

Ingrés d'Acadèmics corresponents

LA RADIOTERÀPIA INTRAOPERATÒRIA: POT AUGMENTAR L'EFECTIVITAT DE LA CIRURGIA EN LES RECIDIVES EN ONCOLOGIA?

Albert BIETE i SOLÀ

S. de Radioteràpia Oncològica. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona

Paraules clau: Radioteràpia Intraoperatòria (RIO), Oncologia Ginecològica, Càncer de coll uterí, Sarcomes uterins, Càncer d'endometri

INTRODUCCIO

S'entén per radioteràpia intraoperatòria (RIO) aquella dosi de radiació ionitzant (electromagnètica o electrons accelerats) que s'administra en el decurs de l'acte quirúrgic aprofitant l'accés que permet el camp operatori. Ja des de l'inici de la radioteràpia com a tractament antineoplàstic es va intentar aquesta via d'accés. Ja al 1905 tenim documentat una RIO, una de les primeres del món sinó la primera, feta pels Drs. Comas i Prió a Barcelona.¹ Aquests intents inicials no van tenir una continuïtat i desenvolupament per les dificultats tècniques, el risc d'infeccions i mortalitat peroperatòria. No és fins a finals del segle XX en que diferents grups intenten fer la RIO traslladant el pacient a la sala de tractament de radioteràpia en el decurs de la intervenció. El procediment era complex, no exempt de risc, allargava substancialment el temps quirúrgic i això feu que les indicacions es limitessin de fet a la cirurgia de recte sigma i alguns sarcomes. El grup del Prof. F. Calvo i Martínez-Monge, primer a Pamplona i després a Madrid en fou un dels pioners. La més recent disposició en el mercat d'acceleradors lineals d'electrons amb mobilitat, (LIAC, MOBETRON) o bé de microgeneradors de raigs X (INTRABEAM) ha permès disposar d'aquesta tecnologia a l'interior del quiròfan i per tant no haver de traslladar el pacient i no allargar sensiblement el temps operatori, així com disminuir el risc de infeccions.

LES BASES TÈCNIQUES I BIOLÒGIQUES DE LA RIO

La millora de l'efectivitat i l'índex terapèutic de la radioteràpia es basa en l'augment de la dosi, la disminu-

ció del temps en que s'administra (hipofraccionament), la precisió en el volum a tractar i la protecció dels òrgans sans veïns. Les avantatges de la RIO en front de la RDT (Radioteràpia) externa convencional són que permet donar una dosi única més alta, i per tant amb més eficàcia biològica antitumoral. Tanmateix, la visió directa del llit quirúrgic i l'ajuda del operador, possibiliten una identificació molt acurada del llit tumoral i de les àrees de més risc de recidiva. Alhora, la mobilització dels òrgans sans veïns (budell, fetge, etc.) permet una protecció efectiva. La disponibilitat del generador en el mateix quiròfan així com l'alta taxa de dosi (sobretot amb els acceleradors d'electrons amb temps d'irradiació de minuts) fa que la durada quirúrgica no s'allargui de forma significativa.

Les dosis altes de radiació, apart de la detenció mitòtica i la inducció d'apoptosi, tenen també un efecte de necrosi immediata sobre les cèl·lules malignes, el que n'augmenta l'efectivitat. Es calcula que la mateixa dosi té un efecte antitumoral entre 2 i 3 vegades superior que administrada fraccionada amb RDT externa. També hi ha una acció menys coneguda, ben descrita fa uns anys per Belletti et al,² que consisteix en que la irradiació disminueix la secreció de citocines estimuladores de la reparació i proliferació cel·lular a la ferida quirúrgica. Per tant disminuïm el risc d'estímul a la proliferació de restes tumorals residuals subclínic en el llit tumoral. Zaleska et al³, en un estudi posterior confirmen aquests resultats previs.

