

ESTUDIO FASE I/II DE BRAQUITERAPIA DE SUPERFICIE CON KILOVOLTAJE EN CÁNCER DE CONJUNTIVA OCULAR: RESULTADOS PREELIMINARES

Sarria V. Gustavo¹, Sarria B. Gustavo¹, Fuentes Rivera C. Paola, ¹Zaharia B. Mayer¹, Serpa F. Solón², Buitrago B. Mario²

¹Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, 15038, Perú

²Departamento de Oftalmología Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, 15038, Perú

Autor correspondiente: Gustavo Javier Sarria Bardales **Email:** gsarria97@gmail.com

Resumen

Introducción: En carcinoma de conjuntiva ocular operado, la adyuvancia tiene un rol y con braquiterapia de superficie con kilovoltaje se abre una nueva puerta al abanico de opciones terapéuticas.

Materiales y métodos: Entre octubre 2014 y junio 2017, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Perú, 39 pacientes con carcinoma epidermoide de conjuntiva ocular, T1 – T3, resecaados, fueron seleccionados para adyuvancia. Se utilizó el acelerador portátil DE 50 kV INTRABEAM® (Carl Zeiss Meditec), previa anestesia tópica y bloqueo de musculatura ocular. Las dosis utilizadas fueron 18 Gy para pacientes con bordes libres y 22 Gy para bordes comprometidos, según cálculo de equivalencia a dosis de 2Gy por fracción de 46 y 66 Gy respectivamente, asumiendo la relación α/β tumoral de 8 Gy. La prescripción fue a profundidad de 2 mm.

Resultados: La mediana de edad fue 69 años, distribuidos de forma homogénea entre ambos géneros. Los bordes fueron 59% libres y 41% comprometidos, sin diferencia entre las instituciones donde se realizó la cirugía ($p = 0.069$). La mediana de tamaño tumoral fue 7 mm con 2 mm de invasión, 61.5% fue T2 y 35.9% T1. La media de tiempo entre la cirugía y la irradiación fue 1.5 meses. El 23.1% de pacientes cursó con toxicidad grado I de resolución espontánea, sin evidencia de grado mayor en ningún caso. La dosis no tuvo relación estadística con la toxicidad ($p = 0.533$). La mediana de seguimiento fue 12 meses. La sobrevida libre de enfermedad a un año fue de 96.7%.

Conclusiones: La braquiterapia de superficie con kilovoltaje es una herramienta aplicable y reproducible en el tratamiento de carcinoma epidermoide de conjuntiva ocular. Las dosis administradas son bien toleradas por los pacientes con niveles bajos de toxicidad aguda. Se necesita mayor seguimiento para establecer toxicidades tardías y tasas de control de enfermedad.

Palabras clave: Braquiterapia superficial, kilovoltaje, carcinoma conjuntival

Introducción

El carcinoma epidermoide de la conjuntiva ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los tumores malignos oculares^{1, 2, 3}. La conjuntiva bulbar es el sitio más frecuente de presentación de esta

enfermedad y puede tener mal pronóstico si no es diagnosticado y tratado precozmente. *Newton et al.* mostraron que la incidencia del carcinoma de células escamosas de la conjuntiva disminuía aproximadamente un 49 % por cada 10° de incremento en latitud. Por ejemplo, Uganda muestra 12 nuevos casos por millón de habitantes por año mientras que Inglaterra presenta una incidencia de 0,2 nuevos casos por millón de habitantes por año^{4,5}. En estudios realizados en Estados Unidos, la incidencia fue de 0,3 pacientes por millón de habitantes por año⁴.

En población peruana, la data disponible según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012, consigna 157 nuevos casos en el periodo seleccionado, 83 en varones y 74 en mujeres, siendo la población mayor de 70 años la más afectada. No se cuenta actualmente con estadística nacional⁶.

El manejo estándar primario en la actualidad es la resección quirúrgica, encontrando diversas herramientas en adyuvancia, como crioterapia, quimioterapia tópica y radioterapia en sus distintas modalidades (radioterapia externa y/o braquiterapia), las cuales mejoran la sobrevida libre de enfermedad según diversos reportes^{1, 7}. De forma clásica, la braquiterapia era administrada con placas de isótopos radioactivos, que permanecían en contacto con la superficie a tratar por tiempos distintos, según la tasa de dosis emitida y profundidad requerida⁸.

