



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA

**MANEJO DEL GLOMUS CERVICAL CON
RADIOTERAPIA EXTERNA, COMPARACIÓN
DE TÉCNICA 3D VERSUS IMRT, EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD:**

RADIO-ONCOLOGÍA.

P R E S E N T A:

DR. JUAN CARLOS LARA BEJARANO.

**DIRECTOR DE TESIS, JEFE DEL PROGRAMA Y
SERVICIO DE RADIO ONCOLOGÍA:**

DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por su gran regalo inmerecido, y por haberme permitido seguir adelante.
Dad gracias en todo, porque esta es la voluntad de Dios para con vosotros en Cristo Jesús. 1 Tes 5:18

A mi esposa. Ana, eres la bendición más grande que Dios me ha otorgado. Un pilar fundamental en la familia, mujer virtuosa... te hallé.

Jn 3:27. No puede el hombre recibir nada, si no le fuere dado del cielo.

A mis hijos, por permitirme conocer que es ser padre.

A mis padres y demás familia (por su apoyo).

Y en mención especial, a mis suegros por tratarme como un hijo.

INDICE.

AGRADECIMIENTOS	2
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
4. HIPÓTESIS.....	13
5. OBJETIVOS.....	14
6. JUSTIFICACIÓN.....	14
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
8. ANALISIS ESTADISTICO.....	20
9. RESULTADOS.....	20
10.DISCUSIÓN.....	30
11.CONCLUSIÓN.....	32
12.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

1. INTRODUCCIÓN.

Los paragangliomas (PG) son tumores neuroendocrinos derivados de cuerpos glómicos extra adrenales, localizados a lo largo del Sistema Nervioso Autónomo y nervios craneales, con importante componente vascular, se dividen en 2 grupos: PG simpáticos (conocidos como feocromocitomas extraadrenales) y los PG parasimpáticos, denominados según su localización en carotídeos, yugulotimpánicos, vagales, laríngeos y aorticopulmonares, con una capacidad del 1% de liberar catecolaminas (1, 2), sin embargo pueden surgir de cualquier parte del cuerpo que contenga restos embrionarios de células de la cresta neural (3).

2. MARCO TEÓRICO:

El cuerpo carotídeo fue descrito por primera vez por Van Haller en 1743, mientras que el término de paraganglioma lo describió por primera vez Khon y en 1891, Marchand reportó el primer paraganglioma del cuerpo carotídeo. Se han otorgado los siguientes términos para esta misma entidad: tumor del cuerpo carotídeo, tumor glómico, quemodectomas y tumor no cromafín, siendo estos términos menos utilizados y por lo tanto actualmente obsoletos (4).

EPIDEMIOLOGÍA

La edad promedio de presentación de esta entidad es en la quinta década de la vida, con un rango de entre los seis y los 82 años, siendo la edad promedio de 43 años, con una relación hombre mujer de 8.3:1. Es un tumor de crecimiento lento, teniendo una media de duplicación de crecimiento de 4.2 años (3, 5).

Son raros con una incidencia global estimada que va desde 2-8 casos por millón por año hasta de 1/300,000 casos por año, generalmente son asintomáticos (3, 6, 7). Los PG de cabeza y cuello, generalmente son parasimpáticos, siendo su presentación a lo largo de las ramas del nervio vago y del glossofaríngeo, siendo su presentación por frecuencia la siguiente: la más común la bifurcación de la arteria carótida común, bulbo yugular, cavidad timpánica y a lo largo del nervio vago (7).

Como se comentaba los PG del cuerpo carotídeo, constituyen menos del 1% de los tumores en todo el cuerpo (0.03%), el 0.6% de todos los tumores de cabeza y cuello; y el 60-70% de los PG de cabeza y cuello (4, 8). Aunque sean tumores raros siempre deben de considerarse en el diagnóstico diferencial de tumores de cabeza y cuello de localización lateral (8).

ETIOLOGÍA

La etiología es incierta y no se conoce, sin embargo, la predisposición genética y la estimulación crónica de hipoxia son los factores etiopatogénicos más prevalentes. Se ha documentado reportes de aumento de incidencia de PG, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y gente que vive en altas altitudes, ya que las células del cuerpo carotídeo, comúnmente detectan cambios en la presión parcial de oxígeno (pO₂), presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂) y niveles de pH (9).

Los PG de cabeza y cuello tienen una relación íntima con estructuras neurovasculares. Su localización es estratégica, permitiendo desarrollar funciones quimiorreceptoras en respuesta a alteraciones de las concentraciones de gases en la sangre arterial. Otro aspecto importante es la función quimiorreceptora sensitiva en los cuerpos carotídeos, los cuales son sensibles a las alteraciones o cambios en la pO₂, pH y pCO₂ sanguínea siendo que la hipoxemia crónica estimula la hiperplasia del mismo cuerpo carotídeo (5, 10, 11).

Los PG presentan una estructura muy similar a la de un paraganglio normal, teniendo algunas variaciones en el tamaño y forma, pero la principal diferencia en esta neoplasia es la proliferación de las células principales en nidos rodeados de células sustentaculares que representan del 1 al 5% de las células de paragangliomas y que presentan una prominente red vascular (5, 10, 11).

Estos tumores se desarrollan de las células paraganglionicas del cuerpo carotídeo el cual se desarrolla de elementos tanto mesodérmicos como elementos neuronales provenientes del ectodermo de la cresta neural (4).

PATOLOGÍA

La anatomía patológica de los PG es idéntica, sin importar su lugar de origen. La mayoría son macroscópicamente ovoideos o lobulados, rodeados de una cápsula fibrosa y condensada rojiza o gris rosada (12). Son tumores que van de 2-12cm con una media de 5.4cm (1-3).

Los PG, son arquitectónicamente similares a los paraganglios normales, con variaciones en el tamaño y forma y en la proliferación en nidos de las células principales y en la formación de prominentes redes vasculares. Se han descrito tres patrones arquitectónicos (5):

- 1) Patrón de Zellballen o modelo normal, caracterizado por células principales las cuales pueden ser ovoideas o poligonales con núcleos uniformes o pleomórficos, vesiculares o hipercromáticos, dispuestos en nidos, rodeados de estroma vascular (12).

- 2) Patrón angiomatoso, con células alargadas en forma de huso o células principales en forma de media luna y apariencia de capilares.
- 3) Patrón adenomatoso, con una marcada similitud entre las células principales y las células epiteliales, por ejemplo células polihédricas con abundante citoplasma y arreglos columnares.

Existen marcadores inmunohistoquímicos para poder analizar las muestras patológicas de pacientes con paragangliomas, debido a la arquitectura bifásica. Por lo anterior la pruebas para proteína S-100 y cromogranina, son positivas en esta entidad, así como enolasa neuroespecífica, sinaptofisina y la proteína fibrilar ácida de la glía (12, 13).

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Se ha reconocido la forma familiar de los PG. La primera descripción fue realizada en 1933 por Chase con dos hermanas presentando tumores en el cuerpo carotídeo. En el mismo año Goekoop describió la asociación familiar en los PG yugulares y en 1956 Linn y Proctor reportaron la asociación familiar en los PG vagales (14).

Por lo tanto, los PG carotídeos pueden ser esporádicos o familiares. Los casos esporádicos son más comunes en las mujeres (9, 12).

Los tumores familiares representan cerca del 10% de todos los PG carotídeos, tienen una transmisión autosómica dominante a través del gen 11q23 con penetrancia variable y se caracterizan por tener una alta incidencia bilateral, (9, 12, 15). Se considera que no hay correlación entre el sexo y la edad, tienden a presentarse a edades más tempranas, debido a la penetrancia y expresividad fenotípica variable de este tumor, la edad de presentación, tipo y extensión tumoral además de que la probabilidad de bilateralidad es difícil de predecir (9, 14).

Como mencionamos previamente, la predisposición genética y la estimulación crónica de hipoxia son los factores etiopatogénicos más prevalentes en esta enfermedad, este último factor explica porqué los PG ocurren en pacientes que viven en altas altitudes. Y el factor familiar explica la presentación en más de un sitio anatómico o la presentación bilateral a nivel de cuello (12, 15).

Del 10% de los PG familiares, estos están asociados a síndromes hereditarios, principalmente a la Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 2, enfermedad de Von Hippel Lindau y Neurofibromatosis tipo 1. Una pequeña fracción está asociada a otros síndromes como Síndrome de la Tríada de Carney, Síndrome de Carney-Stratakis y muy raro asociado a Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 (16).

Durante la última década, la principal mutación asociada al síndrome familiar de PG/feocromocitoma esta en el gen de la succinato deshidrogenasa (SDH), que codifica subunidades de proteínas (A, B, C, D). Esta mutación también se ha asociado a la forma esporádica. (16, 17).

La mutación de la sub-unidad D del gen SDH, se encuentra en 79% de los PG de cabeza y cuello, 53% en feocromocitoma adrenal, 39% en feocromocitoma extra-adrenal y 78% en tumores benignos multifocales, por lo que su detección debe llevar a realizar otros estudios como tomografía toraco-abdominal y realizar un escaneo corporal con Indio 111 octreoctido (17).

La mutación SDH, conlleva a 5 síndromes de paraganglioma hereditario (PGL1 - 5), los cuales son caracterizados por ser autosómicos dominantes de penetrancia variable y son dados por 5 mutaciones en las subunidades del gen de la SDH (A, AF2, B, C, D). El más común es el PGL-1, el cual es asociado a mutación SDHD, sigue el PGL-4 asociado a mutación en SDHB, PGL-3 asociado a mutación SDHC, PGL-2 asociado a SDHAF2 y PGL-5 asociado a mutación en SDHA (18, 19).

