalmente se mueven fuera del área donde es aplicada la RIO.

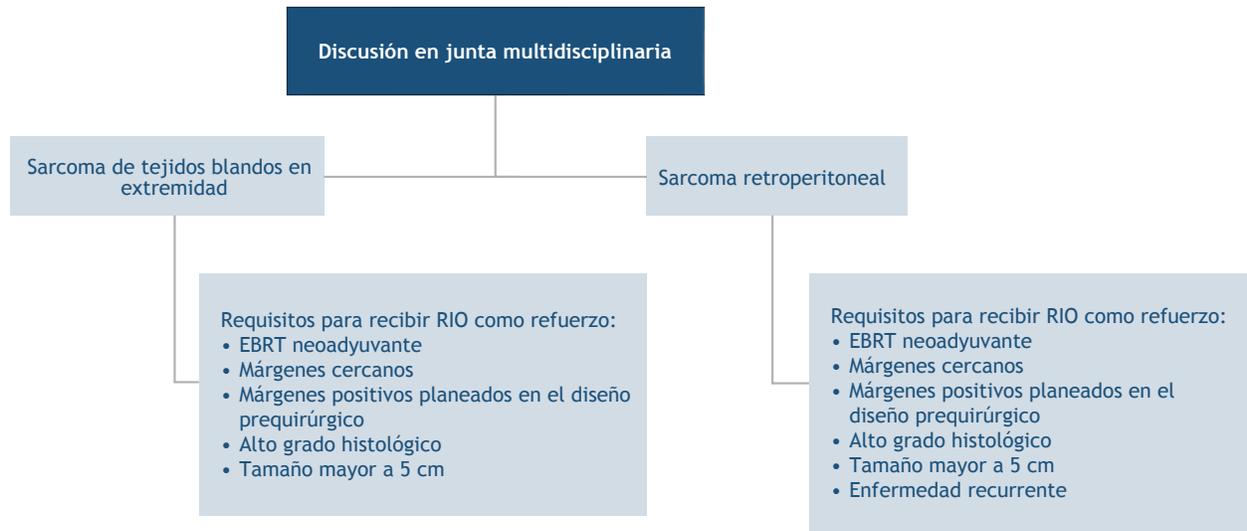
Las principales series de RIO han reportado efectos secundarios gastrointestinales crónicos graves (principalmente enteritis crónica) entre un 11% y un 13%, usando RIO en comparación con una tasa significativamente mayor al 50% con RT adyuvante (32). A diferencia de los efectos secundarios gastrointestinales, la estenosis ureteral se ha descrito con frecuencia (hasta en el 41% de los casos) en asociación con la RIO en el espacio retroperitoneal, con riesgo dependiente de la dosis, por lo cual se considera que los uréteres del espacio retroperitoneal deben excluirse del campo de radiación (33). La neuropatía se ha identificado como una toxicidad probablemente limitante de la dosis también en el espacio retroperitoneal y, de manera similar al STB en las extremidades, el riesgo de neuropatía grave parece aumentar considerablemente con dosis de RIO, por lo cual los nervios principales deben excluirse del área a irradiar, siempre que sea posible o la dosis debe limitarse (34-36).

Conducta adoptada por la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, la Unidad de Oncología Clínica y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del INC

- Todos los pacientes con STB de localización en extremidades y retroperitoneo deben ser discutidos en junta multidisciplinaria.
- Los pacientes con STB en extremidades, que se beneficien de tratamiento con RT neoadyuvante, deberán recibir un refuerzo con RIO si presentan tumores con alto grado histológico, tamaños tumorales mayores de 5 cm y se define una resección marginal con bordes positivos planeados.

- Los pacientes con STB de retroperitoneo deberán recibir RIO si presentan una enfermedad recurrente, tamaño tumoral mayor a 5 cm, alto grado histológico o márgenes cercanos o positivos planeados prequirúrgicamente.
- Las dosis y el campo para la administración de RIO de extremidades es de 10-15 Gy con margen de lecho quirúrgico de 2 cm.
- Las dosis y el campo para la administración de RIO de retroperitoneo es de 7,5-20 Gy con margen de lecho quirúrgico de 2 cm.
- No se recomienda utilizar dosis mayores a 20 Gy dado el riesgo de toxicidad aguda y crónica mayor a grado 3.

En la [figura 1](#) se muestra el flujograma donde se describen los criterios de selección de los pacientes candidatos al tratamiento con RIO y el enfoque terapéutico según el escenario clínico-patológico específico.



EBRT: radioterapia de haz externo (según sus siglas en inglés); RIO: radioterapia intraoperatoria

Figura 1. Algoritmo para la administración de RIO en STB en extremidades y retroperitoneo en el INC

Limitaciones

Este trabajo es una revisión no sistémica de la literatura, ya que la evidencia es de poca calidad por el bajo número de pacientes y por el carácter retrospectivo de los estudios. Además, no existen ensayos clínicos controlados que den respuesta al beneficio que otorga la RIO en el manejo de los pacientes con sarcomas en extremidades y retroperitoneo, sumado a las limitaciones tecnológicas por la poca disponibilidad de equipos de RIO, no solo en Colombia, sino en el mundo, lo que ha limitado que los estudios sobre este tema no sean aplicados ampliamente en la práctica clínica.

Referencias

1. Hui J. Epidemiology and etiology of sarcomas. *Surg Clin North Am.* 2016;96(5):901-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.005>
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2022. Atlanta: American Cancer Society; 2022 [citado 2023 may. 3]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>
3. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2015. Bogotá; 2015. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/Anuario%20INC
4. Porpiglia A, Reddy S, Farma J. Retroperitoneal sarcomas. *Surg Clin North Am.* 2016;96(5):993-1001. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.009>
5. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay J, *et al.* Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):31-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.18.0802>

6. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, *et al.* Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):24-30. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.17.8871>
7. Rosenberg S, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennam M, *et al.* The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196(3):305-15. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-198209000-00009>
8. O'Sullivan B, Davis A, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, *et al.* Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9325):2235-41. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09292-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09292-9)
9. Crago A, Lee A. Multimodality management of soft tissue tumors in the extremity. *Surg Clin North Am.* 2016;96(5):977-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.001>
10. Halperin E, Wazer M, Perez C, Brady L. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Editorial Wolters Kluwer; 2018.
11. Esposito E, Anninga B, Harris S, Capasso I, D'Aiuto M, Rinaldo M, *et al.* Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102(6):599-610. <https://doi.org/10.1002/bjs.9781>
12. Keshtgar M, Pigott K, Wenz F, editores. Targeted intraoperative radiotherapy in oncology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
13. Gunderson L, Willett C, Calvo F, Harrison L, editores. Intraoperative irradiation: techniques and results. Totowa, Nueva Jersey: Humana Press; 2011.
14. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Report 50 prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU. [citado 2023 abr. 13]. Disponible en: <https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50/>
15. van Kampen M, Eble M, Lehnert T, Bernd L, Jensen K, Hensley F, *et al.* Correlation of intraoperatively irradiated volume and fibrosis in patients with soft-tissue sarcoma of the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):94-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01620-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01620-0)
16. Calvo F, Sole C, Polo A, Cambeiro M, Montero A, Alvarez A, *et al.* Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intraoperative electron-beam radiation therapy boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity: a multicentric pooled analysis of long-term outcomes. *Strahlenther Onkol.* 2014;190:891-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0640-2>
17. Tinkle C, Weinberg V, Braunstein S, Wustrack R, Horvai A, Jahan T, *et al.* Intraoperative radiotherapy in the management of locally recurrent extremity soft tissue sarcoma. *Sarcoma.* 2015;913565. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/913565>
18. Calvo F, Meirino R, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy: First part: Rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(2):106-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.11.004>
19. Roeder F, de Paoli A, Saleh-Ebrahimi L, Alldinger I, Bertola G, Boz G, *et al.* Intraoperative electron radiation therapy combined with external beam radiation therapy after gross total resection in extremity soft tissue sarcoma: a European pooled analysis. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:3833-42. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6787-9>
20. Bevers T, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun K, Daly M, Farrar W, *et al.* Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(11):1362-89. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0083>
21. Pawlik T, Pisters P, Mikula L, Feig B, Hunt K, Cormier J, *et al.* Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(4):508-17. <https://doi.org/10.1245/aso.2006.05.035>
22. Zlotecki R, Katz T, Morris C, Lind D, Hochwald S. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience. *Am J Clin Oncol.* 2005;28(3):310-6. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000158441.96455.31>
23. Bonvalot S, Roussy G, Haas R. Surgery with or without radiation therapy in untreated nonmetastatic retroperitoneal sarcoma (STRASS). [Internet]. EORTC; 2023. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344018>
24. Sindelar W, Kinsella T, Chen P, DeLaney T, Tepper J, Rosenberg S, *et al.* Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg.* 1993;128(4):402-10. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420160040005>
25. Nussbaum D, Rushing C, Lane W, Cardona D, Kirsch D, Peterson B, *et al.* Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):966-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30050-x](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30050-x)
26. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Weitz J, Hensley F, Timke C, *et al.* Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):773-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.028>
27. Petersen I, Haddock M, Donohue J, Nagorney D, Grill J, Sargent D, *et al.* Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(2):469-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02595-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02595-0)
28. Gieschen H, Spiro I, Suit H, Ott M, Rattner D, Ancukiewicz M, *et al.* Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):127-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01589-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01589-3)
29. Cox J, Stetz J, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
30. Mornex F, Pavy J, Denekamp J, Bolla M. Système d'évaluation des effets tardifs des radiations sur les tissus normaux: l'échelle SOMA-LENT. *Cancer Radiother.* 1997;1(6):622-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1278-3218\(97\)82941-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1278-3218(97)82941-1)

31. Yang J, Chang A, Baker A, Sindelar W, Danforth D, Topalian S, *et al.* Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.197>
32. Beane J, Yang J, White D, Steinberg S, Rosenberg S, Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2484-9. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3732-4>
33. Hui A, Ngan S, Wong K, Powell G, Choong P. Preoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma: The Peter MacCallum Cancer Centre experience. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(10):1159-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2006.04.003>
34. Roeder F, Krempien R. Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. *Radiat Oncol.* 2017;12:20. <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0751-2>
35. Willett C, Suit H, Convery K, Tepper J, Mankin H, Rosenberg A, *et al.* Intraoperative electron beam radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1991;68(2):278-83. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19910715\)68:2<278::aid-cnrcr2820680211>3.0.co;2-c](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19910715)68:2<278::aid-cnrcr2820680211>3.0.co;2-c)
36. Bobin J, Al-Lawati T, Granero L, Adham M, Romestaing P, Chapet O, *et al.* Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated with external and intraoperative electron beam radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(8):676-81. [http://dx.doi.org/10.1016/s0748-7983\(03\)00139-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0748-7983(03)00139-2)

REPORTE DE CASO

***Struma ovarii* asociado a elevación de CA-125 y síndrome de pseudo-Meigs: reporte de caso y revisión de la literatura**

Struma ovarii associated with elevated CA-125 and pseudo-Meigs syndrome: case report and review of the literature

Julián Yáñez-Hartmann¹, Angelica María Duque-Leal¹, Omar Alexis Gómez-Rodríguez², Dianny Katerine Becerra-Gáfaró³

¹ IPS Oncofem, Cúcuta, Colombia.

² Unidad Hemato-Oncológica Especializada I.P.S. S.A.S., Cúcuta, Colombia.

³ Residente de la Especialidad en Obstetricia y Ginecología, convenio Universidad Nacional de Colombia - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 07/05/2023

Fecha de aceptación: 21/12/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Yáñez-Hartmann J, Duque-Leal A, Gómez-Rodríguez O, Becerra-Gáfaró D. *Struma ovarii* asociado a elevación de CA-125 y síndrome de pseudo-Meigs: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):69-74. <https://doi.org/10.35509/01239015.969>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Julián Yáñez Hartmann
IPS Oncofem, Cúcuta, Colombia

Correo electrónico:

jyhartmann@gmail.com

Abstract

Struma ovarii is a mature monodermal ovarian teratoma derived from a germ cell type of low incidence, representing 5% of mature teratomas. In most cases, it is asymptomatic, although sometimes it tends to debut with abdominal involvement. We report the case of a patient with a pelvic mass accompanied by ascites, elevated CA-125, and pleural effusion, which reversed after surgery, constituting pseudo-Meigs syndrome. In addition, a systematic literature review was conducted on the subject to highlight the importance of including *struma ovarii* among the differential diagnoses in these types of patients.