El presente estudio busca determinar la utilidad de la monodosis de braquiterapia de superficie con kilovoltaje, analizando la aplicabilidad, toxicidad y tasas de control de enfermedad que pueda ofrecer.

Objetivos

Principales:

Establecer la tasa de complicaciones agudas en pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de conjuntiva ocular operado, T1- T3, sometidos a braquiterapia de superficie con kilovoltaje.

Establecer la dosis tolerable óptima de tratamiento en pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de conjuntiva ocular operado, T1- T3, sometidos a braquiterapia de superficie con kilovoltaje.

Secundario:

Hallar la sobrevida libre de enfermedad a 5 años en pacientes sometidos a braquiterapia de superficie con kilovoltaje con diagnóstico de carcinoma epidermoide de conjuntiva ocular operados, T1-T3, que son sometidos a braquiterapia de superficie con kilovoltaje.

Hipótesis

La tasa de complicaciones agudas de pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de conjuntiva ocular, operados, sometidos a braquiterapia de superficie con kilovoltaje es aceptable.

La dosis tolerable óptima de tratamiento de una sola fracción es equivalente a 46 y 66 Gy, según el estado de los bordes quirúrgicos, en fracciones equivalentes a 2 Gy, aplicando el modelo lineal cuadrático.

La sobrevida libre de enfermedad a 5 años es comparable con los reportes históricos de tratamiento con radioterapia externa.

Materiales y métodos

Entre octubre 2014 y junio 2017, 39 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de conjuntiva ocular T1 – T3, sometidos a resección quirúrgica, no sometidos a quimioterapia tópica u otro tratamiento no radioterápico, recibieron adyuvancia con braquiterapia de superficie al lecho operatorio en una sola aplicación.

La posición de los pacientes fue fijada mediante la colocación de máscaras termoplásticas, fenestradas sobre la región ocular del paciente. Los movimientos oculares fueron limitados mediante el bloqueo de la musculatura extrínseca del globo y se expuso los tejidos con blefarostato, previa anestesia local de la superficie con gotas. Se utilizó el acelerador portátil de 50 kV INTRABEAM® (Carl Zeiss Meditec), con aplicadores Flat, de diámetro variable entre 1 y 2 cm según las características de la lesión tratada.

Las dosis utilizadas fueron de 18 Gy y 22 Gy, según el estado de los bordes quirúrgicos, libres o comprometidos, respectivamente. Se estableció una equivalencia radiobiológica a dosis de 2 Gy por fracción, adoptando una relación α/β tumoral de 8 Gy, siendo este el valor relacionado a carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en general. Las dosis se calcularon con la fórmula: $EQD2 = D \cdot \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 Gy + (\alpha/\beta)}$, en base al modelo lineal cuadrático y se obtuvo valores equivalentes de 46.8 Gy y 66 Gy a 2 Gy por

fracción. La prescripción de dosis se realizó a 2 mm de profundidad, en relación al grosor de las estructuras oculares.

La toxicidad fue evaluada según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.03.

Aspectos éticos

La aplicación de tratamiento fue bajo expresa autorización del paciente previa firma de consentimiento informado, en pleno conocimiento de efectos adversos potenciales del manejo con radiación, lo cual consta en la historia clínica.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la información a través de frecuencias, porcentajes y medidas resumen (promedio, mediana y rango). Con la prueba Chi-cuadrado se evaluó la asociación entre características cualitativas en estudio, se usó la corrección de Yates cuando fue necesario.

Diferencias entre grupos de una características cualitativa respecto a características cuantitativas se evaluó con la prueba t para muestras independientes (previa prueba de normalidad de estas características) o su correspondiente prueba no paramétrica. Un valor $p < 0.05$ se consideró para una asociación o diferencia significativa. En el análisis estadístico se usó el software R (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>).