Actualmente otras susceptibilidades genéticas como la quinesina familiar 1B (KIF1B), EGLN1/PHD2, proteína transmembrana 127 (TMEM 127) y factor X-Myc asociado (MAX), deben de agregarse a la lista (16).

PATOGÉNESIS

Aunque no es clara, se considera el involucro tanto del Factor Inducible de Hipoxia (HIF), VHL y las mutaciones en el complejo SDH. El primero promueve la adaptación y sobrevivencia celular ante la hipoxia. Las mutaciones en los segundos se asocian a la habilidad de causar una respuesta pseudohipoxica, no permitiendo actuar al HIF (estabilización HIF) (20, 21, 22).

Los paragangliomas pueden presentar mutaciones en VHL/SDHx, lo que lleva a la estabilización de HIF, disregulación y sobreexpresión, asociándose a angiogénesis, hipoxia y reducción de la respuesta oxidativa (23).

POTENCIAL PARA MALIGNIZAR

Tanto los PG familiares como los esporádicos, tienen el potencial para malignizar, la tasa reportada va desde 2- 50% (9, 14).

El potencial de malignidad de estos tumores no puede valorarse por medio del estudio histopatológico, debido a que las características histológicas como pleomorfismo nuclear, necrosis, tasa de mitosis, y la invasión local pueden ser vistos en paragangliomas benignos. El diagnóstico de malignidad se realiza cuando se reporta invasión a ganglios linfáticos, vasos sanguíneos, nervios, vía aérea o la base del cráneo, y no por el tamaño o las características histológicas.

De forma muy rara han llegado a metastatizar a riñón, tiroides, páncreas, cerebro y pulmones, aunque la mayoría de los PG malignos se quedan confinados al cuello (9, 24, 25, 26, 27, 28).

Existen muchos intentos para poder crear un sistema de puntuación histológico para determinar si existe posibilidad de que un feocromocitoma o PG malignice. El mejor conocido es el sistema: “Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scales Score” (PASS), el cual cuenta con 12 características histológicas (ver tabla 1). Una puntuación de cuatro o menos habla de la benignidad tumoral, mientras que los valores de 6 o más se asocian más a menudo a tumores malignos (29).

TABLA 1. ESCALA DE PUNTUACIÓN PASS

CARACTERÍSTICA	PUNTUACIÓN (Número de puntos asignados)
Nidos grandes o crecimiento difuso (>10% volumen tumoral).	2
Necrosis tumoral confluyente (no cambios degenerativos) o central (nidos medianos o largos).	2
Alta celularidad.	2
Monotonía celular.	2
Tumor de células ahusadas (aún si son focalizadas).	2
Figuras mitóticas >3/10 HPF.	2
Figuras mitóticas atípicas.	2
Extensión dentro de tejido adiposo.	2
Invasión vascular.	1
Invasión capsular.	1
Pleomorfismo nuclear profundo.	1
Hipercromasia nuclear.	1
	TOTAL 20

Am J Surg Pathol 2002; 26:551.

Los paragangliomas malignos son más común que se presenten en pacientes que tienen mutación SDH en subunidad B, por lo que está justificado la evaluación de enfermedad diseminada en estos casos (30, 31).

DIAGNÓSTICO

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Usualmente los PG son asintomáticos, la sintomatología es “volumen dependiente”. Puede presentarse como un tumor no blando de lento crecimiento en cuello anterior al esternocleidomastoideo, a nivel tiroideo, pudiendo ser móvil en su eje lateral, pero con restricción en su plano cefalocaudal (signo de Fontaine), transmitiendo el pulso carotídeo o presentando thrill. Los síntomas más comunes son cefalalgia (72%), sudoración (69%) y palpitaciones (51%), ocasionalmente los pacientes pueden cursar con dolor, disfagia, ronquera, síndrome de Horner, tinnitus y pérdida de la audición. La sintomatología descrita previamente es debida a la cercanía del tumor con los vasos carotídeos y con los nervios craneales X-XII, siendo que el aumento de tamaño tumoral puede ocasionarla. A su debido a que puede presentar descargas catecolaminérgicas, a las palpitaciones y sudoración, puede agregarse fluctuaciones en hipertensión y enrojecimiento (3 – 5, 9).

Los PG, varían en su localización, presentación es decir solitarios o múltiples, esporádicos o hereditarios, benignos o malignos, siendo que las series desde hace 15 años han refutado la “regla del 10 por ciento” (10 por ciento bilateral / múltiple, 10 por ciento Familiar, 10 por ciento extraadrenal, 10 por ciento maligno), siendo anticuada actualmente esta regla (32). Se piensa que ahora el 26% son múltiples y que de un tercio a la mitad de pacientes se presentan de forma hereditaria, así como de un 15-20% secretan catecolaminas (33). En general se describen 4 tipos de presentación que van desde un efecto de masa, hipersecreción colaminérgica, hallazgos incidentales en estudios imagenológicos o hallazgos por mutaciones (34).

Tienden a ser pequeños a nivel de base de cráneo y de cabeza y cuello comparados con los que se presentan en otra región, con un volumen medio de 17cm³ (34).

EVALUACIÓN INICIAL Y DIAGNÓSTICO

Para las tumoraciones en cabeza y cuello la evaluación inicial puede ser con ultrasonografía o de preferencia tomografía computada. Por ultrasonido se encontrara el PG carotídeo como una masa sólida bien definida hipoecoica a nivel

de la bifurcación carotídea, puede ser hipervascularizada con ultrasonido dúplex, aunque si no existe hipervascularidad no se excluye el diagnóstico (35).

Los hallazgos tomográficos incluyen masa homogénea que va del rango de 40 a 50 unidades Hounsfield, a la aplicación del medio de contraste hay reforzamiento de la lesión con un retraso en el “washout”. A su vez la tomografía es la mejor herramienta para PG yugulotimpánicos, los cuales pueden mostrar destrucción del hueso temporal, y ayuda para usar la clasificación de Fisch (36).

La distinción entre PG carotídeos y yugulotimpánicos puede realizarse por lo siguiente:

- Cuerpo carotídeo: se ubican en la bifurcación de la carótida común con desplazamiento posterolateral de la arteria carótida interna.
- Yugulotimpánicos: provocan un involucro temprano de la base de cráneo y destrucción de la cadena osicular.

La resonancia magnética con gadolinio, permite definir estructuras vasculares, infiltración de la duramadre, crecimientos intradurales. En secuencia T1 presentan una matriz de densidad de señal intermedia con áreas dispersas de vacío de señal, que reflejan vasos sanguíneos de alto flujo. La secuencia T2, presentan apariencia de intensa hipervascularidad con el signo clásico de “sal y pimienta” en lesiones mayores a 1.5cm. En cuanto al uso de tomografía con emisión de positrones (PET-CT), no es un procedimiento diagnóstico inicial, sin embargo si se utiliza, no deberá de pensarse en utilizar 18-fluorodeoxiglucosa, los metabolitos más indicados son el I-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) y los asociados al receptor de somatostatina (Indio-111pentreoide, octreoscan) (37).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los PG carotídeos, incluye en los adultos: linfadenopatía, quistes de la hendidura branquial, tumores de glándulas salivales, tumores neurogénicos y aneurismas de la carótida interna. A su vez las masas yugulotimpánicas incluyen: schwannomas y meningiomas, sin embargo no se presentan con tinnitus pulsátil, o pérdida auditiva (3, 9).

CLASIFICACION.

Los PG carotídeos, se clasifican de acuerdo a los criterios de Shamblin, los cuales están basados en la dificultad de la resección quirúrgica y las complicaciones postoperatorias (3, 19, 38, 39):

- TIPO I: Las carótidas son desplazadas y están apoyadas sobre la superficie tumoral.

- TIPO II: Las carótidas están parcialmente rodeadas, haciendo un surco en la superficie del tumor.
- TIPO III: Las carótidas están rodeados completamente por el tumor.

Para los PG yugulotimpánicos, el sistema de clasificación propuesto actualmente es el de Fisch y Glasscock/Jackson (39).

TRATAMIENTO

Las opciones del tratamiento incluyen resección quirúrgica o radioterapia. Sin embargo el tratamiento de PG carotídeo ha sido controversial, debido que son tumores con bajo potencial de malignidad y alta tasa de complicación quirúrgica, que va de una tasa de mortalidad de 5 – 13%, y complicaciones neurológicas del 8 – 20%. En general la resección se prefiere para los PG localizados debajo del cuello, tumores que por su localización son sintomáticos y para aquellos secretores de catecolaminas (9, 40).

El tratamiento quirúrgico estándar de PG carotídeo incluye, una exposición quirúrgica amplia, control vascular proximal y distal, identificación y preservación de estructuras neurovasculares, disección subadventicia tumoral, disección tumoral de las arterias carótidas, ligadura de las arterias carótidas si es necesario y derivación vascular con colocación de injerto cuando fuere necesario (41).

A su vez 2 puntos importantes para elegir el tratamiento quirúrgico son el tamaño tumoral y la clasificación de Shamblin. Generalmente tumores de 4-5cm o mayores, tienden a presentarse como Shamblin III. El tratamiento quirúrgico de estos tumores se ha asociado a mayor riesgo de sangrado, lesiones a nervios craneales y complicaciones posoperatorias (38, 39, 42).

