

RADIOTERAPIA EN SARCOMAS

Víctor Domingo Roa

Atypia, Oncología Veterinaria y Experimental

CONSIDERACIONES GENERALES DE RADIOTERAPIA EN SARCOMAS DE TEJIDO BLANDO

La radioterapia desempeña un papel importante en el control tumoral local del sarcoma de tejidos blandos tanto en medicina humana como en veterinaria, sin embargo, el enfoque terapéutico ha ido evolucionando. En los años 50 se consideraba que las células sarcomatosas eran resistentes a la radiación, sin embargo, estudios *in vitro* llevados a cabo en los 90 contradijeron esta hipótesis. Los enfoques actuales de la radioterapia en perros con sarcomas de tejidos blandos extirpados de forma incompleta se basan, por norma general, en el estándar de radioterapia en seres humanos. Un metaanálisis de 39 estudios de personas con sarcomas de tejido blando, el cual incluyó a más de 3500 pacientes, mostró que la radioterapia mejoró el control local en los pacientes después de la cirugía.

A diferencia de lo que sucede en seres humanos, los sarcomas de tejido blando son tumores muy frecuentes tanto en perros como en gatos. Sin embargo, la gran variedad de tipos tumorales dentro de esta familia y su heterogéneo comportamiento biológico, dificultan su estudio.

La radioterapia se puede utilizar como complemento a la cirugía después de una resección marginal planificada o de una resección incompleta no planificada. Sin embargo, es importante remarcar que la radioterapia no debe utilizarse para evitar un enfoque quirúrgico "agresivo" si este es posible. Además, siempre que sea factible y que la calidad de vida del animal no se vea comprometida, la cirugía es la modalidad terapéutica de elección en caso de sarcomas de tejidos blandos incompletamente extirpados, incluso por delante de la radioterapia.

La radioterapia puede aplicarse con un enfoque neoadyuvante o adyuvante a la cirugía. Aún hoy existe controversia en cuál de las dos formas es la óptima, pues cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes. Un aspecto importante que destacar entre la radioterapia pre y postoperatoria es la dosis administrada. Atendiendo a los principios de la radiobiología, la dosis de radiación para conseguir control tumoral es más alta en el postoperatorio que en el preoperatorio. Se ha postulado que para erradicar células sarcomatosas antes de la cirugía puede ser suficiente una dosis de 50 Gy, mientras que se necesitan alcanzar dosis de 60-68 Gy después de la misma. Adicionalmente, es importante tener en cuenta que, en caso de realizar radioterapia postoperatoria nunca debería aplicarse antes de las tres semanas de la intervención para permitir la correcta consolidación de la herida quirúrgica y para permitir la reoxigenación tisular de zona afectada. Realizar radioterapia sobre un área hipóxica conlleva una menor fijación del daño oxidativo en el ADN celular y por tanto una menor probabilidad de control tumoral. Adicionalmente, el principal problema de la radioterapia postquirúrgica, es la falta de referencias claras para planificar adecuadamente el área sobre la que aplicar la radiación.

Teniendo en cuenta lo anterior, las indicaciones teóricas para la RT preoperatoria son:

- Tumores que no son o están al límite de ser quirúrgicamente extirpables.
- Tumores localizados en regiones anatómicas donde la dosis de radiación a aplicar de forma postoperatoria es difícil de administrar con seguridad, por estar cercana a órganos de riesgo.

Los principales problemas de la radioterapia preoperatoria son las complicaciones quirúrgicas de la herida.

Las indicaciones generales para la RT post operatoria son:

- Localizaciones donde se espera mucha tensión después de la cirugía

Por el contrario, el riesgo de toxicidad tardía en zona irradiada es mayor con la radioterapia postoperatoria.

Dado que en los seres humanos no se ha podido demostrar de forma consistente la superioridad de la radioterapia pre o postoperatoria, resulta difícil establecer de forma general cual es la modalidad óptima. Así, por ejemplo, en seres humanos, los tumores situados en las extremidades se asocian con una incidencia particularmente alta de complicaciones de la herida y, por lo tanto, se irradian generalmente en el postoperatorio.

Un estudio en personal con sarcomas de tejido blando evaluó el efecto de la cirugía marginal (definida como la resección a través de la pseudocápsula tumoral o del tejido reactivo circundante) después de la radioterapia preoperatoria en sarcomas de tejido blando localizados en extremidades. Se incluyeron 317 pacientes con una mediana de tamaño tumoral de 10 cm y tumores de alto grado en un 86%. La dosis media preoperatoria fue de 50.4 Gy. La supervivencia libre de amputación fue de 97% y 92% las cirugías marginales y radicales, respectivamente. Por lo tanto, se concluyó que la resección marginal no compromete el control local ni la supervivencia libre de amputación después de la radioterapia preoperatoria en el sarcoma de tejido blando de las extremidades. Esto podría explicarse por la "radioesterilización" de las células tumorales dentro de la zona reactiva.