Resultados

Se describen las características clínicas (Tabla 1), del tratamiento (Tabla 2) y patológicas (Tabla 3) de 39 pacientes con carcinoma epidermoide de conjuntiva. Al momento de la evaluación todos los pacientes se encontraban vivos. La distribución por clasificación T fue 35.9% para T1, 61.5% para T2 y 2.6% para T3. La frecuencia por años del tratamiento con INTRABEAM® se muestra en la Figura 1 (contabilizados hasta junio 2017). Se documentó 9 (23.1%) pacientes con complicaciones agudas (Figura 2), todos de grado G1 y resolución espontánea dentro del primer mes post tratamiento, siendo en todos los casos eritema o prurito de leve intensidad. No se ha encontrado toxicidad tardía hasta el momento. Se encontró que el estado de los bordes y el lugar de cirugía no presentan asociación (Figura 3). La Figura 4

muestra que el estado de los bordes y las complicaciones son independientes; su asociación con el estadio T no puede ser evaluado (Figura 5), tampoco se observa asociación de la dosis con las complicaciones (Figura 6). En el grupo de pacientes sin complicaciones, el tamaño tumoral promedio fue de 7.62 mm (rango, 2 a 20 mm) y en el grupo con complicaciones fue de 8.39 mm (rango, 1.5 a 20 mm), no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos respecto al tamaño ($p=0.701$).

La mediana de seguimiento fue 12 meses, con tiempo máximo de 31 meses y mínimo de 3. Solo 1 paciente, con bordes quirúrgicos comprometidos, presentó recurrencia de enfermedad durante el seguimiento a los 7 meses de haber sido sometido a tratamiento. La supervivencia libre de enfermedad a un año fue de 96.7%, no habiendo al momento recurrencia de enfermedad en los pacientes de mayor tiempo de seguimiento (figura 7).

Discusión

En sistemas de salud como el peruano, la administración de tratamientos acortados se presenta como una alternativa atractiva para disminuir costos, sin afectar la calidad de atención de los pacientes. Adicionalmente, la accesibilidad limitada a servicios de radioterapia tanto en Perú como el resto de la región y permanencia de los pacientes durante tiempos prolongados, alejados de su lugar de origen, representan un sobre costo que no es asumido por el sistema de salud, sino por el propio paciente o familia⁹.

La necesidad de adyuvancia en carcinoma epidermoide de conjuntiva ocular es mandatoria, dados los resultados a nivel internacional de control de enfermedad, en comparación a la cirugía sola. Galor *et al.*, publica en 2012 una serie retrospectiva de 389 pacientes sometidos a resección local de carcinomas de superficie ocular, estableciendo factores de riesgo para recurrencia local. Presenta cifras de 10% de recurrencia en el primer año de seguimiento y 21% a 5 años. Identifica que los T2 y T3 tienen mayor probabilidad que los T1 en recurrir (T2/T1 hazard ratio [HR], 2.05 [P = 0.04]; T3/T1 HR, 2.31 [P = 0.07], el compromiso del tarso HR, 4.12; P = 0.007. El tratamiento con crioterapia adyuvante disminuye la tasa de recurrencia significativamente en pacientes con bordes comprometidos, HR, 0.51; P = 0.03, acercando el valor a neoplasias resecaadas con bordes libres, alrededor de 10% de control en 5 años⁷. En series sucesivas como la de Laskar *et al.*, se evidencia que pacientes sometidos a resección con bordes libres pueden alcanzar tasas de recurrencia hasta 33%, mientras que pacientes con bordes comprometidos llegan hasta 56%. En su trabajo reporta tratamiento con placas de estroncio a dosis variable, teniendo

medias de 44 Gy, en dosis diarias de 4 Gy y tasas de sobrevida libre de enfermedad de 90.9% a 5 años. Ningún paciente de su publicación tuvo toxicidad mayor o igual a grado II¹⁰. *Kearsley et al.* reportan en 1988 resultados interesantes del uso de kilovoltaje a dosis variable entre 45 a 50 Gy en 8 a 15 fracciones y fracción única de 10 Gy, sin tener recurrencias en los pacientes tratados, con periodos de seguimiento superiores a 10 años y toxicidades de grado I tempranas y tardías¹¹. En nuestro Instituto, se halló en retrospectiva cifras de sobrevida libre de enfermedad a 5 años de alrededor de 78.8 a 82.3%, en el escenario de adyuvancia con radioterapia externa post quirúrgica, con dosis diarias de 2 Gy por fracción y totales variables entre 45 a 66 Gy, según el estado de los bordes quirúrgicos.