La vascularidad se define mejor con una arteriografía por sustracción, ya que muestra el desplazamiento de los vasos, invasión y compromiso tumoral además de que muestra adecuadamente la circulación intracraneal. Se recomienda su uso para los PG de cuerpo carotídeo aun cuando la extensión tumoral es bien definida por la tomografía o resonancia magnética (43, 44).

Al saber la vascularidad y el tamaño, hay autores que justifican la embolización preoperatoria de la arteria principal dentro de las 48 horas a la cirugía. Esto con el fin de reducir el tamaño tumoral, sangrado y otras complicaciones, con el fin de facilitar la resección, sin embargo aún no hay un consenso que justifique la utilización de la embolización pre-operatoria (44).

La mayor morbilidad asociada a la cirugía es la disfunción de los nervios craneales posoperatoria (20%). Otras incluyen: sangrado (6%) e infartos (1%), siendo como

se ha comentado, el tamaño tumoral mayor a 4 centímetros un factor adverso para presentar alteraciones en los nervios craneales (45, 46).

La radioterapia es utilizada para pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico o embolización por la edad, comorbilidades, pacientes que requieran un sacrificio extenso de estructuras neurovasculares o aquellos con tumor recurrente posterior a tratamiento quirúrgico. El mecanismo, aunque no es del todo conocido, se considera que es la inducción de endoarteritis obliterativa con fibrosis del componente vascular tumoral, el objetivo del tratamiento es la estabilidad tumoral, definiendo esto como el intento curativo, siendo la regresión tumoral, resultados no esperados pero si se presentan, son altamente satisfactorios. Con esta definición se ha logrado obtener del 90 – 95% del control tumoral, para lograr estos resultados, se requieren de amplios volúmenes, siendo el GTV (gross tumor volumen por sus siglas en inglés), la enfermedad visible por tomografía o resonancia contrastadas, no existiendo la necesidad de realizar un incremento a para formar un CTV (clinical target volume, por sus siglas en inglés), debido a que no existe enfermedad subclínica a cubrir, y dando un margen de 1 a 5 mm para formar un PTV (planning target volumen por sus siglas en inglés) (9, 40, 47).

Para radioterapia externa, la dosis utilizada para el tratamiento de PG de cuello va de 45 a 50Gy en fraccionamiento convencional al PTV. Dosis menores a 45Gy se han asociado a recurrencia local y mayores a 50Gy se han asociado a mayor morbilidad. Las técnicas utilizadas son 3D o radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés), siendo una técnica sofisticada esta última, lo cual lleva a disminución en las (48, 49).

La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) o radiocirugía estereotáctica (SRS) cuando es intracraneal, se refiere a depositar una dosis ablativa alta a una pequeña cantidad a un pequeño blanco, con la precisión estereotáctica pero en una sola sesión (o hipofraccionado de 2 a 5 sesiones). Permite una alta conformación de dosis al volumen blanco con una rápida de la misma fuera del PTV, la cual se puede realizar mediante *gamma-knife* o acelerador lineal. Se limita para tumores pequeños (hasta 3cm), siendo la dosis de 12 a 15 Gy en una sola fracción, obteniendo control tumoral mayor al 90% (47, 50).

Los efectos adversos de la radioterapia dependen del sitio irradiado, que pueden ser mucositis transitoria, radiodermatitis, derrame del oído medio, disminución en la agudeza auditiva, xerostomía, entre otros, sin embargo estos efectos se pueden disminuir con las técnicas sofisticadas como IMRT, que disminuye el riesgo de toxicidad severa (grado II a IV de la RTOG o QUANTEC) (47, 51, 52, 53).

Para el tratamiento de los PG de cabeza y cuello, las técnicas de tratamiento han ido evolucionando, desde utilizar radioterapia con cobalto (2D), aceleradores lineales con simulación con tomografía (3D), modulación de la intensidad del haz de fotones (IMRT), hasta otorgar grandes cantidades de dosis en regiones pequeñas (SRS/SBRT), esto no impacta en el control local, ya que con todas estas técnicas se han otorgado cifras de control mayores del 90%, sin embargo el impacto radica en los efectos adversos (54).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La incidencia de PG carotídeo en general es baja, las opciones de tratamiento se limitan a la parte quirúrgica, la cual por la localización y naturaleza de enfermedad, tiende a presentar mayor tasa de complicaciones, y al tratamiento con radioterapia.

En los últimos años, la radioterapia ha evolucionado en la planificación del tratamiento, lo que ha permitido otorgar mayor dosis en el blanco tumoral con disminución de toxicidad en los tejidos vecinos con técnicas más sofisticadas de tratamiento como 3D o IMRT, siendo esta última más eficaz para disminuir la toxicidad.

En el Hospital General de México (HGM), contamos con técnicas de tratamiento 3D e IMRT. Por lo tanto, se revisaron los casos de pacientes tratados con estas técnicas de tratamiento, para comparar su control local y efectos adversos.

Pregunta de trabajo:

¿Es la radioterapia de intensidad modulada en el manejo de los pacientes con paraganglioma carotídeo, la mejor opción de tratamiento?

4. HIPÓTESIS

En el HGM, el tratamiento del PG de cabeza y cuello, específicamente del carotídeo, depende de la localización, tamaño y grado según la escala de Shamblyn, para decidir si el paciente será tratado quirúrgicamente o podría beneficiarse del tratamiento con radioterapia, esto debido a los efectos adversos que pueden presentarse con la cirugía que va desde parálisis en los pares craneales hasta alteraciones vasculares cerebrales, mismas que no se presentan al utilizar radioterapia y los resultados en control local son similares.

A su vez el tratamiento con radioterapia 3D o IMRT, técnicas con las que contamos en el Servicio de Radioterapia del HGM, ha evolucionado a tal grado

que los efectos adversos, se limitan a mucositis, alteraciones auditivas, xerostomía, radiodermatitis. Mismos efectos, aunque no son incapacitantes, si afectan la calidad de vida durante el tratamiento y posterior al mismo.

Es por ello, que consideramos que recibir tratamiento de PG cervical con IMRT brinda una mejoría y ventaja en términos de menores efectos adversos, al compararse con el manejo de radioterapia en 3D.

5. OBJETIVOS

Reportar la experiencia del tratamiento de PG cervical en el HGM con radioterapia, utilizando técnicas 3D e IMRT, evaluando

- Respuesta al tratamiento.
- Toxicidad aguda.
- Toxicidad crónica.

6. JUSTIFICACIÓN.

Los PG, son tumores raros, que causan impacto clínico que va desde alteraciones estéticas hasta funcionales como alteraciones en la deglución, fonación etcétera. Las opciones terapéuticas van desde la cirugía obteniendo alta morbilidad en nervios craneales, por lo que la radioterapia juega un papel importante en el control local. Al ser una patología poco común, las series en tratamiento con radioterapia, hablan a cerca del tratamiento desde 2D, hasta radiocirugía. En el HGM la tecnología con la que contamos es 3D e IMRT.

Esta investigación tiene como objetivo principal evaluar la respuesta al tratamiento al utilizar estas dos técnicas de radioterapia, además de valorar la toxicidad aguda y crónica de cada técnica.

Con esta información, es posible justificar las ventajas y aclarar las desventajas en términos de respuesta al tratamiento y toxicidad, utilizando 3D o IMRT.

7. MATERIAL Y METODOS.

Para esta investigación, se realizó un estudio observacional, comparativo, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, analítico, en el Servicio de Oncología del HGM, en un periodo comprendido de septiembre 2009 a diciembre del 2015, se revisó la base de datos de con diagnóstico de PG de cervical, se obtuvieron 41 expedientes de pacientes con dicho diagnóstico, de los cuales 3 fueron tratados quirúrgicamente, y 38 fueron tratados en el Servicio de Radioterapia del HGM (55).

Tratamiento con radioterapia. Equipo, dosis y técnicas.

De los 38 pacientes, 15 pacientes fueron valorados por el médico tratante, considerándolo candidato al tratamiento con radioterapia, sin embargo, no iniciaron o completaron su tratamiento. Los 23 restantes, fueron tratados con acelerador lineal, Varian 21EX, con energía de 6 Mv, de ellos 9 pacientes fueron tratados con técnica conformal o 3D y 14 fueron tratados con IMRT.

De los 23 pacientes analizados, se utilizaron 3 esquemas de dosis, 50Gy en 25 fracciones en 8 pacientes, 50.4Gy con dosis de 1.8Gy por fracción en 3 pacientes y 54Gy con dosis de 1.8Gy por fracción en 12 pacientes.

Con tal información, se realizaron los siguientes criterios para la selección de los pacientes:

Criterios de selección de los grupos de intervención.

Criterios de Inclusión:

- Diagnóstico de PG cervical por medio de Tomografía contrastada.
- Shamblin I, II o III.
- Pacientes tratados con radioterapia técnica 3D e IMRT.