2 Belletti, B. Vaidya J. D'Andrea S. et al Targeted Intraoperative Radiotherapy Impairs the Stimulation of Breast Cancer Cells Proliferation and Invasion Caused by Surgical Wound 008; 14(5) March 1, 1325-1332

3 Zaleska K. Suchorska VM. Przybyla A. Murawa D. Effect of Surgical Wound Fluids after Intraoperative Electron Radiotherapy on the Cancer Stem Cell Phenotype in a panel of Human Breast Cancer Cell Lines Oncology Letters 2016; 12: 3707-3714

1 Comas C. Prió A. Resums del Congrés Internacional de Electroradiologia. Ed. F. Badia. Barcelona 1906

La RIO es pot indicar com a tractament exclusiu o complementari a la RDT externa, el que es coneix com a "boost" o intensificació. Per tant en força situacions la RIO complementa i implementa la efectivitat de la RDT externa.

LA SITUACIO ACTUAL.

Un cop superades les dificultats i riscos provocats per la necessitat del trasllat del pacient a la sala de RDT al disposar de generadors en el radio quiròfan, s'ha produït un increment important de l'aplicació de la RIO. En el càncer de mama inicial i amb pocs factors de risc (luminal A), sotmès a cirurgia conservadora, la RIO ha tingut un paper decisiu. Efectivament, en aquestes pacients l'aplicació d'una dosi de 20Gy en l'acte quirúrgic, evita la RDT externa posterior i aconsegueix un molt satisfactori control local. Així ho han demostrat els dos grans estudis aleatoritzats publicats. El primer, fet per l'Institut d'Oncologia de Milà amb electrons accelerats (ELIOT)⁴ obté en el grup de baix risc una taxa de recidives locals del 1.5%. El segon, anomenat TARGIT-A,⁵ emprava fotons de 50kV i la taxa es d'un 3%. No hi ha espai per fer l'anàlisi comparativa de les dos tècniques, però si diguem que l'Intrabeam de 50Kv proporciona una radiació de més baixa taxa de dosi i menys penetració. En els casos de presència de més factors de risc i que han de fer RDT externa, no hi ha dubte que la sobreimpressió amb RIO a dosis de 10 a 12Gy al llit tumoral, no només augmenta el control local, sinó que escurça sensiblement la durada total de la RDT. També disminueix els costos i les molèsties de desplaçament a la pacient.

La ISIORT (International Society of Intraoperative Radiotherapy) va realitzar una anàlisi, coordinada pel Pr. Krengli, dels tractaments comunicats a Europa⁶. En un recull de 8736 casos, 7054 són de càncer de mama (80%). Diguem que en l'evolució cronològica, al 2010

representaven només un 14%. De la resta, 8% correspon a recte-sigma, on l'experiència del grup liderat pel Pr. Calvo a Madrid es puntera al món, i un 4% a sarcomes. La resta és molt variada: esòfag, estómac, pàncrees, sistema nerviós central, pròstata, etc. En localitzacions ginecològiques (coll uterí, endometri i ovari) es recullen només un total de 62 tractaments, tots en recidives post-quirúrgiques.

En dades de bibliometria de la ISIORT, consta que en el període 1997-2012 s'han publicat en revistes indexades 858 articles sobre RIO, dels que el 78% són clínics (indicacions i resultats). La resta contenen aspectes tecnològics o de recerca radiobiològica.

La majoria d'estudis demostren que l'aplicació de la RIO incrementa en diferent grau el control tumoral local. Malgrat tot, la difusió generalitzada d'aquesta tècnica presenta dos dificultats: Una ve donada per la mortalitat condicionada per la disseminació metastàsica, fet freqüent en càncers d'esòfag, estómac, pàncrees, etc. i que fa que la millora del control local no es tradueix en increment de la supervivència. L'altra es deu a la necessitat de inversió tecnològica i instal·lació d'un quiròfan radio protegit en el cas de l'accelerador d'electrons. No cal insistir en que aquesta estratègia terapèutica precisa de uns actius comitès de tumors, protocols i normes de procediment ben establerts i una coordinació òptima entre els diferents especialistes.