La aplicación de 1 sola sesión de braquiterapia de superficie disminuye en gran manera los errores potenciales de configuración, posicionamiento, entre otros que son sujetos a variación por tratamientos diarios, logrando dosis equivalentes para control de enfermedad que incluso tienen mayor valor biológico, dada su naturaleza¹².

El procedimiento realizado resultó ser altamente reproducible entre los pacientes tratados. La invasividad mínima para lograr una posición estable del globo ocular es remarcable, de forma similar a la reportada por *Semenova et al*¹³.

La toxicidad aguda ha sido aceptable, dentro del grado I según los criterios del CTCAE v4.03¹⁴. Todos los casos tuvieron resolución espontánea dentro del primer mes post tratamiento, sin necesidad de intervención médica. Al momento no se ha evidenciado toxicidad tardía, estos hallazgos se correlacionan con las descripciones de la literatura^{10, 11}, logrando un escalamiento de dosis adecuado para control de enfermedad. El uso de kilovoltaje permite una dosimetría más predecible en comparación a isótopos radioactivos y elimina la exposición innecesaria de pacientes y personal de salud a radiaciones ionizantes. Nuestra institución a la fecha ha reemplazado el uso de isótopos para el tratamiento superficial, en línea con la tendencia internacional a la migración a sistemas más seguros de tratamiento y que permiten versatilidad para manejo de patología de otras regiones anatómicas¹⁵.

Una limitante al estudio es ser llevado a cabo en una sola institución. La adhesión de otros centros a nivel mundial entregaría mayor potencia y validez estadística a los resultados obtenidos.

Los resultados preliminares de sobrevida libre de enfermedad son alentadores, teniendo en cuenta la naturaleza recurrente de esta entidad. Sin embargo es prematuro lograr conclusiones en cuanto a

tasas de control dado el corto tiempo de seguimiento a la fecha. Es necesario un seguimiento a largo plazo para determinar el valor real de impacto de esta modalidad de tratamiento así como la toxicidad que pudiese presentarse a lo largo del tiempo.

Conclusiones

El uso de kilovoltaje en el manejo del carcinoma epidermoide de conjuntiva ocular es reproducible, viable y seguro según la experiencia de nuestra Institución. La toxicidad aguda secundaria al tratamiento es aceptable en comparación a los beneficios potenciales que ofrece esta modalidad. La adhesión de otros centros a nivel internacional en esta investigación es importante para alcanzar una casuística mayor y mejorar la potencia del estudio. Es necesario un seguimiento mayor para determinar toxicidades tardías y tasas de sobrevida libre de enfermedad a largo plazo en el grupo de pacientes analizados.

Conflictos de interés

Los participantes declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Al Dr. Mayer Zaharia Bassan, quien en vida contribuyó activamente a la realización de este estudio