Keywords: *struma ovarii*; Meigs syndrome; ovarian neoplasms; teratoma; ovary; ascites; pleural effusion; review.

Resumen

El *struma ovarii* es un teratoma ovárico, maduro y monodérmico que es derivado de un tipo de célula germinal de baja incidencia, el cual representa el 5% de los teratomas maduros y que en la gran mayoría de casos cursa de manera asintomática, aunque a veces tiende a debutar con compromiso abdominal. Se realizó el reporte de una paciente con masa pélvica, acompañada de ascitis, elevación de CA-125 y derrame pleural, los cuales se revirtieron tras la intervención quirúrgica, constituyendo el síndrome de pseudo-Meigs. Además, sobre este tema se hizo una revisión narrativa de la literatura para resaltar la importancia de reportar al *struma ovarii* entre los diagnósticos diferenciales en este tipo de pacientes.

Palabras clave: estruma ovárico; síndrome de Meigs; neoplasias ováricas; teratoma; ovario; ascitis; derrame pleural; revisión.

Introducción

El *struma ovarii* es un teratoma ovárico maduro descrito desde 1889 por Boettlin (1), compuesto mayormente por tejido tiroideo (2), que deriva de un tipo de célula germinal que representa el 5% de los teratomas y el 0,3-1,0% de los tumores ováricos (3), y que suele comportarse de forma benigna, aunque un 5% se torna maligno (4).

El *struma ovarii* es clasificado como tumor ovárico cuando está constituido en un 50% por tejido tiroideo (5); su asociación con ascitis, derrame pleural y elevación de CA-125 es muy infrecuente (6), incluso, esta última solo se describe en el 30% de los casos. En ocasiones y por sus características clínicas e imagenológicas, este teratoma puede confundirse con cáncer de ovario epitelial, lo que conlleva a un enfoque terapéutico diferente (7). Es importante destacar que posterior a la resección de la lesión anexial, se ha observado la resolución de la ascitis y del derrame pleural, constituyendo un pseudo síndrome de Meigs (8). Así, tener esta asociación presente entre los diagnósticos diferenciales permitiría brindarles a las pacientes un manejo oncológico adecuado.

Se debe tener en cuenta que desde su descripción, este teratoma ha sido un reto diagnóstico preoperatoriamente (9-10), debido a sus diversas formas de manifestación. Usualmente, el *struma ovarii* es asintomático y su hallazgo es incidental (11), donde su presentación usual es una masa pélvica y solo el 5% desarrolla hipertiroidismo (12), el 15% tiende a asociarse con ascitis (13) y muy infrecuentemente a pseudo síndrome de Meigs (14), encontrándose muy pocos reportes de estos últimos casos a nivel mundial e inexistentes hasta la fecha a nivel nacional en Colombia.

Metodología

Se realizó la recolección de información a partir del estudio de la historia clínica, los paraclínicos y las imágenes diagnósticas con el consentimiento informado de una paciente con estudio histopatológico de tumor ovárico y posterior biopsia. Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura por consulta en la base de datos de Pubmed/Medline, empleando los términos MeSH: “Struma ovarii” y “pseudo meigs syndrome”, obteniendo inicialmente 27 artículos, de los cuales se excluyeron 11 por no contar con las variables de ascitis, derrame pleural y elevación de CA-125, por lo que quedaron 16 reportes de casos clínicos de interés (tabla 1).

Tabla 1. *Struma ovarii* asociado con pseudo-Meigs y elevación de CA-125

Autores	Año de publicación	Edad de diagnóstico	Menopausia	Síntomas	Derrame pleural	Ascitis (litros)	Tamaño del tumor (cm)	CA-125 (U/ml)	Perfil tiroideo	Tratamiento
Bethune et al. (5)	1996	62	Post	Disnea	Marcado	Poca	9 × 5 × 5	1621	Normal	HT + SOB
Huh et al. (15)	2002	65	Post	Disnea	Moderado	6	5 × 4 × 4	402	Hipotiroidismo	HT + SOB + O
Loizzi et al. (16)	2005	65	Post	Disnea y dolor abdominal	Marcado	Poca	7 × 7	161	Hipertiroidismo	SOD
Obeidat y Amarin (12)	2007	52	Post	Disnea y distensión abdominal	Moderado	4	10 × 15 × 8	149	Normal	HT + SOB + O
Uehara y Sawada (17)	2007	67	Post	Disnea y distensión abdominal	Moderado	Masiva	7	2086	Normal	HT + SOB
Mitrou et al. (18)	2008	55	Post	Gran masa pélvica	Pequeño	8	22 × 23 × 10	3803	Hipotiroidismo	HT + SOB + O
Rana et al. (14)	2009	70	Post	Distensión abdominal	Marcado	Poca	7,5 × 5,5 × 4	284	Normal	HT + SOB
Jiang et al. (9)	2010	46	Pre	Distensión abdominal	Marcado	8	20 × 18 × 15	1230,9	Normal	HT + SOB
Mostaghel et al. (10)	2012	72	Post	Disnea y masa abdominal	Masivo	0,7	12 × 9,5	607	Normal	HT + SOB

Autores	Año de publicación	Edad de diagnóstico	Menopausia	Síntomas	Derrame pleural	Ascitis (litros)	Tamaño del tumor (cm)	CA-125 (U/ml)	Perfil tiroideo	Tratamiento
Cordón et al. (19)	2013	60	Post	Derrame pleural recurrente	Marcado	0,7	8 × 5	280	Normal	SOB
Anastasilakis et al. (20)	2013	49	SD	Masa abdominal	Marcado	Moderada	18 × 12 × 10	404	Hipertiroidismo	HT + SOB
Jin et al. (21)	2015	52	Pre	Disnea	Marcado	1	7 × 5	1289	Normal	HT + SOB
Fujiwara et al. (13)	2018	50	Post	Distensión abdominal y disnea	Pequeño	3,3	10 × 8 × 7	1237	Normal	HT + SOB
Morales et al. (22)	2018	72	Post	Disnea	Marcado	4	10 × 8 × 8	2639	Hipertiroidismo	SOD
Liu et al. (11)	2022	37	Pre	Masa abdominal	Marcado	3	20 × 10 × 5	1492,2	Normal	SOB
Wang et al. (23)	2022	45	Peri	Distensión abdominal	Pequeño	2	6 × 5 × 5	711,5	Normal	HT + SOB

HT: histerectomía total; O: omentectomía; SD: sin dato; SOB: salpingooforectomía bilateral; SOD: salpingooforectomía derecha

Descripción del caso clínico

Paciente de 49 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial controlada, menarquia a los 12 años, con ciclos menstruales regulares de 28 × 7 días, G2P2V2 y en estado perimenopáusico, quien consultó al servicio de urgencias por cuadro clínico de cuatro días de evolución, caracterizado por dolor y distensión abdominal marcada.