LA RIO EN CANCER DE MAMA A CATALUNYA

En l'àmbit de la medicina pública i fins on en tenim coneixement, només la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, mitjançant els hospitals de les seves dos unitats docents (Hospital Clínic i Hospital de Bellvitge-Institut Català d'Oncologia) disposa d'equipaments de RIO. En el Clínic, en el transcurs de 2012 es va construir un radio quiròfan equipat amb un accelerador mòbil d'electrons (LIAC) i poc després l'ICO-Bellvitge va instal·lar un equipament de RX de 50 KV (Intrabeam) específic per a càncer de mama. Diguem doncs que la nostra Universitat disposa de les dos modalitats de RIO avui presents al món. També en l'àmbit privat es disposa a Barcelona d'una instal·lació dotada amb una unitat Intrabeam al IMOR.

A l'Hospital Clínic hem tractat amb RIO desde 2013 fins final del 2017 un total de 104 pacients de càncer de mama amb finalitat conservadora. En el 60% de casos la RIO fou exclusiva i en la resta es va complementar amb RDT externa sobre la mama. L'exclusivitat s'indicava en

4 Veronesi U. Orecchia R. Maissoneuve P. et al Intraoperative Radiotherapy versus External Radiotherapy for Early Breast Cancer (ELIOT) : a randomised controlled equivalence trial *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269-77

5 Vaidya J, Wenz F. Bulsara M. et al Risk-adapted targeted Intraoperative Radiotherapy versus Whole Breast radiotherapy for Breast cancer: 5-year results for local control and survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603-613

6 Krengly M. Calvo F.A. Sedlmayer F. et al Clinical and Technical Characteristics of Intraoperative Radiotherapy. Analysis of ISIORT-Europe Database *Strahlenther Onkol.* 2013; 189:739-744

les situacions de millor pronòstic: edat >60 anys, Graus I-II, receptors hormonals positius, c-erb-B2 negatiu i negativitat del gangli sentinella.

La mitjana d'edat de la sèrie, revisada per G. Oses, ha estat de 74 anys d'edat en la RIO exclusiva i 66 en la complementada amb RDT externa. El seguiment mig és de 30.4 mesos. La histologia de carcinoma ductal infiltrant ha estat la majoritària (84 i 93% respectivament). A l'estudi patològic totes les peces menys dos (98%) tenien marges quirúrgics negatius (R-0).

La RIO es va administrar mitjançant aplicadors tubulars d'un diàmetre mig de 50mm (40-70), amb inserció ortogonal al pla del llit quirúrgic i disc de protecció toraco-pulmonar, seguint la tècnica del Instituto de Tumori de Milà. La dosi mitja en la RIO exclusiva fou de 15,5Gy i 10,9Gy en la resta que es complementava amb RDT externa. L'energia mitja del feix d'electrons accelerats fou de 6MeV. El resultat estètic ha estat bo o molt bo en el 93.3% de casos i fins el moment només una pacient ha presentat recidiva local (0.96%).

Avui en dia l'ICO (Pr. Guedea) i l'IMOR (Pr. Guix) disposen ja d'una bona experiència en RIO a càncer de mama i també amb òptims resultats de control local. És per tant Catalunya capdavantera en aquesta opció conservadora que integra la cirurgia i la radioteràpia en un mateix temps operatori amb òptims resultats tant en el control local del càncer com de qualitat de vida i estalvi econòmic.

LA RADIOTERÀPIA INTRAOPERATORIA EN GINECOLOGIA I CAVITAT ABDOMINAL.

És aquest un camp molt menys explorat, amb dades escasses a la literatura i on la nostra experiència, malgrat que limitada, és capdavantera a Catalunya. Les indicacions que hem seleccionat amb la Unitat de Oncologia Ginecològica del HCB i amb Cirurgia General (Dr. Rull) han estat les recidives de neoplàsies uterines i ovàriques per a complementar la seguretat de la reseció i els sarcomes retroperitoneals.