Anexos

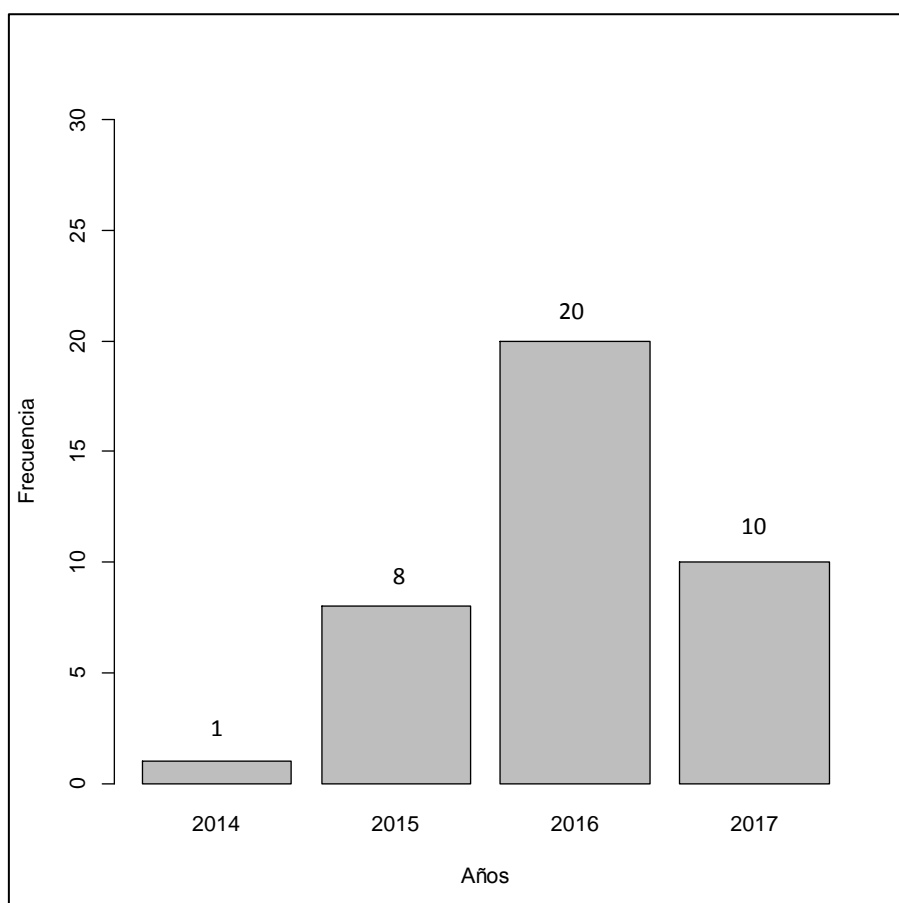
Tabla 1

Características clínicas

	N	%
Edad, años		
Promedio / Mediana / Rango	63.64 / 69 / [29-87]	
Género		
Femenino	19	48.7
Masculino	20	51.3
Lateralidad		
Derecha	18	46.2
Izquierda	21	53.8

Figura 1

Frecuencia por años de IB

**Tabla 2**

Características del tratamiento

	N	%
--	---	---

Tipo de cirugía		
Biopsia escisional	4	10.3
Resección local amplia	35	89.7
Lugar de cirugía		
INEN	19	48.7
Otra institución	20	51.3
Tiempo entre cirugía e IB, meses		
Promedio / Mediana / Rango	1.821 / 1.5 / [0-5]	
Dosis cGy		
1800	23	59.0
2200	16	41.0

Tabla 3

Características patológicas

	N	%
Bordes		
Negativos	23	59.0
Positivos	16	41.0
Tamaño, mm		
Promedio / Mediana / Rango	7.795 / 7 / [1.5-20]	
T		
T1	14	35.9
T2	24	61.5
T3	1	2.6
Profundidad, mm (N=19)		
Promedio / Mediana / Rango	2.2 / 2 / [0.1-6]	