Al examen físico, la paciente presentaba abdomen distendido con onda ascítica presente y una masa palpable en fosa ilíaca derecha, por lo cual se solicitó ecografía, radiografía de tórax, hemograma, PCR y prueba de CA-125.

En la radiografía de tórax se evidenció un derrame pleural derecho y el ultrasonido documentó ascitis con masa anexial derecha sólida de 85 × 70 × 77 mm, el resultado de CA-125 fue mayor a 500 U/ml, además, se calculó el índice del *ADNEX risk model*, el cual indicó una alta probabilidad de riesgo de malignidad, por lo cual se solicitó una tomografía de abdomen para descartar compromiso secundario en esta región.

En la tomografía se observó una formación redondeada sólida de bordes bien definidos que captó anularmente el medio de contraste, de paredes engrosadas y localizada en la topografía del ovario derecho, con medidas de 80 × 70 mm, con septos en su interior, útero lateralizado a la

derecha y ascitis, adicionalmente no se observó compromiso ganglionar ni lesiones metastásicas y se informó de una sospecha imagenológica de teratoma quístico (figura 1).

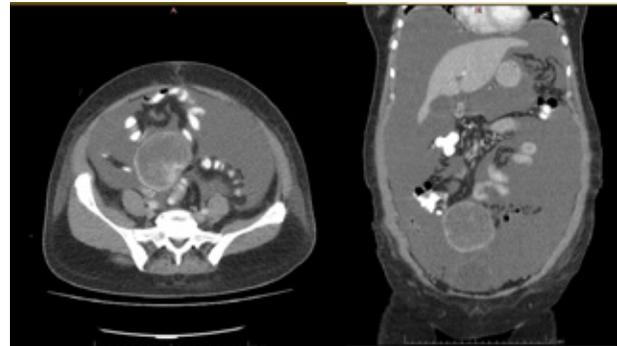
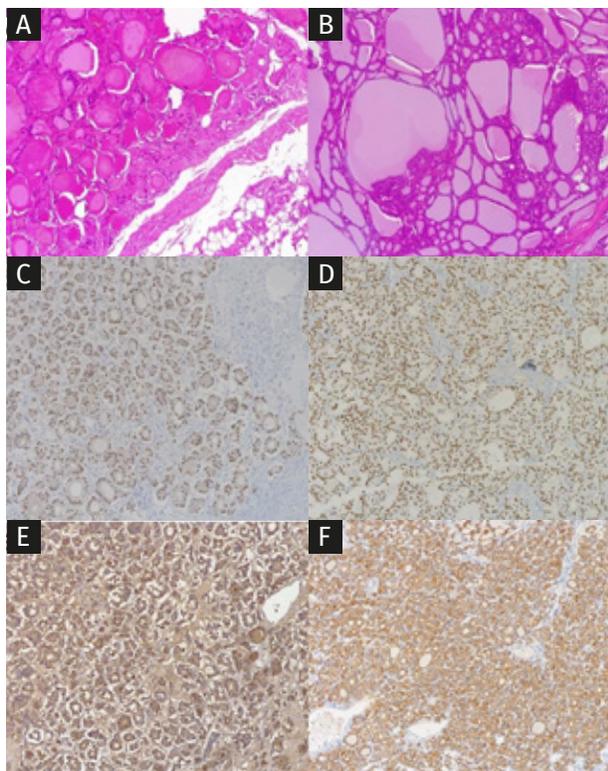


Figura 1. Tomografía axial computarizada de abdomen con corte sagital y coronario, abundante ascitis y masa redondeada con bordes regulares y septos en su interior

Entre los hallazgos intraquirúrgicos se evidenció ascitis serosa de 5000 cc, de la cual se tomó muestra para estudio y una gran lesión tumoral anexial derecha de 12 × 10 × 10 cm con adherencias al apéndice; se observaron útero y anexo izquierdo sin alteraciones, ganglios pélvicos y retroperitoneales sin compromiso y se realizó salpingooforectomía bilateral más histerectomía total, apendicectomía y omentectomía supracólica sin complicaciones.

La paciente presentó una adecuada evolución posoperatoria, con resolución de la ascitis y del derrame pleural, la citología de líquido ascítico fue negativa para malignidad, por lo que dados los hallazgos intraoperatorios se comenzó a validar sobre un posible síndrome de pseudo-Meigs.

La valoración anatomopatológica evidenció que las estructuras histológicas del área sólida del tumor correspondían a una proliferación neoplásica, compuestas por células con citoplasma claro a eosinofílico, formando macro y microfoliculos de tamaño variable cargados de material coloide, algunos densamente empaquetados, dispuestos sobre un estroma edematoso y consistentes con un *struma* quístico benigno del ovario (figura 2).



La tinción con hematoxilina-eosina mostró folículos tiroideos, formando estructuras macro y microfoliculares, revestidas por una sola capa de células epiteliales cúbicas con núcleos blandos uniformes y citoplasma eosinofílico (A y B). Las células tumorales muestran una positividad difusa en los núcleos para PAX8 (C) y TTF-1 (D) con tinción citoplasmática para tiroglobulina (E) y CK7 (F).

Figura 2. Estudio histopatológico de tumor ovárico derecho

Debido a la relación con alteraciones tiroideas, se solicitó ecografía y perfil tiroideo, el cual se encontró dentro de parámetros normales, mientras que en la ecografía se halló una imagen nodular sólida con una pequeña área quística de contorno definido de 15 × 14 × 8 mm, con leve vascularización al Doppler, por lo cual se realizó una biopsia por aspiración con aguja fina (Bacaf) que reportó atipias de células foliculares de significado indeterminado y fueron de categoría 3 de Bethesda. Durante el seguimiento de seis meses, la paciente presentó una evolución clínica adecuada, sin evidencia de recaída.

