



## EFFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA CON PROTONES PARA CORDOMA Y CONDROSARCOMA PEDIÁTRICO

**Pregunta:** Informar sobre los estudios actualizados sobre la efectividad de la Radioterapia de Protones con Haz de Lápiz para Cordoma y Condrosarcoma Pediátrico, remita informes sobre los Tratamientos indicados para los cordomas de clivus y bibliografía actualizada. Asimismo, informe sobre la idoneidad de los reportes adjuntos de las Universidades de Ohio, EEUU y Navarra, España. Informe si nuestro país cuenta con Centros especializados de Radioterapia con haz de protones.

**Respuesta:** Los Cordomas son tumores muy poco frecuentes (0.08 casos por 100.000 personas/año) correspondiendo a los originados en el Clivus o base del cráneo un 10 a 30 % de los casos. Menos del 5 % corresponde a niños menores de 5 años. Son tumores difíciles de curar por la alta agresividad y capacidad de invadir localmente, así como a la tendencia a persistir o recurrir luego de los tratamientos locales (1,2).

Los factores más importantes que condicionan la expectativa de vida es el subtipo histológico y la posibilidad de extraerlo en forma completa con la cirugía. Los localizados en el Clivus (base del cráneo) tienen dificultades mayores siendo posible extraer en forma completa el tumor al menos macroscópico entre el 30 y 80 % de las veces en manos entrenadas. A pesar de una cirugía adecuada es muy alta la proporción de tumores que recurren en el sitio del tumor original o en los márgenes cercanos. La radioterapia administrada luego de la cirugía disminuye la posibilidad de que el tumor recurra luego de la cirugía o ayuda a un control del crecimiento del mismo por un mayor período de tiempo. El segundo factor importante es el tipo de Cordoma siendo el Cordoma Condroide, que representa el 5 a 15 % de los Cordomas y tiene características similares a los Condrosarcomas, el de mejor pronóstico. Le sigue el Cordoma clásico y por último es el Cordoma indiferenciado el que tiene el peor pronóstico. El Cordoma Condroide se asocia con expectativa de vida media de 15.8 años (versus 4,1 del Cordoma clásico) y la gran mayoría se originan en el Clivus tal cual es citado en la revisión enviada (1). En población pediátrica la expectativa de vida de individuos con Cordoma, de acuerdo a datos del SEER, es de 69 % a 5 años y de 41 % a 10 años con los tratamientos convencional (2). Es importante destacar que el no control del tumor no solo disminuye la expectativa de vida, sino que puede afectar la calidad de vida por un menor control de los síntomas relacionados a la extensión local del tumor. Alteraciones endócrinas por compromiso de la hipófisis, o trastornos visuales por compromiso el quiasma óptico, o compromiso de pares craneales, hidrocefalia, etc.

Como ocurre con los tumores raros, o poco frecuentes para hacer estudios comparativos controlados, es difícil establecer el mejor tratamiento pues los resultados de nuevos tratamientos son comparados con controles llamados históricos (mismos casos tratados en un período anterior con terapias aparentemente menos eficaces). Sin embargo, en ese período no solo puede haber mejorado un tipo de tratamiento sino también otros aspectos del diagnóstico y tratamiento que pueden influenciar los resultados. Es así que las mejores técnicas diagnósticas de imágenes permiten un mejor estudio de la localización y la extensión del tumor con una mejor selección de tipo de cirugía y de su ejecución. Asimismo, los adelantos en las técnicas quirúrgicas pueden mejorar los resultados de la Radioterapia por ser menor el volumen residual que queda después de la cirugía y que hay que tratar con la misma (2).

Haciendo esta aclaración la radioterapia luego de la cirugía es considerada el tratamiento estándar, pues disminuye el riesgo de reaparición de la enfermedad, y en nuestro país se hace con equipos de Radioterapia con fotones (Aceleradores lineares con potencias de 6 a 12 MEV). No hay en la Argentina en este momento ningún equipo de Radioterapia con Protones. Hay un proyecto en curso para su instalación en el Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo" pero está aún en evaluación.