Criterios de Exclusión:

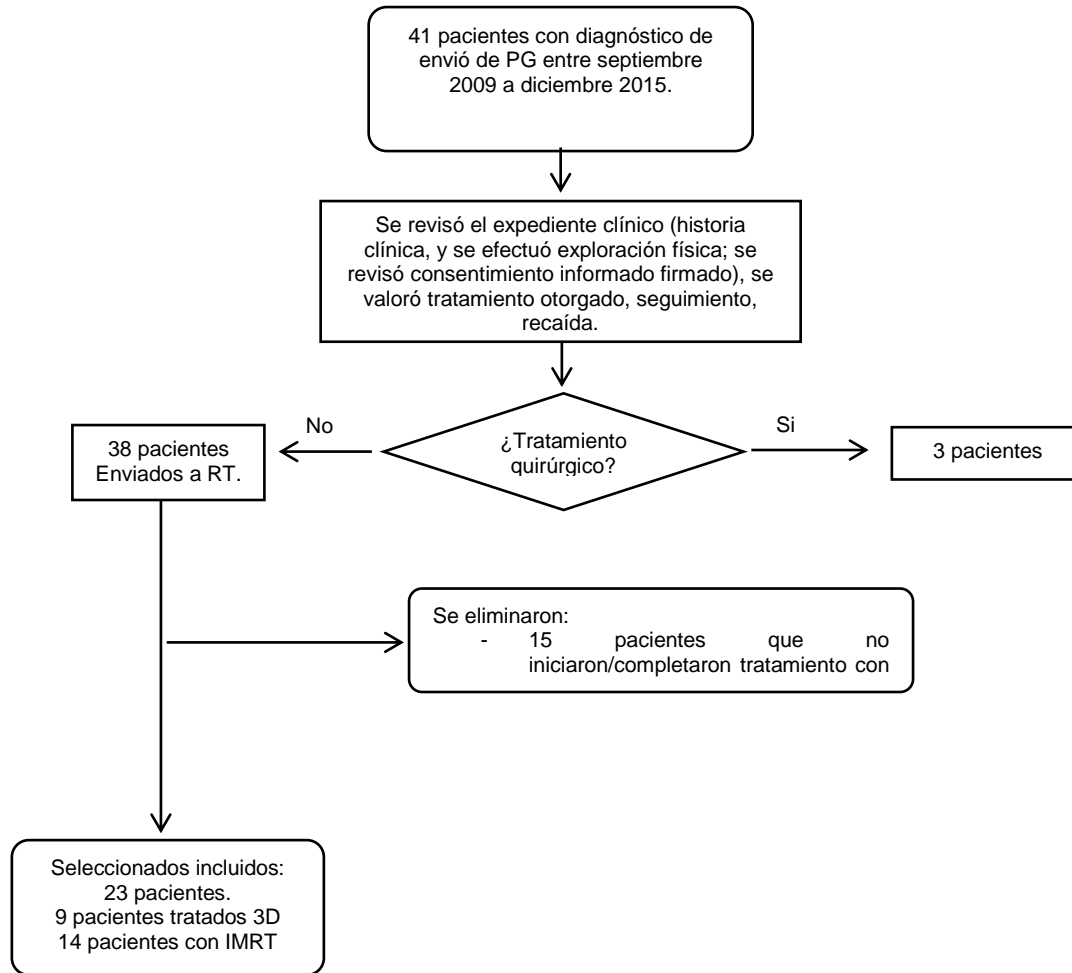
- Recibieron tratamiento quirúrgico.

Criterios de eliminación:

- Que no iniciaron/completaron tratamiento con radioterapia.

FIGURA 1. SELECCIÓN DE PACIENTES.

FLUJO DE SELECCIÓN DE PACIENTES



Definición de variables.

Se comparó el manejo 3D e IMRT, en términos de control local y toxicidad aguda y crónica en función de las siguientes variables, las cuales se analizan en la tabla 2:

TABLA 2. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo desde la fecha de nacimiento hasta el ingreso	Años	Media, Desviación estándar
Género	Cualitativa nominal	Condición de hombre o mujer	Femenino Masculino	Media, Desviación estándar
Escala de Shamblin	Cualitativa ordinal	Escala basada en la invasión de la arteria carótida	Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3	Frecuencia relativa y absoluta.
Tamaño	Cuantitativa	Extensión	Centímetros (cm)	Asociación lineal

tumoral	continua	transversal del tumor en su punto más ancho antes de iniciar el tratamiento.		con P Pearson, Rho de Spearman, T de student.
Técnica de radioterapia utilizada	Cualitativa nominal	Forma de radioterapia externa utilizada sea conformal o de intensidad modulada.	3D IMRT	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Dosis de radioterapia utilizada	Cuantitativa continua	Cantidad total de radiación suministrada.	Gray (Gy)	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Dosis por fracción utilizada	Cuantitativa continua	Cantidad de radiación suministrada por sesión.	Gray (Gy)	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad aguda	Cualitativa nominal	Presentación de efectos adversos al tratamiento en un tiempo menor a 90 días a partir de la primer sesión.	Sí No	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad crónica	Cualitativa nominal	Presentación de efectos adversos al tratamiento en un tiempo mayor a 90 días a partir de la primer sesión.	Sí No	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad aguda en piel	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un tiempo menor a 90 días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en piel.	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad crónica en piel	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un tiempo mayor a 90	Grado 0 Grado 1 Grado 2	Asociación lineal con P Pearson, Rho de

		días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en piel.	Grado 3 Grado 4 Grado 5	Spearman, T de student
Toxicidad aguda en mucosas	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un tiempo menor a 90 días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en mucosas.	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad crónica en mucosas	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un tiempo mayor a 90 días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en mucosas.	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad aguda en glándulas salivales	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un tiempo menor a 90 días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en glándulas salivales.	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad crónica en glándulas salivales	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un tiempo mayor a 90 días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en glándulas salivales.	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad aguda en	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un	Grado 0 Grado 1	Asociación lineal con P Pearson,

faringe		tiempo menor a 90 días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en faringe.	Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Rho de Spearman, T de student
Toxicidad crónica en faringe	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un tiempo mayor a 90 días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en faringe.	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad aguda en oído	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un tiempo menor a 90 días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en oído.	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Toxicidad crónica en oído	Cualitativa ordinal	Efectos adversos al tratamiento en un tiempo mayor a 90 días a partir de la primer sesión con base en la escala de valoración de toxicidad del sistema RTOG en oído.	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Asociación lineal con P Pearson, Rho de Spearman, T de student
Tamaño final del tumor	Cuantitativa continua	Extensión transversal del tumor en su punto más ancho al finalizar el tratamiento.	Centímetros (cm)	Media, Desviación estándar
Seguimiento en meses	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde la primera hasta la última consulta en el servicio de	Meses	Media, Desviación estándar

		oncología.		
Respuesta al tratamiento	Cualitativa ordinal	Clasificación realizada con base en la comparación de la medición clínica del tumor entre la primera y la última consulta.	Enfermedad estable Respuesta parcial Progresión	Regresión lineal

Seguimiento.

Los pacientes fueron evaluados con el fin de documentar la radiotoxicidad aguda y crónica. Se programaron entre 2 a 3 citas durante el tratamiento de RT, en el seguimiento se valoró a los pacientes cada 4 meses los primeros 48 meses y posteriormente cada 6 meses durante el resto del seguimiento. En cada consulta se evaluó el tamaño tumoral de forma clínica, definiendo:

- Respuesta parcial: disminución clínica del tamaño tumoral posterior al tratamiento con radioterapia.
- Enfermedad estable: sin aumento ni disminución de tamaño clínico posterior al tratamiento con radioterapia.
- Progresión: aumento clínico del tamaño tumoral posterior al tratamiento con radioterapia.

La toxicidad fue evaluada usando los criterios del Grupo Oncológico de Radioterapia (Radiation Therapy Oncology Group) (56).

8. ANALISIS ESTADISTICO

Para las variables cuantitativas: se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión.

Las correlaciones de toxicidad y respuesta al tratamiento fueron examinadas mediante estadística no paramétrica utilizando rho de Spearman, *definiendo como un resultado con significancia estadística una $p \leq .05$.*

Se utilizó el software SPSS V.22 (IBM, Chicago, Illinois. USA).

9. RESULTADOS

De los 23 pacientes analizados, la edad promedio fue de 46 años (rango de 22 a 77 años, con DS de +/- 15 años), predominó el sexo femenino, siendo 22 mujeres analizadas de los 23 pacientes. Seguimiento promedio de 26 meses (rango de 4 a 67 meses con DS de +/- 18 meses), siendo todos PG carotídeos. En total fueron tratados 9 pacientes con técnica conformal 3D (39%) y en 14 (61%) se utilizó la

técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada. Se utilizaron 3 esquemas de dosis, 50Gy en 25 fracciones en 8 pacientes (34%), 50.4Gy con dosis de 1.8Gy por fracción en 3 pacientes (13%) y 54Gy con dosis de 1.8Gy por fracción en 12 pacientes (52%) (Ver tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas.

VARIABLE	TOTAL n=23	3D n= 9	IMRT N=14
EDAD	22 – 77	22 – 57	30 – 77
Rango (X±DE)	(45.6±15)	(41.7±11.7)	(48.0±17)
GENERO			
Masculino.	1/(5%)	1/(11%)	0
Femenino.	22/(95%)	8/(89%)	14/(100%)
ESCALA DE SHAMBLIN			
I	1/(5%)	0	1/(7%)
II	4/(18%)	2/(22%)	2/(14%)
III	18/(79%)	7/(78%)	11/(79%)
DOSIS/FRACCIONAMIENTO			
50Gy/25 fracciones.	8/(34%)	2/(22%)	6/(43%)
50.4Gy/28 fracciones.	3/(13%)	0	3/(21%)
54Gy/30 fracciones.	12/(52%)	7/(78%)	5/(36%)

Respuesta al tratamiento.