Discusión

En los artículos seleccionados para la revisión narrativa, los principales motivos de consulta al servicio de urgencias fueron: distensión abdominal, disnea y edad media de presentación y diagnóstico de 56 años, esto último acorde a lo descrito en la literatura que reporta el pico de incidencia de *struma ovarii* entre los 50 y los 60 años de vida (18).

En el caso que aquí se reporta, se presentó ascitis con líquido seroso, donde el mecanismo por el cual se produjo no está del todo establecido, sin embargo, se consideró que pudo ser secundario a una obstrucción linfática ocasionada por el tumor, que además, debido a su volumen, causó irritación del peritoneo, lo cual conllevó a la liberación de toxinas y productos inflamatorios, lo que resultó en un exudado (22); adicionalmente, se planteó la hipótesis de que la ascitis pasó a través del diafragma y de este modo se formó el derrame pleural (8, 21).

Se debe tener en cuenta que el CA-125 es un marcador tumoral que orienta al diagnóstico de cáncer de ovario, pero que es poco específico y que se puede elevar en condiciones benignas (20); sus valores son tan variados que aún no es posible definir un rango para diferenciar entre patología maligna o benigna. El *struma ovarii* es producido por las células mesoteliales (15) como respuesta a la irritación mecánica e inflamatoria tumoral (21, 23); la elevación del marcador CA-125 solo se ha descrito en el 30% de los casos y no se ha asociado con un peor pronóstico (23).

Imagenológicamente representa un reto diagnóstico, donde en ultrasonidos se muestra como una masa que puede presentar hipervascularización y calcificaciones, pero cuando se realiza tomografía axial, se evidencian

lesiones quísticas con septos de alta atenuación y en más de la mitad de los casos se ven calcificaciones a lo largo de los tabiques engrosados (11, 13), mientras que en la resonancia magnética puede observarse hipercaptación en T2, pero todos estos son signos no excluyentes de malignidad.

En su reporte, Fujiwara et al. (13) plantearon que la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada combinada con gammagrafía tiroidea puede ser de gran utilidad, ya que al no tener captación de fluorodesoxiglucosa se orienta al *struma ovarii* y al obtener una gammagrafía tiroidea dentro de la normalidad se descarta la malignidad, por lo cual, la intervención quirúrgica se puede realizar de manera conservadora.

Ante una paciente perimenopáusica con distensión abdominal, ascitis, derrame pleural, niveles de antígeno CA-125 elevados y las características imagenológicas descritas, la probabilidad de malignidad aumentó (13, 16, 19) y se llevaron a cabo procedimientos quirúrgicos extensos, con la finalidad de realizar una adecuada resección y disminuir el riesgo de recidiva, tal como también se pudo constatar este tipo de procesos en 12 de los 16 casos revisados, donde los 4 restantes estuvieron asociados a que intraoperatoriamente se realizó una biopsia por congelación (17) o una biopsia percutánea (22), lo que descartó la malignidad de los tumores y el caso previamente descrito de Fujiwara et al. (13), donde se utilizaron más recursos peroperatorios.

Tras la intervención y en el 100% de los casos, las pacientes presentaron una evolución clínica satisfactoria y sin reportes de recaídas.

Aspectos éticos y confidencialidad de los datos

Al ser una revisión de historia clínica, el presente trabajo se clasificó en la categoría de investigación sin riesgo, según la Resolución N.º 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia; para la divulgación de datos e imágenes complementarias, se llevó a cabo la firma del consentimiento informado por parte de la paciente, el cual se encuentra en poder del autor de correspondencia. Aunque en este documento se mencionan los datos clínicos de la paciente, no se exponen datos personales que permitan su identificación.

Conclusión

El *struma ovarii* es un tumor de baja de frecuencia que, al presentarse asociado a ascitis y derrame pleural, se plantea como un reto diagnóstico para el personal médico, lo cual se incrementa al asociarse a una elevación de CA-125, que suele verse en el 30% de los casos. Por eso, es importante que ante el abordaje de una masa anexial unilateral, de componente sólido/quístico, se tenga presente esta entidad como diagnóstico diferencial, lo cual refuerza la necesidad de identificar y establecer criterios y ayudas diagnósticas más específicas que permitan un adecuado discernimiento.

Referencias

1. Nieminen U, von Numers C, Widholm O. Struma ovarii. Acta Obst Gynec Scand. 1964;42:399-424. <https://doi.org/10.3109/00016346409158158>
2. Devaney K, Snyder R, Morris H, Tavassoli F. Proliferative and histologically malignant struma ovarii. A clinicopathologic study of 54 cases. Int J Gynecol Pathol. 1993;12:333-43. <https://doi.org/10.1097/00004347-199310000-00008>
3. Oudoux A, Leblanc E, Beaujot J, Gauthier-Kolesnikov H. Treatment and follow-up of malignant struma ovarii: regarding two cases. Gynecol Oncol Rep. 2016;17:56-9. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2016.05.014>
4. Rosenblum N, LiVolsi V, Edmonds P, Mikuta J. Malignant struma ovarii. Gynecol Oncol. 1989;32(2):224-7. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(89\)80037-X](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(89)80037-X)
5. Bethune M, Quinn M, Rome R. Struma ovarii presenting as acute pseudo-Meigs syndrome with an elevated CA 125 level. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 1996;36(3):372-3. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1996.tb02734.x>
6. Amr S, Hassan A. Struma ovarii with pseudo-Meigs' syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994;55:205-8. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(94\)90039-6](https://doi.org/10.1016/0028-2243(94)90039-6)
7. Yadav S, Tomar R, Verma N, Khurana N, Triathi R. Struma ovarii with pseudo-Meigs' syndrome and raised cancer antigen-125 levels masquerading as an ovarian carcinoma: case report and literature review. Sultan Qaboos Univ Med J. 2017;17(2):e229-33. <https://doi.org/10.18295/squmj.2016.17.02.017>
8. Amant F, Gabriel C, Timmerman D, Vergote I. Pseudo-Meigs' syndrome caused by a hydropic degenerating uterine leiomyoma with elevated CA 125. Gynecol Oncol. 2001;83:153-7. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6251>
9. Jiang W, Lu Z, Ling Z, Shi X, Jian C. Struma ovarii associated with pseudo-Meigs' syndrome and elevated serum CA 125: a case report and review of the literature. J Ovarian Res. 2010;3:18. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-3-18>
10. Mostaghel N, Enzevaei A, Zare K, Fallahian M. Struma ovarii associated with Pseudo-Meig's syndrome and high serum level of CA 125, a case report. J Ovarian Res. 2012;5:10. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-10>