Un dato muy importante a tener en cuenta es que hasta la fecha, todos los estudios de radioterapia en sarcomas de tejidos blandos publicados en medicina veterinaria deben ser interpretados con cautela, por incurrir en fuertes errores de sesgo y tener bajo poder estadístico. Las causas suelen ser el pequeño tamaño muestral, la heterogeneidad de sarcomas incluidos (en muchos casos contienen sarcomas de bajo grado), estar diseñados de forma retrospectiva y la falta casi generalizada de grupos control. De hecho, los protocolos descritos son altamente variables en cuanto a la dosis total, el número de fracciones y el esquema de tratamiento.

PROTOCOLOS DE RADIOTERAPIA EN SARCOMAS DE TEJIDO BALNDO EN EL PERRO

Cirugía y radioterapia adyuvante

1) Radioterapia con fraccionamiento extremo:

Un estudio aplicó 4 sesiones semanales de 8-9 Gy. El 18% de los tumores recurrieron. El riesgo de recurrencia fue 8,6 veces mayor en los pacientes que recibieron radioterapia antes de las 4 semanas de la cirugía.

2) Radioterapia de intención curativa:

Dos estudios publicados en el año 2000 aplicaron radioterapia postoperatoria para sarcomas de tejidos blandos (principalmente de bajo grado). Uno de ellos utilizó fracciones de 3-4.2 Gy diarias para alcanzar una dosis total de 42-57 Gy, aplicando márgenes de 3 cm. La supervivencia general para las localizaciones no orales fue de 2270 días. El otro estudio describió el uso de 21 fracciones de 3 Gy en esquema de lunes-miércoles-viernes utilizando un margen de 2 cm. La mediana del tiempo libre de enfermedad fue de 1082 días (36 meses). Un 16% de los perros desarrollaron recidivas y muchas de las cuales se controlaron adecuadamente con una segunda cirugía. La tasa de supervivencia a uno y dos años fue del 87%, la de supervivencia a tres y cuatro años del 81% y a cinco años del 76%.

Radioterapia como tratamiento único (paliativa)

1) Radioterapia con fraccionamiento extremo:

Dos estudios recientes utilizaron radioterapia paliativa en perros (3-4 fracciones semanales de 8 Gy) para sarcomas de tejido blando macroscópicos, mostrando tiempos medios de control local de 155 y 263 días y tiempos de supervivencia de 309 y 332 días, respectivamente. Un trabajo más reciente consistente en 5 fracciones de 6 Gy, demostró que la adición de terapia metronómica adyuvante a la radioterapia mejoró la supervivencia en relación con un grupo tratado de forma similar solo con radioterapia.

2) Radioterapia de intención curativa:

Un estudio utilizó 10 fracciones en un esquema de lunes-miércoles-viernes describió una respuesta clínica del 30% a 35 Gy, 35% a 40 Gy, 48% a 45 Gy y 67% a 50 Gy. Los tumores menores de 5 cm tendían a responder mejor.

PROTOCOLOS DE RADIOTERAPIA EN SARCOMAS ASOCIADOS AL PUNO DE INYECCIÓN (SAPI)

Cirugía y radioterapia neoadyuvante

1) Radioterapia de intención curativa:

Un estudio de 33 gatos con fibrosarcoma utilizando radioterapia neoadyuvante (16 fracciones diarias de 3 Gy, aplicando un margen de 3 cm) mostró una mediana del intervalo libre de enfermedad y del tiempo de supervivencia de 398 y 600 días, respectivamente. Se observaron complicaciones postoperatorias en el 18% de los casos. La cirugía se realizó 2-4 semanas después de la radioterapia. En un estudio posterior incluyendo 92 gatos (el cual incluía a los 33 gatos del estudio anterior) con el mismo esquema de tratamiento se obtuvieron resultados similares y se pudieron confirmar el estado de los márgenes como factor pronóstico. Si los tumores se extirparon por completo, el tiempo medio hasta el primer evento fue de 986 días, frente a 292 días en el caso de márgenes sucios. La tasa de recidiva local en tumores completamente extirpados fue del 42% frente al 31% en tumores incompletamente extirpados.