La respuesta al tratamiento fue la siguiente: en 17 pacientes (78%) se obtuvo respuesta parcial al tratamiento, en 5 pacientes (17%), no se obtuvo respuesta, un paciente (4%) presentó progresión tumoral ($p = 0.41$). En cuanto técnicas de tratamiento, con técnica de IMRT se produjo respuesta parcial de 11 pacientes (79%), 2 pacientes (14%) no tuvieron respuesta y una paciente presentó progresión (7%). En técnica conformal 6 pacientes (67%) tuvieron respuesta parcial 3 pacientes sin respuesta (33%), y ninguno progresó, ($p=0.46$) (Ver tabla 4 a 6).

Tabla 4. RESPUESTA AL TRATAMIENTO: NA: no aplica; 3D: Técnica conformal; IMRT: Técnica de radioterapia de intensidad modulada.

TAMAÑO INICIAL en cm	TAMAÑO FINAL en cm	% REDUCCIÓN	TECNICA	DOSIS Gy	RESPUESTA AL TX	SEGUIMIENTO meses
5	4	20	3D	54	RESPUESTA PARCIAL	4
10	9	10	3D	50	RESPUESTA PARCIAL	51
3	2	33	3D	50	RESPUESTA PARCIAL	32
4	1	75	IMRT	50.4	RESPUESTA PARCIAL	34
7	1	86	3D	54	RESPUESTA PARCIAL	33
10	7	30	IMRT	50	RESPUESTA PARCIAL	36
6	3	50	IMRT	50	RESPUESTA PARCIAL	38
6	4	33	IMRT	50	RESPUESTA PARCIAL	49
8	3	63	IMRT	54	RESPUESTA PARCIAL	11
7	4	43	3D	54	RESPUESTA PARCIAL	10
10	8	20	3D	54	RESPUESTA PARCIAL	16
8	5	38	IMRT	50	RESPUESTA PARCIAL	20
8	4	50	IMRT	50	RESPUESTA PARCIAL	25

5	3	40	IMRT	50.4	RESPUESTA PARCIAL	60
6	5	17	IMRT	54	RESPUESTA PARCIAL	4
5	3	40	IMRT	54	RESPUESTA PARCIAL	4
5	3	40	IMRT	54	RESPUESTA PARCIAL	16
5	5	NA	3D	54	ESTABLE	21
2	2	NA	IMRT	54	ESTABLE	67
2	2	NA	3D	54	ESTABLE	40
2	2	NA	IMRT	50	ESTABLE	6
4	4	NA	3D	54	ESTABLE	18
3	9	NA	IMRT	50.4	PROGRESIÓN	12

Tabla 5 y 6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO POR TÉCNICA: 3D: Técnica conformal. IMRT: técnica de radioterapia de intensidad modulada.

TÉCNICA 3D		
RESPUESTA	NO.PACIENTES	%
Respuesta parcial	6	67
Enfermedad estable	3	33
Progresión	0	0

TABLA 5.

IMRT		
RESPUESTA	NO.PACIENTES	%
Respuesta parcial	11	79
Enfermedad estable	2	14
Progresión	1	7

TABLA 6.

En cuanto a progresión de la enfermedad por técnicas se obtuvieron los siguientes resultados: técnica conformal 100% de los pacientes no presentaron progresión. Técnica IMRT: 93% de los pacientes no presentaron progresión (ver Figura 2 y 3).

Figura 2. Resultados control tumoral con técnica conformal. Sin progresión de la enfermedad en 100% de los pacientes.

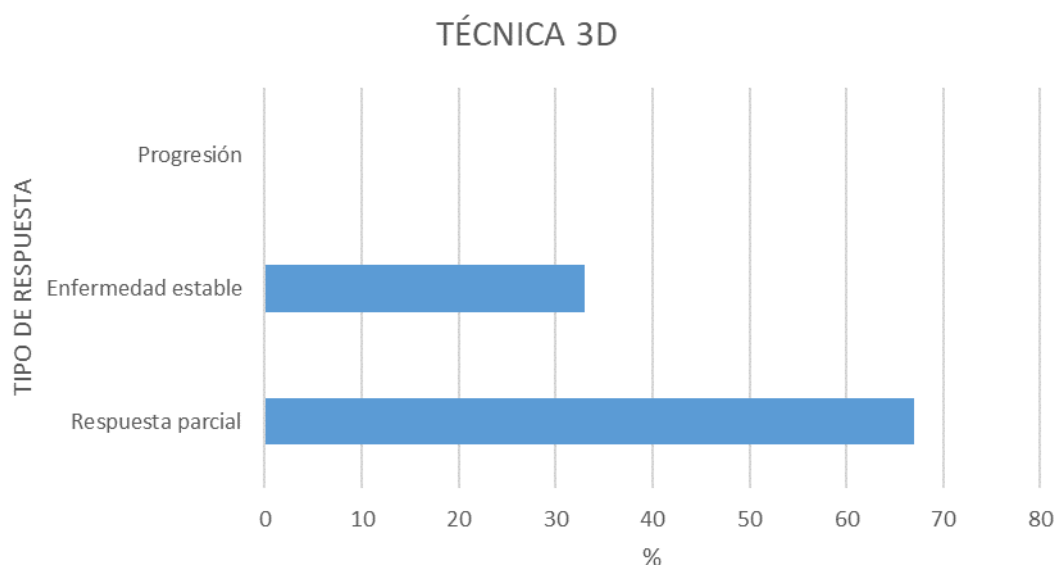
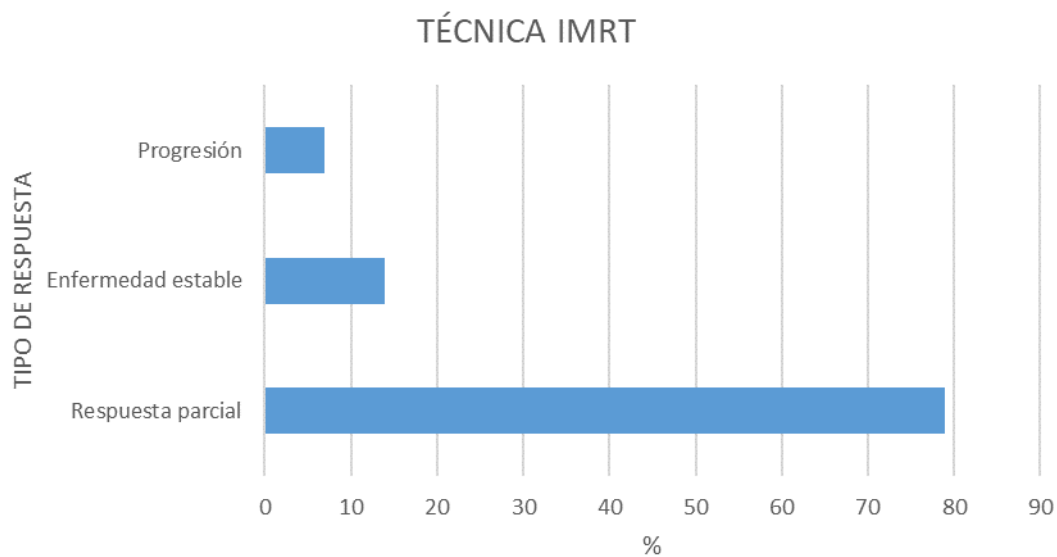


Figura 3. Resultados del control tumoral con IMRT. Progresión de enfermedad en 93% de los pacientes.



Resultados en la toxicidad.

En cuanto a la toxicidad se analizaron los efectos adversos por técnicas de tratamiento y se obtuvieron los siguientes resultados.

En cuanto a la técnica conformal (3D), todos los pacientes presentaron toxicidad aguda y solo el 11% (1 paciente) presentó toxicidad crónica GIII caracterizada por otorrea (ver figura 4).

FIGURA 4: Toxicidad crónica en pacientes tratados con técnica conformal.



A su vez la técnica IMRT, 13 pacientes (93%) presentaron toxicidad aguda y un solo paciente (7%) presentó toxicidad crónica, caracterizada por xerostomía grado I (Ver figura 5 y 6).

FIGURA 5: TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA CON IMRT.

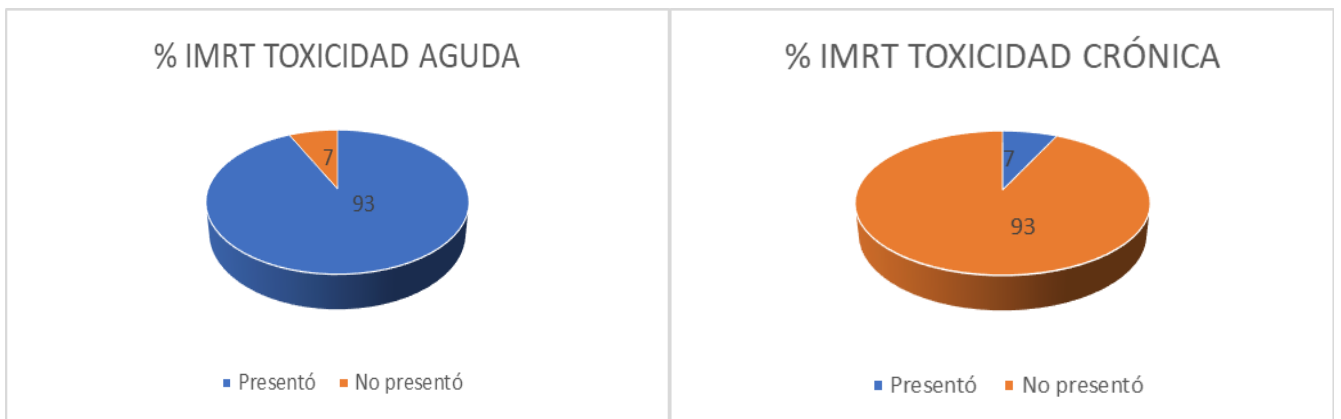
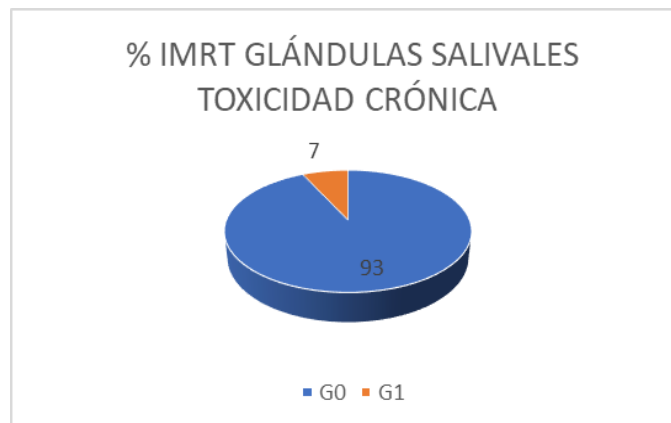


FIGURA 6: TOXICIDAD CRÓNICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES CON IMRT.