Figura 2

Presencia de complicaciones

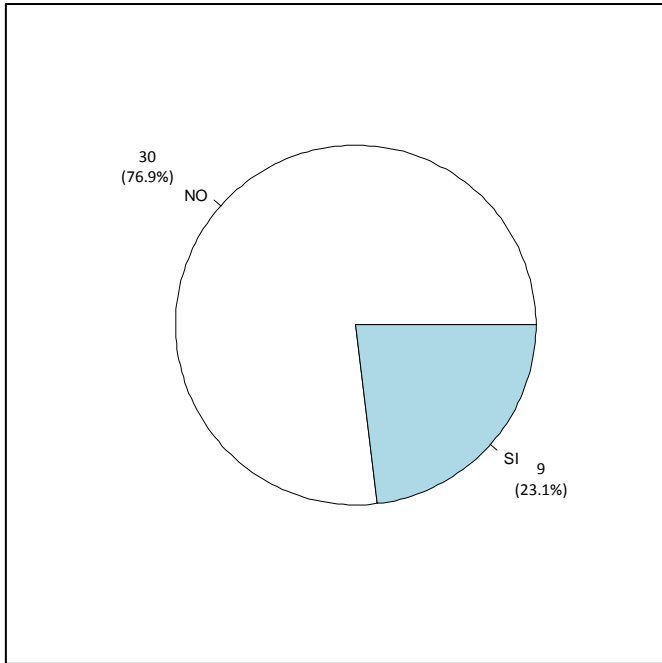


Figura 3

Condición de los bordes (Negativo/Positivo) según lugar de cirugía

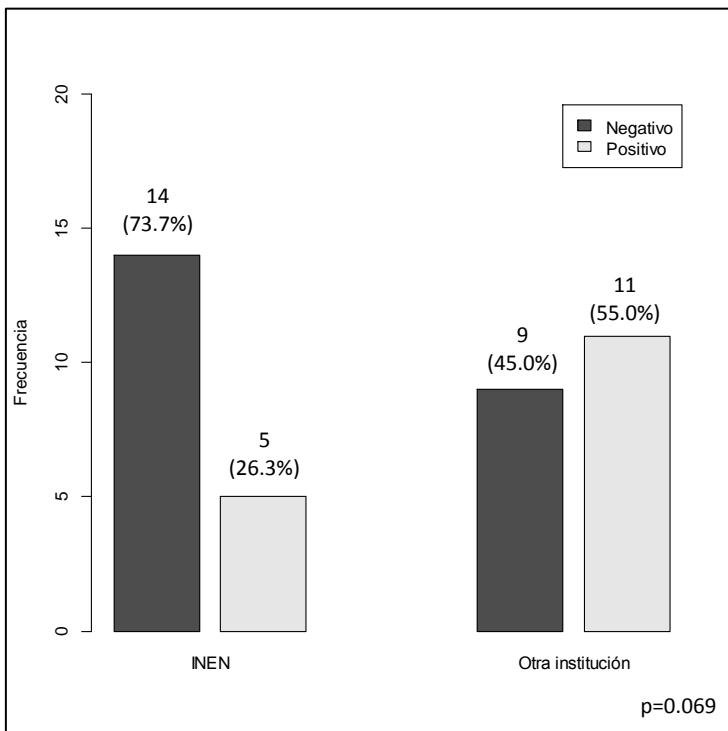


Figura 4

Condición de los bordes (Negativo/Positivo) según presencia de complicaciones (No/Si)

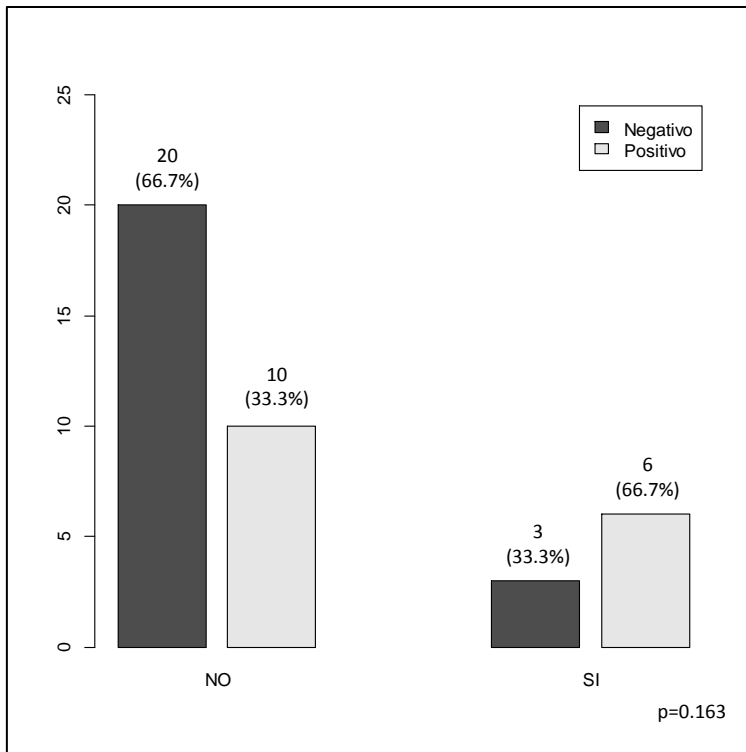


Figura 5

Estadio T (T1/T2/T3) según presencia de complicaciones (No/Si)