11. Liu Y, Tang G-Y, Liu L, Sun H-M, Zhu H-Y. Giant struma ovarii with pseudo-Meigs' syndrome and raised cancer antigen-125 levels: a case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(30):11155-61. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.11155>
12. Obeidat B, Amarin Z. Struma ovarii with pseudo-Meigs' syndrome and elevated CA125 levels. *J Obstet Gynaecol*. 2007;27(1):97-8. <https://doi.org/10.1080/01443610601076267>
13. Fujiwara S, Tsuyoshi H, Nisginura T, Takahashi N, Yoshida Y. Precise preoperative diagnosis of struma ovarii with pseudo-Meigs' syndrome mimicking ovarian cancer with the combination of 131I scintigraphy and 18F-FDG PET: case report and review of the literature. *J Ovarian Res*. 2018:11-11. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0383-2>
14. Rana V, Srinivas V, Bandyopadhyay S, Ghosh S, Singh Y. Bilateral benign nonfunctional struma ovarii with Pseudo-Meigs' syndrome. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009;52(1):94-6. PMID: 19136795.
15. Huh J, Montz F, Bristow R. Struma ovarii associated with pseudo-Meigs' syndrom and elevated serum CA 125. *Gynecol Oncol*. 2002;86:231-4. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6741>
16. Loizzi V, Cormio G, Resta L, Fattizzi N, Vicino M, Selvaggi L. Pseudo-Meigs syndrome and elevated CA125 associated with struma ovarii. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):282-4. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.12.040>
17. Uehara T, Sawada M. Struma ovarii associated with Meigs syndrome. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37(1):73. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyl159>
18. Mitrou S, Manek S, Kehoe S. Cystic struma ovarii presenting as pseudo-Meigs' syndrome with elevated CA125 levels. A case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:372-5. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00998.x>
19. Córdón J, Pinal I, Willekens R, Arderiu M. Derrame pleural recidivante y marcada elevación de CA-125 en una paciente con un seudosíndrome de Meigs secundario a un estruma de ovario. *Med Clín*. 2013;140(5):237. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.07.004>
20. Anastasilakis A, Ruggeri R-M, Polyzos S, Makras P, Molyva D, Campenni A, *et al*. Coexistence of Graves' disease, papillary thyroid carcinoma and unilateral benign struma ovarii: case report and review of the literature. *Metabolism*. 2013;62(10):1350-6. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.05.013>
21. Jin C, Dong R, Bu H, Yuan M, Zhang Y, Kong B. Coexistence of benign struma ovarii, pseudo-Meigs' syndrome and elevated serum CA 125: case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2015;9(4):1739-42. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2927>
22. Morales A, Araiza J, Alvarez T, Medrano R, Barbosa J, Tolentino M. Struma ovarii associated with Pseudo-Meigs syndrome and elevated serum CA 125: case report and literature review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018;7(1):336-41. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20175490>
23. Wang S, He X, Yang H, Chen L. Struma ovarii associated with ascites and elevated CA125: two case reports and review of the literature. *Int J Womens Health*. 2022;14:1291-6. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S379128>

REPORTE DE CASO

Sarcoma indiferenciado en vagina posradioterapia: reporte de un caso clínico

Undifferentiated sarcoma in the vagina after radiotherapy: a clinical case report

Jaime Andrés Machado-Bernal^{1, 2}, Dewi Isabel Acosta-Mendoza², Lina Marcela Blandón-Santamaria^{1, 2},
Andrea Lozada-Rios^{1, 2}

¹ Residente de la Especialización en Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre (seccional Barranquilla), Barranquilla, Colombia.

² Grupo de Ginecología Oncológica, Clínica El Carmen – EPS Sanitas, Barranquilla, Colombia.

Fecha de sometimiento: 12/12/2023

Fecha de aceptación: 13/02/2024

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Machado-Bernal J, Acosta-Mendoza D, Blandón-Santamaria L, Lozada-Rios A. Sarcoma indiferenciado en vagina posradioterapia: reporte de un caso clínico. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):75-79 <https://doi.org/10.35509/01239015.1024>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Jaime Andrés Machado Bernal

- Residente de la Especialización en Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre (seccional Barranquilla), Barranquilla, Colombia.
- Grupo de Ginecología Oncológica, Clínica El Carmen - EPS Sanitas, Barranquilla, Colombia.

Correo electrónico:

jaimemachadob@unilibre.edu.co

Abstract

Undifferentiated sarcoma is a rare soft tissue cancer and can arise in any anatomical location. In some cases, previous radiotherapy has been associated as a risk factor. The recommended treatment is wide surgical excision, but in cases where this is not possible, doxorubicin-based chemotherapy is considered. Given its low frequency, aggressive behavior, and poor prognosis, it is important to report new cases to help early detection in the context of patients who have previously received radiotherapy as oncological treatment.

Keywords: sarcoma; radiotherapy; vaginal neoplasms; gynecologic surgical procedures.

Resumen

El sarcoma indiferenciado es un cáncer poco común de los tejidos blandos que puede originarse en cualquier localización anatómica, y en algunos casos se ha asociado la radioterapia previa como un factor de riesgo. El tratamiento recomendado es una escisión quirúrgica amplia, pero en los casos en donde no es posible, se considera la quimioterapia basada en el uso de doxorubicina. Dada su baja frecuencia, comportamiento agresivo y pobre pronóstico, es importante el reporte de nuevos casos, con el objetivo de ayudar a su detección temprana en el contexto de pacientes que previamente han recibido radioterapia como tratamiento oncológico.

Palabras clave: sarcoma; radioterapia; neoplasias vaginales; procedimientos quirúrgicos ginecológicos.

Introducción

Los sarcomas ginecológicos representan menos del 5% de las enfermedades malignas vulvares, vaginales y ováricas; y corresponden a tumores malignos de origen mesenquimatoso que pueden desarrollarse en tejidos blandos y vísceras (1). El sarcoma ginecológico más común es el sarcoma uterino en el 90% de los casos, mientras que el 10% restante incluye al sarcoma de vulva, vagina, ovarios, trompas de Falopio y ligamentos uterinos (2).