Cirugía y radioterapia adyuvante

1) Radioterapia de intención curativa

Un estudio evaluó el efecto de la doxorubicina y la radioterapia (19 fracciones diarias de 3Gy con margen de 2-3 cm) en 25 gatos (con 15 gatos con enfermedad macroscópica y 10 gatos con enfermedad microscópica) mostró tasas de recurrencia del 28%, sin demostrar diferencias entre ambos grupos.

Un trabajo posterior de 79 gatos, incluyendo los 25 gatos anteriores, tratados con radioterapia pre (n = 24) o postoperatoria (n = 55), la mediana de supervivencia fue significativamente mayor para los gatos tratados postoperatoriamente (705 versus 310 días). Sin embargo, este resultado puede estar sesgado debido a la posibilidad de que tumores más grandes fueron tratados con radioterapia preoperatoria.

Otro estudio de radioterapia postoperatoria en 76 gatos, con un esquema de 13 fracciones de 4Gy, tres días en semana y un margen 3 cm, mostró una tasa de

recurrencia del 41%, un tiempo libre de enfermedad de supervivencia de 405 y 730 días respectivamente.

En otro estudio se aplicaron 12 fracciones de 4Gy en tres o cuatro días en semana, con un margen ≥ 3 cm dio como resultado un intervalo libre de enfermedad y un tiempo de medio de supervivencia medio de 37 y 43 meses, respectivamente.

En un trabajo recientemente publicado se comparó la eficacia de un protocolo de 12-16 fracciones aplicadas en 4 semanas para una dosis total de 48-52,8 Gy frente a un esquema de 6 fracciones de 6 Gy aplicadas en 3 semanas. El primer esquema demostró diferencias significativas en el tiempo libre de enfermedad en SAPI tratados antes de la primera recidiva (1430 vs 540 días respectivamente, $p=0,007$), sin embargo, no las encontró en animales que habían sido sometidos a varias cirugías.

Bibliografía

1. Correa R, Gómez-Millán J, Lobato M, Fernández A, Ordoñez R, Castro C, Lupiañez Y, Medina JA. Radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremities. *Clin Transl Oncol*. 2018 Feb 23.
2. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun 1;56(2):482-8.
3. Dagan R, Indelicato DJ, McGee L, Morris CG, Kirwan JM, Knapik J, Reith J, Scarborough MT, Gibbs CP, Marcus RB Jr, Zlotecki RA. The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3199-207
4. Demetriou JL, Brearley MJ, Constantino-Casas F, Addington C, Dobson J. Intentional marginal excision of canine limb soft tissue sarcomas followed by radiotherapy. *J Small Anim Pract*. 2012 Mar;53(3):174-81.
5. Cancedda S, Marconato L, Meier V, Laganga P, Roos M, Leone VF, Rossi F, Bley CR. Hypofractionated radiotherapy for macroscopic canine soft tissue sarcoma: a retrospective study of 50 cases treated with a 5 x 6 gy protocol with or without metronomic chemotherapy. *Vet Radiol Ultrasound*. 2016 Jan;57(1):75-83.
6. Forrest LJ, Chun R, Adams WM, Cooley AJ, Vail DM. Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma. *J Vet Intern Med*. 2000 Nov-Dec;14(6):578-82.
7. McKnight JA, Mauldin GN, McEntee MC, Meleo KA, Patnaik AK. Radiation treatment for incompletely resected soft-tissue sarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2000 Jul 15;217(2):205-10.
8. Lawrence J, Forrest L, Adams W, Vail D, Thamm D. Four-fraction radiation therapy for macroscopic soft tissue sarcomas in 16 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2008 May-Jun;44(3):100-8.
9. McChesney SL, Withrow SJ, Gillette EL, Powers BE, Dewhirst MW. Radiotherapy of soft tissue sarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1989 Jan 1;194(1):60-3.
10. Eckstein C, Guscetti F, Roos M, Martín de las Mulas J, Kaser-Hotz B, Rohrer Bley C. A retrospective analysis of radiation therapy for the treatment of feline vaccine-associated sarcoma. *Vet Comp Oncol*. 2009 Mar;7(1):54-68.
11. Mayer MN, Treuil PL, LaRue SM. Radiotherapy and surgery for feline soft tissue sarcoma. *Vet Radiol Ultrasound*. 2009 Nov-Dec;50(6):669-72

12. Kobayashi T, Hauck ML, Dodge R, Page RL, Price GS, Williams LE, Hardie EM, Mathews KG, Thrall DE. Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Vet Radiol Ultrasound*. 2002 Sep-Oct;43(5):473-9