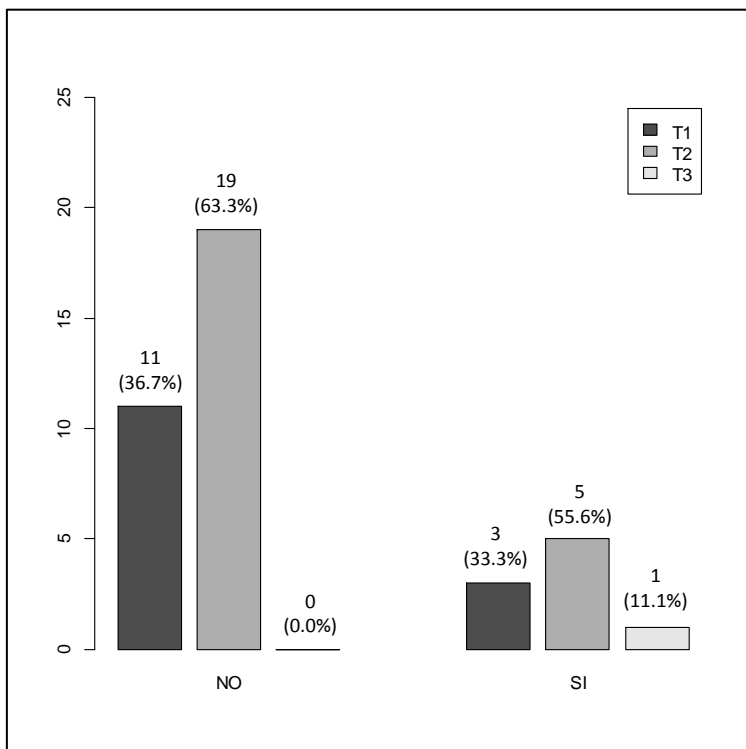


Figura 6

Dosis (1800cGy/2200cGy) según presencia de complicaciones (No/Si)

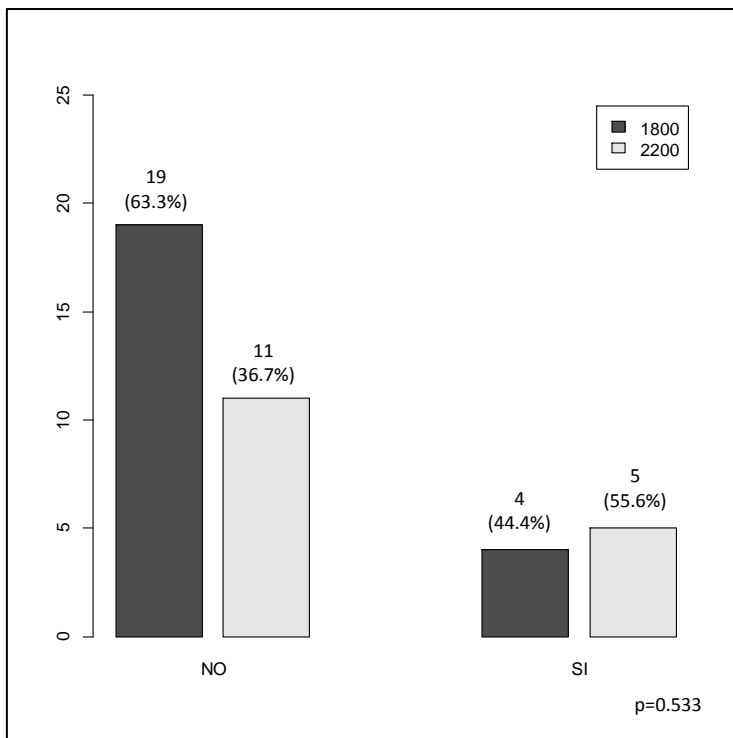
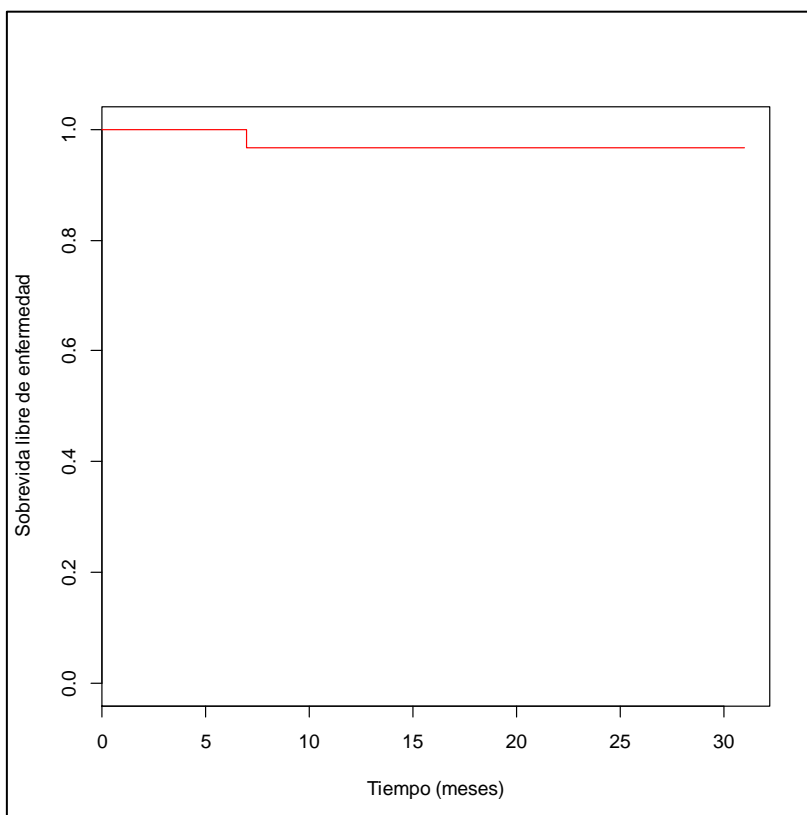