La vagina es un sitio de metástasis y extensión directa de tumores que se originan en otros sitios genitales como el cuello uterino o el endometrio, o extragenitales como el recto y la vejiga. El 3% de los cánceres vaginales son sarcomas, pueden ocurrir a cualquier edad, desde antes del nacimiento hasta la posmenopausia (1) y son un grupo de tumores histológicamente muy heterogéneo, de los cuales se han descrito varios tipos como: leiomioma (en mujeres jóvenes), carcinoma, adenocarcinoma (en adultas) y rhabdomyosarcoma (en niñas) (3).

El sarcoma vaginal suele formar nódulos blandos que sobresalen de la vagina y la llenan; además, el 60% de mujeres con cáncer invasivo debutan con sangrado vaginal anormal, frecuentemente después del coito o de duchas vaginales. Otras manifestaciones clínicas son: flujo vaginal, masa palpable, dispareunia o dolor en el periné o la pelvis (1).

Para el diagnóstico se requiere del examen clínico que evalúa las características semiológicas del tumor, la afectación ganglionar y el estado general de la paciente; sin embargo, estos datos clínicos siguen siendo inespecíficos, considerando al examen histológico como el diagnóstico de certeza, mediante la confirmación de que se trata de un tumor sarcomatoso (3).

Dada la rareza de los sarcomas vaginales primarios, hay pocos estudios específicos que describan cuál es el tratamiento (3, 4); esto representa un verdadero reto, dado el mal pronóstico de estos tumores y el impacto del tratamiento sobre la función sexual y la fertilidad (4), ya que la base del tratamiento curativo sigue siendo quirúrgica, con un incremento de la supervivencia a cinco años del 57%, mientras que la radioterapia externa, la braquiterapia o la combinación de ambas se utilizan como terapia adyuvante, logrando mejorar la tasa de control local del tumor sin afectar la supervivencia general (4), por lo que están indicadas en sarcomas vaginales de alto riesgo, en recidivas locales y en caso de

márgenes quirúrgicos positivos. La quimioterapia se reserva para tumores localmente avanzados, irresecables y formas metastásicas.

Estas neoplasias malignas deben tratarse como sarcomas y no como carcinomas, donde, además, un enfoque multidisciplinario es crucial en el tratamiento de estas mujeres, y esto incluye patólogos, radiólogos, cirujanos, ginecólogos, radioterapeutas y oncólogos médicos (3).

El objetivo de este artículo es reportar el caso de un sarcoma indiferenciado de vagina posradioterapia, dada la baja prevalencia de esta entidad sobre todo asociada a radioterapia.

Descripción del caso clínico

Paciente femenina adulta, mayor de 79 años, con antecedentes de hipertensión arterial, Alzheimer y glaucoma en el ojo izquierdo, así como antecedentes de adenocarcinoma invasivo de cérvix estadio IB1 diagnosticado y tratado hace 25 años, con manejo quirúrgico con criterio oncológico y adyuvancia con radioterapia y braquiterapia, no quimioterapia. La paciente consultó por clínica de un año de evolución en la aparición de una masa en la vagina, la cual creció en los últimos tiempos. Así, se evidenció masa que protruye de cavidad vaginal, exofítica, con promedio de 10 cm × 10 cm, irregular, con signos de sobreinfección, fétida y sin adenopatías palpables (figura 1).



Fuente: Grupo de Ginecología Oncológica, Clínica El Carmen - EPS Sanitas, Barranquilla, Colombia.

Figura 1. Masa exofítica que protruye a través de la vagina

Para el diagnóstico se realizó una biopsia institucional, la cual reportó una neoplasia maligna de alto grado a favor de un sarcoma indiferenciado con tamaño tumoral de 5 cm × 5 cm, con bordes quirúrgicos de margen profundo a menos de 0,1 cm de piel y libre de compromiso tumoral. También se realizó un perfil de inmunohistoquímica (IHQ) con tinción focalmente positiva para coctel de queratinas CKAE1/AE3, con marcación difusa y fuerte ante vimentina y ocasional ante proteína S100, expresión negativa de P40 y HMB-45 Ki-67 en un 90%.

A la paciente se le ofreció tratamiento quirúrgico con criterio oncológico: resección de tumor vaginal radical y reconstrucción vaginal y perineal (vaginoplastia y perineoplastia) (figura 2), y se decidió manejo de paliación de síntomas posterior al procedimiento quirúrgico, dado que la paciente no era candidata para quimioterapia adyuvante por decisión familiar y porque el procedimiento quirúrgico que se llevó a cabo fue radical para la paciente, con índice de Barthel de diez (dependencia total) (5) y ECOG tres (6), es decir, la paciente necesitaba ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria; sin embargo, actualmente es una paciente viva, con evolución estable de su posoperatorio que ha completado seis meses desde que se hizo el diagnóstico y tres meses desde la operación.



Fuente: Grupo de Ginecología Oncológica, Clínica El Carmen - EPS Sanitas, Barranquilla, Colombia.

Figura 2. Posoperatorio inmediato de resección de tumor vaginal radical y reconstrucción vaginal y perineal (vaginoplastia y perineoplastia)

Discusión

El sarcoma pleomórfico indiferenciado (SPI) es un tumor de tejidos blandos poco frecuente, el cual se denomina así debido a que agrupa tumores mesenquimatosos malignos con células pleomorfas de alto grado que no pueden clasificarse en otra categoría (7). De acuerdo con la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Sociedad Americana de Cáncer, se distinguen varios tipos de sarcomas: leiomiomas, sarcomas del estroma endometrial (SEE), sarcomas indiferenciados (SI) y adenosarcomas (poco frecuentes) (8). Es preciso resaltar que los sarcomas uterinos y vaginales representan menos del 1% de todos los cánceres malignos del tracto femenino (9) y, por ello, se hace relevante la publicación de este reporte.

En la literatura científica hay pocos estudios publicados con relación al sarcoma vaginal, donde uno de los más recientes es del año 2019 por Castaño *et al.* (10), el cual se trató de una paciente de 40 años con hallazgo en laparotomía exploratoria de una masa que involucró el recto y el cérvix con reporte histopatológico de sarcoma de vagina, en el cual se requirió de la realización de una vaginectomía hasta el tercio distal.