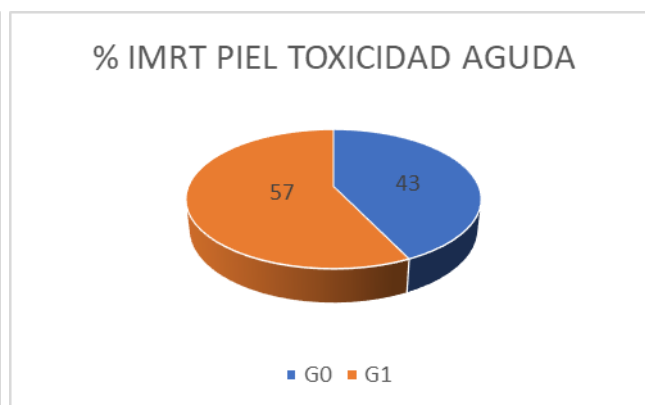
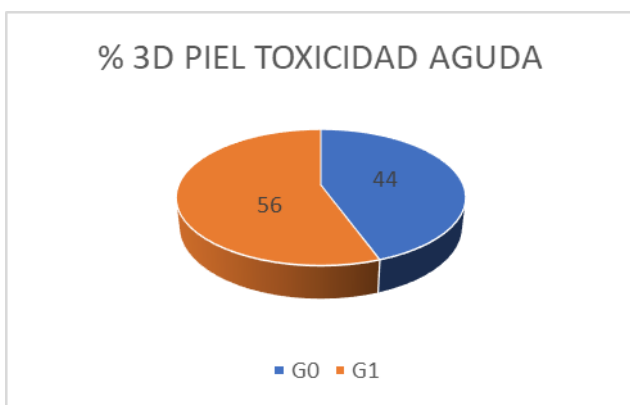


Los grados de toxicidad aguda tanto para 3D e IMRT, se presentan en las tablas y figuras siguientes:

TABLAS/FIGURAS 7 y 8. Toxicidad aguda en piel.

3D PIEL TOXICIDAD AGUDA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	4	44
G1	5	56
TOTAL	9	100

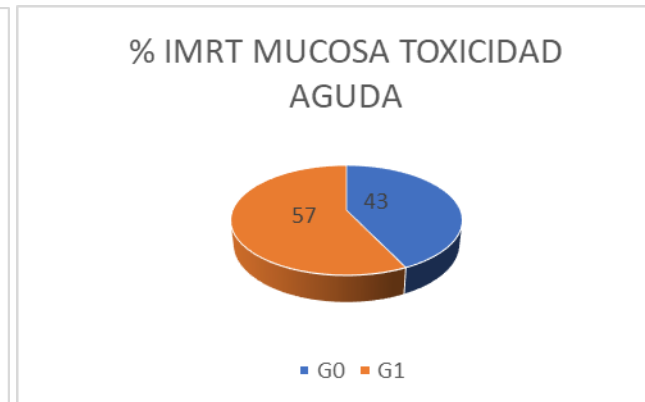
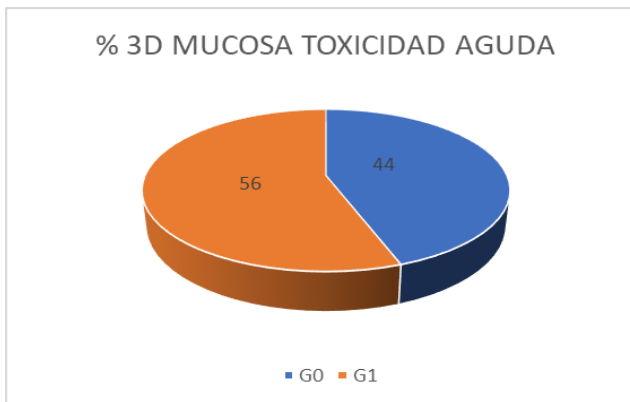
IMRT PIEL TOXICIDAD AGUDA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	6	43
G1	8	57
TOTAL	14	100



TABLAS/FIGURAS 9 y 10. Toxicidad aguda en mucosas.

3D MUCOSA TOXICIDAD AGUDA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	4	44
G1	5	56
TOTAL	9	100

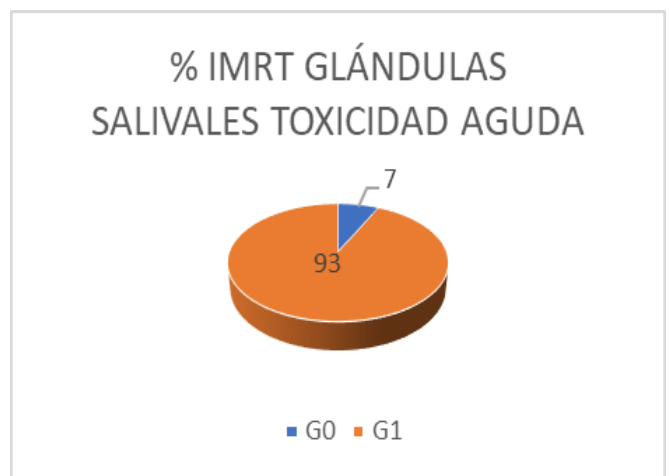
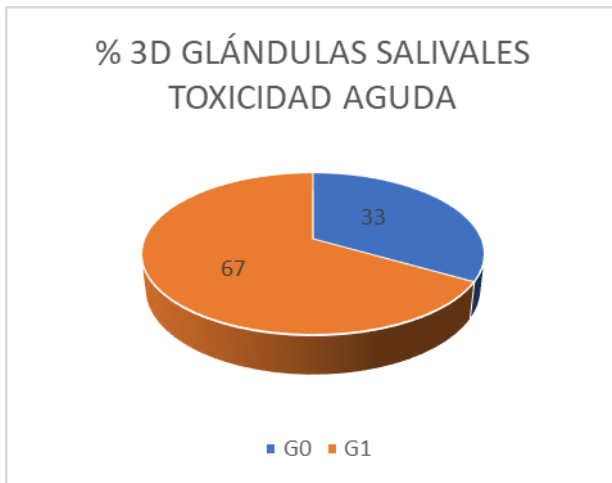
% IMRT MUCOSA TOXICIDAD AGUDA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	6	43
G1	8	57
TOTAL	14	100



TABLAS/FIGURAS 10 y 11. Toxicidad aguda en glándula salival.

3D GLÁNDULAS SALIVALES TOXICIDAD AGUDA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	3	33
G1	6	67
TOTAL	9	100

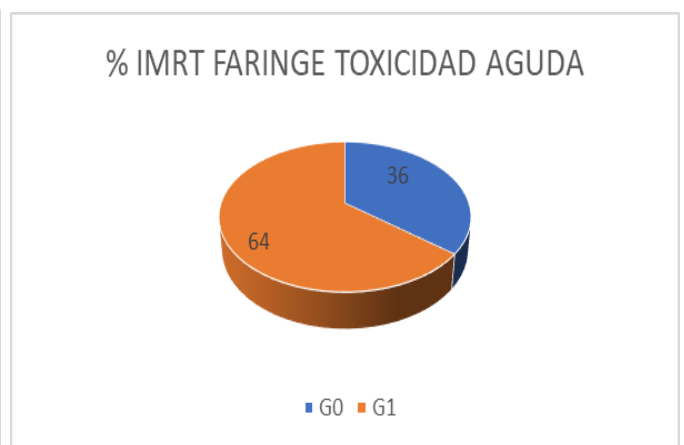
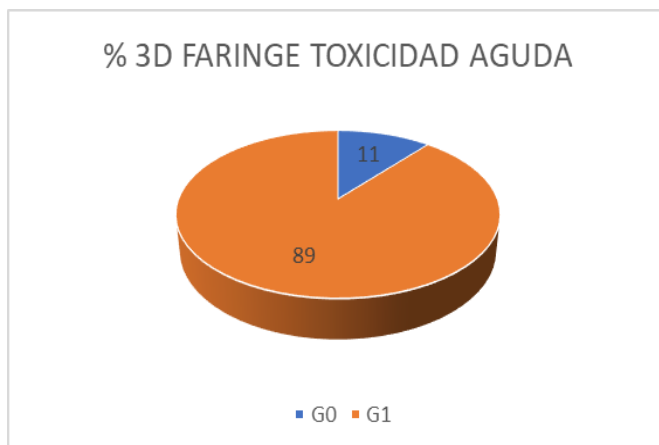
% IMRT GLÁNDULAS SALIVALES TOXICIDAD AGUDA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	1	7
G1	13	93
TOTAL	14	100



TABLAS/FIGURAS 12 y 13. Toxicidad aguda en faringe.