La limitación de la radioterapia en esta enfermedad está dada por un lado por la poca



sensibilidad de la célula tumoral del Cordoma a la misma, requiriendo dosis altas a ser aplicadas en el sitio del tumor, y en segundo lugar por la proximidad en los tumores de Clivus a estructuras nerviosas, en este caso el tronco cerebral, que no toleran esas dosis altas de Radioterapia. Asimismo, en población pediátrica la sensibilidad al daño por la radioterapia es mayor que en los adultos (1).

La radioterapia fraccionada con fotones produce un efecto en todo el recorrido del haz por los tanto los tejidos sanos por delante y por detrás del haz son también afectados. La radioterapia con fotones ha evolucionado mucho estos años y ha incorporado nuevas técnicas de planificación del blanco a tratar (Tridimensional Conformada), técnicas de control más preciso del área a irradiar con imágenes in situ (IGRT = Image Guided Radiation Therapy = Radioterapia guiada por imágenes) y técnicas de administración de rayos muy localizada para proteger los tejidos sanos con técnica de IMRT (Intensive Modulated Radiation Therapy = Radioterapia de Intensidad modulada) o de SBRT (Stereotaxic Beam Radiation Therapy = Radioterapia estereotáxica) que utiliza pocas fracciones pero de dosis muy altas concentradas en un blanco muy preciso. Estos adelantos tecnológicos han permitido mejorar la capacidad de dar dosis altas requeridas con mayor precisión y menor toxicidad posterior en muchos tumores, aunque la experiencia con esta tecnología en los Cordomas de Clivus es limitada.

La Radioterapia con protones se viene desarrollando en los últimos años basados en las propiedades de los protones de desacelerar su energía hasta que se frenan por completo liberando en ese momento la máxima energía en forma muy localizada sin afectar los órganos por detrás del área a irradiar. La profundidad de la dosis máxima depende de la energía del haz de protones en MeV. Esto hace que el efecto secundario por afección de tejidos sanos sea menor con los protones que aún con las técnicas actuales de radioterapia con aceleradores lineales. Una de las indicaciones más claras para la utilización de estos equipos de Protones es el tratamiento de los tumores en niños, sobre todo en sistema nervioso central o en la base del cráneo, con el objetivo de proteger lo máximo posible los tejidos sanos y disminuir la posibilidad de que haya efectos adversos a corto, mediano y largo plazo.

En el caso de los Cordomas de Clivus en niños la dosis administrada en tejidos sanos con protones es menor que la administrada con fotones aun con IMRT (2,5,6) sobre todo en el tronco cerebral que es la estructura cercana de mayor riesgo. Los reportes más recientes en número pequeños de casos y en pacientes posiblemente seleccionados sugieren una mejor evolución a largo plazo y menor cantidad de complicaciones (5,6)

Finalmente es de hacer notar que en general las publicaciones tienden a mostrar las series de casos con mejor evolución y obtenidas en centros de alto volumen de casos y alta complejidad. Esto no refleja con exactitud la realidad de la mayoría de los casos.

#### Bibliografía

1. R, G. Campbell y col. Contemporary management of Clivus Chordomas. *Head and neck Oncology* 2015; 23: 153-161.
2. M.L. McMaster y col. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973-1995. *Cancer Causes Control*. 2001;12: 1-11.
3. A. Jahangiri y col. Factors predicting recurrence after resection of clival chordoma. *Neurosurgery* 2015; 76: 179-185.
4. S. Lozares, F. Mañeru y S. Pellejero. Radioterapia de partículas pesadas. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2009; 32: 85-95.
5. B. Rombi y col. Spot-Scanning Proton Radiation Therapy for pediatric Chordoma and Chondrosarcoma: Clinical Outcome of 26 patients treated at Paul Scherrer Institute. *Int. Journal Radiation Oncol Biology & Physics*. 2013; 86: 578-584.
6. B. Rombi, y B. Timmermann. Proton Beam Therapy for Pediatric Chordomas: State of the Art. *International Journal of Particle Therapy*: Fall 2014, Vol. 1, No. 2, pp. 368-385