L'experiència prèvia és escassa. L'equip del Pr. Calvo, el de més experiència a l'estat, sobretot en càncer digestiu, aporta una casuística de 35 pacients en 17

anys.⁷ Conclou que la RIO augmenta la probabilitat de control local de les recidives després de l'exèresi quirúrgica. Foley i cols.⁸ de Harvard publiquen els resultats d'una sèrie de 32 casos recollits també en 17 anys, el 84% amb marges quirúrgics positius. També conclouen que la RIO millora el control local, sobretot en els casos amb marges positius o malaltia residual macroscòpica (15% en la seva sèrie). Backes et al de la U. de Ohio⁹ aporten una sèrie de 21 pacients en 12 anys com a part d'un total de 32 exenteracions pèlviques per recidives centro-pèlviques de càncers ginecològics, la majoria de coll uterí. No troben benefici comparat amb les que no fan RIO, però reconeixen que les primeres tenen factors de pitjor pronòstic, motiu pel que podem presumir que la RIO neutralitza aquest darrer. Una publicació més recent de la U. de Heidelberg¹⁰ recull l'experiència de 36 casos de recidives de càncers de coll uterí, endometri i vulva en un període de 12 anys. Les dosis de RIO amb electrons oscil·len entre 10 i 15Gy. A un any de seguiment han recidivat localment el 24% dels càncers d'endometri i el 82% dels càncers de coll uterí. Conclouen que la utilitat de la RIO en endometri és clara però no així en coll uterí.

La sèrie del Hospital Clínic és menor: 18 pacients en 5 anys (2013-2017) amb un seguiment mig de 21 mesos, però la taxa anual és superior, el que és un indicatiu de que augmenta la confiança en la utilitat de la RIO en recidives ginecològiques pèlviques (13) i retroperitoneals (4). En 10/18 casos (56%) els marges quirúrgics han estat positius, xifra clarament inferior a la reportada per Foley (84%) però més semblant a la d'Arians (51%). Encara que el seguiment és curt, les recidives locals i també la disseminació metastàsica apareixen amb ra-

7 Sole CV, Calvo FA, Lizarraga S. et al Intraoperative Electron-beam Radiation Therapy with or without External Beam Radiotherapy in the management of para-aortic lymph node oligo-metastases from gynecologic malignancies Clin Transl Oncology 2015; 17: 910-916

8 Foley O, Rauh-Hain J, Clark R. et al Intraoperative Radiation Therapy in the Management of Gynecologic Malignancies Am J Clin Oncol 2016, 39(4): 329-334

9 Backes F, Billingsley C, Martin D. et al Does Intra-operative Radiation at the time of Pelvic Exenteration improve survival for patients with recurrent, previously irradiated cervical, vaginal or vulvar cancer? Gynecologic Oncology 2014; 135: 95-99

10 Arians N, Foerster R, Rom J. et al Outcome of patients with local recurrent gynecologic malignancies after resection combined with intraoperative electron radiation therapy (IOERT) Radiat Oncol 2016; 11: 44-51

pidesa, habitualment molt abans dels 2 anys de seguiment. De les 18 pacients, hem registrat 2 recidives en l'àrea irradiada i una marginal. En altres 3 pacients ha aparegut als pocs mesos una carcinomatosi peritoneal o una fallida pelviana massiva, així com metàstasi a distància o afectació ganglionar. A diferència de la sèrie de Heidelberg abans citada, no hem detectat una evolució pitjor en les recidives de coll uterí comparat amb les de càncer endometrial.

Malgrat les dades encara poc madures, podem intuir que probablement la RIO contribueix a disminuir la taxa de recidives locals ressecables de càncers ginecològics tant a pelvis com retroperitoneals. No podem encara quantificar en quina mesura i no serà fàcil ja que no hi ha cap assaig aleatoritzat publicat ni creiem que sigui massa factible en un futur. Però no es agosarat conclou-

re que si la cirurgia de rescat, difícil i arriscada, no aconsegueix en les millors mans baixar d'un 50% els marges positius, el risc de recidiva serà alt. I encara que la recidiva local influeixi poc en la supervivència (que depèn més de les carcinomatosis i les metàstasis a distància), és innegable que si té, i molt, a veure amb la qualitat de vida de la pacient.

Creiem per tant que les pacients amb recidives operables de càncer ginecològic o de sarcomes, siguin uterins o retroperitoneals, són candidates a una intensificació terapèutica amb RIO de les zones del llit quirúrgic amb més risc de persistència tumoral. Alhora que la quasi nul·la toxicitat del procediment avala la seva utilització, en el context d'una cirurgia d'alt risc i molt complexa.