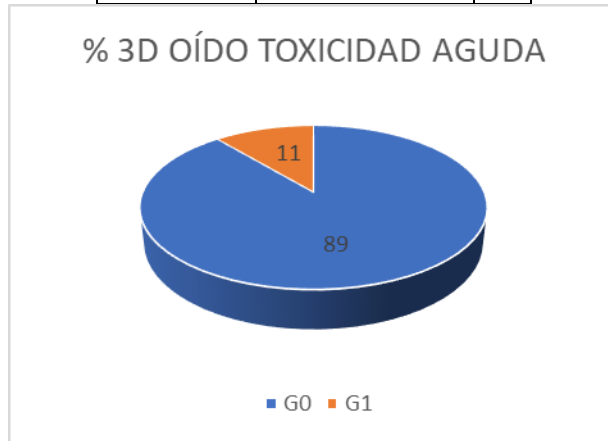
3D FARINGE TOXICIDAD AGUDA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	1	11
G1	8	89
TOTAL	9	100

% IMRT FARINGE TOXICIDAD AGUDA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	5	36
G1	9	64
TOTAL	14	100



TABLA/FIGURA 14. Toxicidad aguda en oído.

3D OÍDO TOXICIDAD AGUDA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	8	89
G1	1	11
TOTAL	9	100

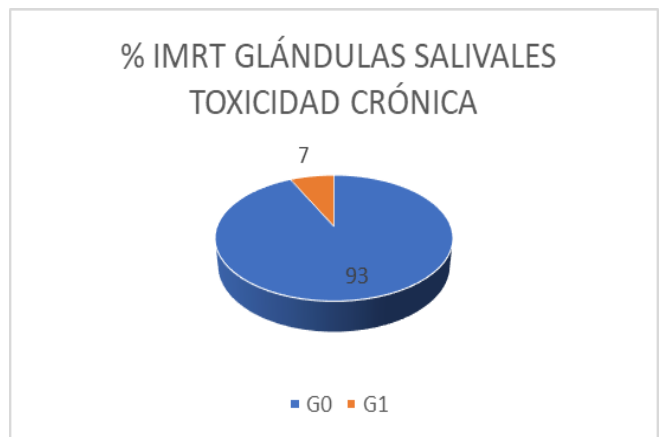


La toxicidad crónica, se presentó en 8.6% (2 pacientes) de los 23 pacientes tratados. Presentándose un paciente para 3D y uno para IMRT, se detallan en las tablas y figuras siguientes:

TABLAS/FIGURAS 15 y 16. Toxicidad crónica 3D vs IMRT.

3D OÍDO TOXICIDAD CRÓNICA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	8	89
G3	1	11
TOTAL	9	100

% IMRT GLÁNDULAS SALIVALES TOXICIDAD CRÓNICA		
TOXICIDAD	NO. PACIENTES	%
G0	13	93
G1	1	7
TOTAL	14	100



10. DISCUSIÓN.

La literatura muestra que los PG cervicales, pueden ser tratados con cirugía o con radioterapia, sea con técnicas 3D, IMRT o SBRT, dependiendo de la extensión de la enfermedad y el estado clínico del paciente (57). A su vez en los resultados reportados de pacientes a los cuales no se llevó a algún tipo de intervención terapéutica, se menciona que la media de crecimiento va de 0.83mm por año y la media de doblaje tumoral puede llegar hasta los 10 años (58).

Si se emplea la radioterapia, a nivel mundial, se ha optado por utilizar técnicas más sofisticadas, debido a la dosis integral más baja y a la mejora en las curvas de homogeneidad (57).

La respuesta a la radioterapia puede ser parcial, sin embargo puede evitar eventos quirúrgicos y prolongar la progresión, ya que aún no se han reportado regresiones completas. Sin embargo, el efecto radiobiológico, se basa además del daño celular al ácido desoxirribonucleico (ADN), a un daño vascular progresivo que origina la oclusión de los vasos tumorales, debido a que el alfa/beta de estos tumores oscila entre 2-4 (47).

Los resultados obtenidos en este estudio fueron prometedores. La radioterapia fraccionada evita el crecimiento tumoral desde un 93 hasta un 100% de los casos, se pudo obtener 78% de regresión tumoral, con una reducción clínica de hasta un 40% del tumor y se mantuvo estable en 17%. Lightowers et al, mencionaron en su estudio que la tasa de control local fue de hasta un 92% a 5 años. Hinerman et al, reportó en 104 pacientes control local de hasta 96%. Krych reportó una serie de 1967 con control local a 5 años de 97%, y a 10 años tasas de control que iban desde de 92-94% (57, 58, 59). En cuanto a los resultados con la cirugía, se ha reportado excelente control local de hasta 100% si la resección es completa, sin embargo se reportan los resultados similares a la radioterapia si la resección fue incompleta (59).

En cuanto a las técnicas de tratamiento, es necesario mencionar que conforme pasaron los años, se dejó en desuso las técnicas de 2D. Dando paso a técnicas más sofisticadas como la 3D, IMRT. En nuestro estudio, los resultados de regresión tumoral en técnica conformal de regresión tumoral fue de 67% comparado con la IMRT que fue de 79%, la estabilidad fue de 33% versus 14% respectivamente a un seguimiento de 2 años. La literatura no menciona una

mejoría por técnica en el rubro de control tumoral, sin embargo Dupin et al, menciona que tuvieron mismos resultados utilizando técnica 2D, que con técnicas fraccionadas en acelerador lineal (60).

En cuanto a la recurrencias, se ha mencionado que Krych et al, en su estudio mostró una sola recurrencia, a su vez Hinnerman et al, tuvo 6 recurrencias, en un periodo comprendido de 8 años y de 5 años respectivamente. En este estudio, no se mencionaron recurrencias, pero si un cuadro de progresión, el cual tras analizar se consideró un cuadro positivo a malignidad, a lo cual se consideró resección quirúrgica.

La toxicidad fue evaluada, utilizando las escalas de toxicidad de la RTOG.

Los efectos adversos reportados en este estudio fueron agudos y crónicos.

La toxicidad aguda fue a nivel de piel (radiodermatitis), mucosa (mucositis), glándulas salivales (xerostomía), faringe (odinofagia) y oído (otorrea), se presentó en el 95% de los pacientes y en todos ellos fue grado I, solo un paciente tratado con IMRT no presentó toxicidad aguda. La xerostomía fue la más común caracterizada presentada en el 83% de los pacientes (19 de los 23), de los cuales fueron 6 pacientes con técnica 3D (67%) y 13 de los 14 pacientes con IMRT (93%), dicha sintomatología remitió en ambas técnicas, cabe mencionar que no fueron grupos igualados en cantidad de pacientes. Le siguió la faringitis aguda causada por radiotoxicidad, la cual se presentó en 74% de los pacientes (17 de 23), de los cuales 8 pacientes fueron con técnica 3D (89%) y 9 de los 14 pacientes con IMRT (89%). A su vez la radiodermatitis y la mucositis por radiación se presentaron en 13 de los 23 pacientes (56%). Tanto en piel como en mucosa 5 de los 9 pacientes tratados con técnica conformal presentaron toxicidad (56%). En IMRT, 57% presentaron toxicidad en piel y mucosas (57%). Solo un paciente presentó toxicidad en oído caracterizada por otorrea, la cual progresó a ser toxicidad crónica, este paciente fue tratado con 3D, y un paciente presentó toxicidad crónica en glándulas salivales, este paciente fue tratado con IMRT. En su estudio Lightowers et al, reportó baja incidencia de toxicidad a largo plazo. Hinnerman et al, de igual forma no reportó mayor a una GII, estos resultados fueron usando técnica IMRT. En este estudio la toxicidad crónica fue grado III, aunque fue severa, cabe mencionar que se presentó con técnica de 3D, en la cual la homogenización de la dosis, no se puede realizar con mayor precisión que con

técnica IMRT. En cuanto a la toxicidad aguda, aunque se presentó en 95% de los pacientes, esta no fue severa, en todos ellos solo fue toxicidad GI, solo en una paciente progresó a toxicidad crónica sin embargo esta continuó siendo GI.

Por lo anterior la radioterapia fraccionada con técnica de IMRT, parece ser segura y eficaz para el tratamiento de PG de cuello.