Aunque la etiología tumoral sigue siendo desconocida, se cree que la radioterapia podría considerarse como un factor de riesgo importante dada la aparición de dicha entidad posradioterapia (11). En la actualidad, en el campo de la ginecología se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de útero y ovario en pacientes expuestas a radioterapia. Este riesgo es dependiente de la dosis de radiación recibida y puede manifestarse entre 5 y 25 años después de la exposición a la radioterapia (12).

Se desconoce a ciencia cierta cuál es la opción terapéutica más adecuada para este tipo de cánceres, dado que actualmente no hay un consenso sobre el manejo de esta patología. En ese sentido, se revisó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, que incluyó a más de 200 pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino, de las cuales, aproximadamente la mitad fueron sometidas a manejo quirúrgico con intención curativa, a quienes se les realizó resección quirúrgica completa y márgenes negativos como manejo inicial (13), con una adecuada respuesta a ese tipo de intervención.

Por otra parte, dado que la radioterapia no se consideraría como una opción terapéutica en primer lugar, se podría pensar en la braquiterapia como una

alternativa de tratamiento para minimizar el riesgo por ser local y específica. Por este motivo, es preciso resaltar que no todos los órganos demuestran un riesgo igual de cáncer secundario radio-inducido, es decir, algunos órganos como la tiroides y la mama son más sensibles a la radiocarcinogénesis y ese riesgo aumenta con la edad (14).

Dentro de las opciones quirúrgicas, la exenteración pélvica con intención curativa debe ser tenida en cuenta como una opción con complicaciones aceptables y siempre considerando las tasas de mortalidad posoperatoria, tal y como lo plantean Straubhar *et al.* (15).

En cuanto a la terapia adyuvante y las pacientes inoperables, el valor de la quimioterapia es incierto, pero en los casos donde la única alternativa sea la quimioterapia, se cree que la doxorubicina tiene una mayor eficacia en el contexto de este tipo de tumores de tejidos blandos (16).

Con respecto al seguimiento y de acuerdo con un estudio publicado en China (17), se recomienda realizar una vigilancia constante durante los primeros dos años posteriores al procedimiento quirúrgico, ya que existe un alto riesgo de recaída y de muerte durante ese tiempo. Así, el esquema consiste en realizar una exploración física cada tres meses durante un periodo de dos años, y después reducir la frecuencia a cada seis o doce meses, en la cual se debe hacer un examen físico completo, incluyendo una minuciosa evaluación ginecológica que incluya la observación de la cicatriz del fondo vaginal (17).

Se hace necesaria la investigación y el estudio de patologías de baja frecuencia y alta agresividad, como la que se describe en este reporte, para mejorar el desenlace en este tipo de casos y disminuir las tasas de morbimortalidad por esta entidad.

Responsabilidades éticas

La revisión de historias clínicas y reportes de caso fue avalada por el Comité de Ética de la Clínica El Carmen - EPS Sanitas, siguiendo las normas éticas del comité de experimentación humana de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki, garantizando el derecho de los pacientes a la privacidad y confidencialidad, así como evitando cualquier tipo de dato identificativo en el texto o en las imágenes.

Referencias

- Magné N, Pacaut C, Auberdiaç P, Jacquín J-P, Chargari C, Chauleur C, *et al.* Sarcoma of vulva, vagina and ovary. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(6):797-801. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.07.001>
- Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Gynaecological sarcomas. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(5):492-6. <http://dx.doi.org/10.1097/cco.0b013e3282748eaa>
- Moukhlissi M, Ben sghier A, Serji B, El Harroudi T, Bennani A, Dahbi Z, *et al.* A giant primary vaginal sarcoma: a report case and literature review. *Radiol Case Rep.* 2023;18(5):1872-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2023.02.024>
- Ciaravino G, Kapp D, Vela A, Fulton R, Lum B, Teng N, *et al.* Primary leiomyosarcoma of the vagina. a case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10(4):340-7. PMID: 11240697.
- Mahoney F, Barthel D. Barthel Index. *APA PsycTests;* 1965. <https://doi.org/10.1037/t02366-000>
- Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55. <http://dx.doi.org/10.1097/0000421-198212000-00014>
- Gronchi A, Miah A, Dei Tos A, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, *et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
- Amin M, Greene F, Edge S, Compton C, Gershenwald J, Brookland R, *et al.* The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21388>
- Höhn A, Brambs C, Hiller G, May D, Schmoekel E, Horn L-C. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(10):1145-53. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1545-4279>
- Castaño-Eguía M, Berdeal-Fernández E, Alustiza-Valdés J, Garza-Cantú A, García A. Leiomyosarcoma of the vagina with invasion of the rectum as cause of abdominal sepsis. A case report. *Cir Gen.* 2019;41(1):42-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2019/cgi191h.pdf>
- Sholl L, Barletta J, Hornick J. Radiation-associated neoplasia: clinical, pathological and genomic correlates. *Histopathology.* 2017;70(1):70-80. <http://dx.doi.org/10.1111/his.13069>
- Sharma D, Singh G. Post-radiation spindle cell sarcoma of vagina. *Indian J Gynecol Oncol.* 2016;14:52. <http://dx.doi.org/10.1007/s40944-016-0080-2>
- Marquez M, Calderaro F, Lobo J, Jurado J. Sarcomas uterinos experiencia en el Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS. *Rev Venez Oncol.* 2016;28(1):22-30. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375643222004>
- Kasperts N, Slotman B, Leemans C, de Bree R, Doornaert P, Langendijk J. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer.* 2006;106(7):1536-47. <http://dx.doi.org/10.1002/ncr.21768>

15. Straubhar A, Chi A, Zhou Q, Iasonos A, Filippova O, Leitao Jr. M, *et al.* Pelvic exenteration for recurrent or persistent gynecologic malignancies: Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival in a modern cohort. *Gynecol Oncol.* 2021;163(2):294-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.08.033>
16. Vírveda A, Márquez F, del Solar J, Torres F. Leiomiosarcoma de vulva. *Prog Obstet Ginecol.* 2008;51(12):749-52. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-5013\(08\)76318-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-5013(08)76318-0)
17. Wang Y, Huang Y-W, Li Y-F. Primary vaginal sarcoma: experience of a regional cancer center in China. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(9):1463-8. <http://dx.doi.org/10.1111/jog.12746>



Instituto Nacional
de Cancerología
Colombia

Por el control del cáncer

www.cancer.gov.co