	Localització	Histologia	Cirurgia	Evolució	Diagnòstic
1	Pelvis C+P	Ca.escamós	R0	RC	Cèrvix
2	Pelvis C+P	Ca.escamós	R1	Perduda	Cèrvix
3	Pelvis P	Sarcoma*	R1	RL+M1 pulmonars	Endometri
4	Pelvis C	Ca.escamós	R1	RC	Cèrvix
4	Pelvis P	Ca.serós-papil·lar	R0	RC	Endometri
5	Pelvis C	Adenocarcinoma	R-1	Carcinomatosi peritoneal	Cèrvix
7	Pelvis P	Sarcoma*	R-0	Carcinomatosi peritoneal +M1	Endometri
8	Retroperitoneal	Sarcoma	R-1	RC	Retroperitoneal
9	Retroperitoneal	Sarcoma**	R-1	RC	Retroperitoneal
10	Retroperitoneal	Sarcoma**	R-1	Rec.marginal +M1	Retroperitoneal
11	Pelvis C	Ca.escamós	R-1	RC	Cèrvix
12	Pelvis C+P	Adenocarcinoma	R-0	RC local M1	Endometri
13	Retroperitoneal	Sarcoma**	R-1	RC	Retroperitoneal
14	Pelvis P	Ca.serós-papil·lar	R-0	RC	Ovari
15	Pelvis P	Sarcoma***	R-0	RC	Endometri
16	Pelvis P	Sarcoma**	R-1	RC	Retroperitoneal
17	Pelvis C+P	Ca.escamós	R-0	RC	Cèrvix
18	Pelvis C	Adenocarcinoma	R-0	RC	Cèrvix

Tabla 1. Llistat de les pacients sotmeses a RIO per recidives. Clau de localització: C: pelvis central P: pelvis lateral: ganglis o parametri. *: Carcinosarcoma **: Liposarcoma ***: Leiomiomasarcoma. R-0: Ressecció amb marges lliures R-1: Ressecció amb marges infiltrats RL: Recidiva local en l'àrea irradiada RC: Remissió completa M1: Metàstasi a distància

CIRURGIA DE LA RECIDIVA	
Marges lliures (R-0)	8
Marges positius R-1	10

Tabla 2. Resultats patològics de l'estudi de marges de la cirurgia de ressecció de les recidives pelvianes i retroperitoneals

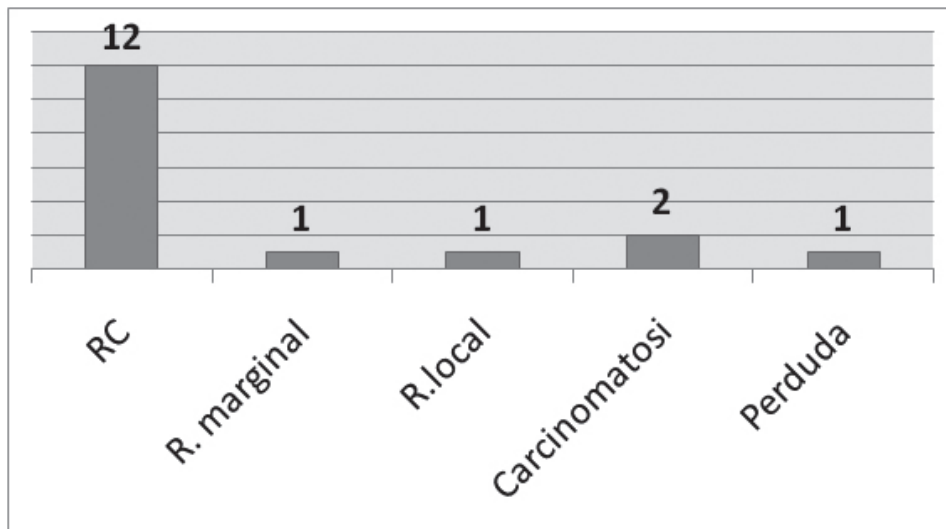


Fig. 1. Estat evolutiu de les pacients sotmeses a cirurgia i RIO per recidives pelvianes o retroperitoneals. RC: remissió completa R. Marginal: Recidiva al límit de l'àrea irradiada amb RIO.



Fig. 2: Localització de les recidives tumorals sotmeses a cirurgia amb finalitat curativa i RIO