11. CONCLUSIONES

- Este estudio demuestra que el uso de radioterapia externa fraccionada para el tratamiento de PG cervicales tiene alto nivel de efectividad, encontrando similitudes en los resultados con respecto a los reporte publicados en diversos estudios.
- La radioterapia ofrece un buen control local, evita la progresión tumoral de 93-100%, obteniendo hasta un 78% de regresión tumoral, con reducción de hasta un 40% tumor, mantiene enfermedad estable en 17%.
- Con IMRT se obtiene regresión tumoral de 79% y estabilidad tumoral de 14% comparado con 3D con regresión tumoral de 67% y estabilidad de 33% en 2 años.
- En cuanto a la toxicidad aguda el 95% de los pacientes la presentó, siendo la más común la xerostomía (67% 3D vs 93% IMRT) seguida de faringitis (89% ambas técnicas) y piel y mucosas (56% 3D vs 57% IMRT).
- Aunque se presentó xerostomía en mayor grado con IMRT, cabe mencionar que los grupos no fueron igualados en la cantidad de pacientes.
- La radioterapia fraccionada con técnica de IMRT, parece ser segura y eficaz para el tratamiento de PG de cuello en comparación con la técnica conformal o 3D.
- Sería conveniente en cuanto a la respuesta al tratamiento, realizar mediciones volumétricas de los pacientes posterior al tratamiento, esto por medio de los sistemas de planeación.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Abad et al. Similitudes y discrepancias en las características clinicopatológicas de feocromocitomas y paragangliomas. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(10):519-24.
2. Abad et al. Manifestaciones adrenérgicas de los tumores del tejido cromafín extra adrenal. *Rev Clin Esp.* 2010;210(4):163–167.
3. Gabiño-López Paragangliomas. Estudio clínico patológico de 105 casos del Hospital General de México *Rev Med Hosp Gen Méx* 2011;74(2):61-67.
4. Sudhir M. Naik. Paragangliomas of the Carotid Body: Current Management Protocols and Review of Literature. *Indian J Surg Oncol* (September 2013) 4(3):305 – 312.
5. Alcántara P, Rapoport A, et al. Paragangliomas of the head and neck: clinical, morphological and immunohistochemical aspects. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2001;119:114-8.
6. Erickson D, Kudava YC, Ebersold MJ, Thompson G, Grant C, van Heerden J: Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5210 - 5216,2001.
7. Katarzyna Malec, et al. Paragangliomas of head and neck e A surgical challenge. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 45 (2017) 127e130.
8. I. Kaygusuz, T. Karlidag, E. Keles, S. Yalcin, K. Yüksel. Carotid Body Tumor: Clinical Features. *J Craniofac Surg.* 2015 Oct;26(7):e586-9.
9. R. Patlola, A, Ingraldi, C. Walker, D. Allie, I. A. Khan. Carotid body tumor. *International Journal of Cardiology* 143 (2010) e7–e10.
10. Fruhwirth J, Koch G, Hauser H, et al. Paragangliomas of the carotid bifurcation: oncological aspects of vascular surgery. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:88-92.
11. Arias-Stella J, Valcarcei J. Chief cell hyperplasia in the human carotid body at high altitudes. *Hum Physiol* 1976;7:361-73.
12. J.M.Fernández, R. Colunga, L.G. González V. Paraganglioma de cuerpo carotídeo: reporte de un caso clínico con correlación familiar. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2011; 33(2) :79-83.
13. S. Woolen, J.J. Gemmete. Paragangliomas of the Head and Neck. *Neuroimaging Clin N Am.* 2016 May;26(2):259-78.
14. Sobol SM, Dailey JC. Familial multiple cervical paragangliomas: report of a kindred and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102:382–390.
15. Athanasiou A, Liappis Ch, Rapidis A. Carotid body tumor: Review of the literature and report of a case with a rare sensorineural symptomatology. *J Oral Maxillof Surg.* 2007;65:1388-93.
16. J Welander, P Söderkvist, O. Gimm. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine-Related Cancer* (2011) 18, R253–R276
17. Antonello M, Piazza M, Menegolo M. Role of the genetic study in the Management of caotid body tumor in paraganglioma syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36:517-9.
18. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2011 Dec;18(6):R253-76.
19. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(1):126.
20. Jochmanová, Yang C, Zhuang Z, Pacak K. Hypoxia-inducible factor signaling in pheochromocytoma: turning the rudder in the right direction. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Sep;105(17):1270-83. Epub 2013 Aug 12. PMID 23940289
21. Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas: the (pseudo)-hypoxia hypothesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(6):957. PMID 21115164

22. Clifford SC, et al. Contrasting effects on HIF-1alpha regulation by disease-causing pVHL mutations correlate with patterns of tumourigenesis in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mol Genet.* 2001;10(10):1029. PMID 11331613.
23. Pollard PJ, et al. Expression of HIF-1alpha, HIF-2alpha (EPAS1), and their target genes in paraganglioma and pheochromocytoma with VHL and SDH mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4593-8. PMID 16954163.
24. Gaylis H, Mieny CJ. The incidence of malignancy in carotid body tumors. *Br J Surg* 1977;64:9–885.
25. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, et al. Carotid bodu tumor, (Chemodectoma): clinicopathological analysis of ninety cases. *Am J Surg* 1971;122:9–732.
26. Lee JH, Barich F, Karnell LH, et al. National cancer data base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002;94:7–730.
27. Barnes L, Taylor SR. Carotid body paragangliomas. A clinicopathologic and DNA analysis of 13 tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(4):447
28. Barnes L, Taylor SR. Vagal paragangliomas: a clinical, pathological, and DNA assessment. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991;16(4):376.
29. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(5):551.
30. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(1):126.
31. Venkatesan AM, Trivedi H, Adams KT, Kebebew E, Pacak K, Hughes MS. Comparison of clinical and imaging features in succinate dehydrogenase-positive versus sporadic paragangliomas. *Surgery.* 2011 Dec;150(6):1186-93.
32. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *J Surg Oncol.* 2005;89(3):193.
33. G Parenti, B Zampetti, E Rapizzi, T Ercolino, V Giach`e, M. Mannelli. Updated and New Perspectives on Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J. Oncol* 2012;2012:872713. Epub 2012 Jul17.
34. Erickson, Dana, Yogish C. Kudva, Michael J. Ebersold, Geoffrey B. Thompson, Clive S. Grant, Jon A. Van Heerden, and William F. Young. "Benign Paragangliomas: Clinical Presentation and Treatment Outcomes in 236 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11): 5210-216.
35. Stoeckli SJ, Schuknecht B, Alkadhi H, Fisch U. Evaluation of Paragangliomas Presenting as a Cervical Mass on Color-Coded Doppler Sonography. *The Laryngoscope* 2002;112:143–6.
36. Motta-Ramirez GA, Remer EM. Comparison of CT Findings in Symptomatic and Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *American Journal of Roentgenology* 2005;185:684–8.
37. Jacques W. M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab,* June 2014, 99(6):1915–1942.
38. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg.* 1971;122(6):732.
39. D.P. Plasencia. R. Gutiérrez Fonseca, A. Ramos. Clasificación de los paragangliomas cervicocefálicos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60 Supl. 1:29-33.
40. Winkfield, et al, Nonmalignant Diseases. In: Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. *Principles and Practice of Radiation Oncology.* 6a Ed. Wolters Kluwer 2013.

41. Sykes JM, Ossoff RH. Paragangliomas of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1986;19:67–755.
42. Kaman L, Singh RR, Aggarwal R, et al. Diagnostic and therapeutic approaches to carotid body tumors: report of three cases and review of literature. *Aust N Z Surg* 1999;69:5–852.
43. van den Berg et al. Vascularization of Head and Neck Paragangliomas: Comparison of Three MR Angiographic Techniques with Digital Subtraction Angiography. *American Journal of Neuroradiology* January 2000, 21 (1) 162-170.
44. Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas--a team approach. *Head Neck*. 2002;24(5):423.
45. Sajid MS, et al. A multicenter review of carotid body tumour management. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34(2):127.
46. Kruger AJ, et al. Important observations made managing carotid body tumors during a 25-year experience. *J Vasc Surg*. 2010 Dec;52(6):1518-23.
47. A N Palacios, R M Álvarez, E B Morillo. Otras alternativas terapéuticas: radioterapia y quimioterapia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2009;60 Supl. 1:130-6.
48. Kim JA, Elkon D, Lim ML, Constable WC. Optimum dose of radiotherapy for chemodectomas of the middle ear. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980 Jul;6(7):815-9.
49. Evenson LJ, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ. Radiotherapy in the management of chemodectomas of the carotid body and glomus vagale. *Head Neck*. 1998 Oct;20(7):609-13.
50. Sally E Carty. Paragangliomas: Treatment of locoregional disease. In UpToDate (último acceso 13 julio 2017).
51. Beetz I, et al. The QUANTEC criteria for parotid gland dose and their efficacy to prevent moderate to severe patient-rated xerostomia. *Acta Oncol*. 2014 May;53(5):597-604.
52. Benedict SH, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078.
53. Narayan S, et al. Prospective evaluation to establish a dose response for clinical oral mucositis in patients undergoing head-and-neck conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov;72(3):756-62.
54. Krych AJ, Foote RL, Brown PD, Garces YI, Link MJ. Long-term results of irradiation for paraganglioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;65:1063–6.
55. Elm et al, Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-50.
56. James D. Cox, Joann Stetz, Thomas F. Pajak. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the european organization for research and treatment of cáncer (EORTC). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995;31(5):1341-1346.
57. Russell W. Hinerman, Robert J. Amdur, Christopher G. Morris, Jessica Kirwan, William M. Mendenhall. DEFINITIVE RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF PARAGANGLIOMAS ARISING IN THE HEAD AND NECK: A 35-YEAR EXPERIENCE. *Head Neck* 2008;30(11):1431–1438.
58. Krych, et al. Long-term results of irradiation for paraganglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):1063-6.
59. S. Lightowers et al. Excellent Local Control of Paraganglioma in the Head and Neck with Fractionated Radiotherapy. *Clinical Oncology* 22 (2010) 382–389.
60. Dupin C et al. Treatment of head and neck paragangliomas with external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jun 1;89(2):353-9.