Figura 7

Curva estimada de la sobrevida libre de enfermedad



Bibliografía

1. Karcioğlu Z. *Orbital Tumors: Diagnosis and Treatment*. New York, NY: Springer New York; 2015, pp. 447-467
2. Shields J, Shields C, Gunduz K, Eagle R. The 1998 Pan American Lecture Intraocular Invasion of Conjunctival Squamous Cell Carcinoma in Five Patients. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 1999;15(3):153-160.
3. Shields C, Shields J. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Survey of Ophthalmology*. 2004;49(1):3-24.
4. Newton R, Ziegler J, Ateenyi-Agaba C, Bousarghin L, Casabonne D, Beral V et al. Erratum: The epidemiology of conjunctival squamous cell carcinoma in Uganda. *British Journal of Cancer*. 2003;89(2):423-423.
5. Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H. Late Recurrences and the Necessity for Long-term Follow-up in Corneal and Conjunctival Intraepithelial Neoplasia. *Ophthalmology*. 1997;104(3):485-492.
6. Payet E. et al. *Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012*, vol. 5. Lima 2016. Pp. 43-47
7. Galor A, Karp C, Oellers P, Kao A, Abdelaziz A, Feuer W et al. Predictors of Ocular Surface Squamous Neoplasia Recurrence after Excisional Surgery. *Ophthalmology*. 2012;119(10):1974-1981.
8. Gagne N, Rivard M. COMS eye plaque brachytherapy dosimetric sensitivity to source photon energy and seed design. *Applied Radiation and Isotopes*. 2013;79:62-66.
9. Amendola B, Quarneti A, Rosa A, Sarria G, Amendola M. Perspectives on Patient Access to Radiation Oncology Services in South America. *Seminars in Radiation Oncology*. 2017;27(2):169-175.
10. Laskar S, Gurram L, Laskar S, Chaudhari S, Khanna N, Upreti R. Superficial ocular malignancies treated with strontium-90 brachytherapy: long term outcomes. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2015;5:369-373.
11. Kearsley J, Fitchew R, Taylor R. Adjunctive radiotherapy with strontium-90 in the treatment of conjunctival squamous cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1988;14(3):435-443.
12. Ouhib Z, Kasper M, Perez Calatayud J, Rodriguez S, Bhatnagar A, Pai S et al. Aspects of dosimetry and clinical practice of skin brachytherapy: The American Brachytherapy Society working group report. *Brachytherapy*. 2015;14(6):840-858.
13. Semenova E, Finger P. Amniotic Membrane Corneal Buffering During Plaque Radiation Therapy for Anterior Uveal Melanoma. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2013;44(5):477-482.
14. Chen A, Setser A, Anadkat M, Cotliar J, Olsen E, Garden B et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(5):1025-1039.
15. Palmer A, Pearson M, Whittard P, McHugh K, Eaton D. Current status of kilovoltage (kV) radiotherapy in the UK: installed equipment, clinical workload, physics quality control and radiation dosimetry. *The British Journal of Radiology*. 2016;89(1068):20160641.