



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR EDUARDO LICEAGA”
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA**

Título:
**“PATOLOGIA BENIGNA TRATADA CON
RADIOTERAPIA. REVISION DE LA CASUISTICA”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA**

PRESENTA:
DRA. GUADALUPE KARINA VAZQUEZ GOMEZ.

ASESOR:
DRA. MARÍA YICEL BAUTISTA HERNÁNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

1. Resumen	1
2. Antecedentes	2
3. Planteamiento del problema	4
4. Justificación	4
5. Hipótesis	5
6. Objetivos	5
7. Metodología	5
7.1 Tipo y diseño de estudios	5
7.2 Población	5
7.3 Tamaño de la muestra	5
7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	5
7.5 Definición de las variables	6
7.6 Procedimiento	7
7.7 Análisis estadístico	8
8. Cronograma de actividades	8
9. Aspectos éticos y de bioseguridad	9
10. Relevancia y expectativas	9
11. Recursos disponibles	10
12. Recursos necesarios	10
13. Resultados	11
14. Discusión	24
15. Conclusiones	27
16. Referencias	28
17. Anexos	30

“PATOLOGIA BENIGNA TRATADA CON RADIOTERAPIA. REVISION DE LA CASUISTICA”

1. RESUMEN

La radioterapia con dosis bajas a intermedias se ha empleado históricamente para el tratamiento de varias enfermedades benignas, se deben valorar los beneficios y riesgos de la radioterapia frente los diferentes enfoques terapéuticos.

Objetivo. Analizar la respuesta de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de patología benigna tratadas con radioterapia.

Se ha documentado en poca cantidad la experiencia del tratamiento con radioterapia en padecimientos benignos y con este estudio se buscará reforzar el conocimiento, fomentando la radiación como una opción terapéutica cuando otras opciones de tratamiento no son viables.

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de 190 pacientes con diagnóstico de patología benigna tratada con radioterapia en la Unidad de Radioterapia del servicio de Oncología del 22 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020 con base a la revisión de expedientes físicos y registro de tratamientos en el sistema de planeación ECLIPSE Versión 13.5 para obtener la base de datos de pacientes tratados en el servicio. Se analiza la base de datos mediante el programa de SPSS.V. 25 y las variables cuantitativas se analizan mediante medidas de tendencia central y dispersión; y la respuesta de la enfermedad y toxicidad mediante prueba de Chi2 ($p < 0.05$).

Palabras clave:

Radioterapia, benigna, Gray, proliferación, célula

**“PATOLOGIA BENIGNA TRATADA CON RADIOTERAPIA.
REVISION DE LA CASUISTICA”**

2. ANTECEDENTES

Las enfermedades benignas generalmente incluyen una clase de tumores o crecimientos localizados que tienen un bajo potencial de progresión y no invaden el tejido circundante ni metastatizan a sitios distantes. Patológicamente, se componen de células bien diferenciadas consideradas no malignas. Sin embargo, consecuencias de algunos padecimientos no tratados pueden producir una tumoración voluminosa o efectos secretores, otros pueden ser localmente agresivos y causar efectos secundarios como síntomas que alteran la calidad de vida.

El uso empírico documentado del tratamiento de enfermedades o afecciones benignas con rayos X ocurrió un poco después del descubrimiento de los mismos por Wilhelm Röntgen en 1895 (1) En 1898, un caso de artritis juvenil fue la primera patología benigna documentada tratada con radioterapia (2)

Con el fin de proporcionar una estimación del uso actual de radioterapia para enfermedades benignas, en 2012 se realizó un registro de los departamentos de Reino Unido y se evaluó el número de pacientes tratados por año. Se recibieron respuestas de 25/61 departamentos 41%, las afecciones comúnmente tratadas consistieron en osificación heterotópica, cicatrización queloide, enfermedad ocular tiroidea y enfermedad de Dupuytren. El tratamiento de la neuralgia del trigémino y el schwannoma vestibular se relacionaron con el uso de radiocirugía estereotáxica (3).

El Grupo alemán de radioterapia para enfermedades benignas junto con la fundación de la Sociedad Alemana de Radioterapia y Oncología (DEGRO) revisaron la experiencia clínica adquirida en varias décadas desde 1930 hasta 1990 en Alemania sobre el uso de RT para trastornos no malignos y desarrollaron la primera guía nacional que fue actualizada entre 2010 y 2013, que se centra en las posibles indicaciones de radioterapia para patología benigna, la cuál debe utilizarse en enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedad articular degenerativa y dolor tanto agudo como crónico. (4)

El tratamiento con radioterapia de padecimientos benignos representa alrededor del 8-10% de todos los procedimientos de radioterapia en Alemania, hasta un 70% de las indicaciones representan trastornos dolorosos del aparato locomotor (5)(6).

La radioterapia se acepta como tratamiento de tumores malignos en varios centros, mientras que su uso para trastornos no malignos tiene poca aceptación en muchos países. (7) por lo que es de suma importancia dar a conocer el tipo de patología benigna tratada con radioterapia debido a la poca evidencia que se tiene acerca del tratamiento de esta clase de patologías mejorando las opciones terapéuticas para los pacientes.

La irradiación de dosis baja (dosis total <12 Gy usando 1.0 Gy o menos por fracción) ejerce efectos antiinflamatorios, varios experimentos radiobiológicos recientes muestran que bajas dosis de radiación tienen una actividad moduladora en varias vías inflamatorias y componentes inmunes como células endoteliales de capilares y células mononucleares del sistema inmunológico. (8)

En el desarrollo de queloides, la proliferación de fibroblastos es responsable de la mayor parte del proceso proliferativo. La radioterapia con bajas dosis es eficaz para inhibir la proliferación y suprimir la diferenciación sin inducir muerte celular, como se ve típicamente con dosis tumoricidas. Sin embargo, la radiación puede inducir apoptosis en células diana seleccionadas al influir en la expresión de citocinas en macrófagos, leucocitos, células endoteliales y otros tipos celulares, modulando la cascada inflamatoria. (9)(10)

La experiencia de la “radiocirugía” (modalidad de radioterapia), para enfermedades intracraneales benignas fue presentada por el Dr N. Plowman enfocándose en neurinomas acústicos, adenomas hipofisarios y malformaciones arteriovenosas con buenos resultados logrando obliteración en el 80% de las lesiones de 1cm y 65% para las de 3cm. (11)

La oftalmopatía de Graves causa alteraciones locales tras el tejido blando de la órbita (12). El adenoma hipofisario activo puede causar alteraciones hormonales (13) El tumor desmoides puede ser persistente con alta tasa de recurrencia incluso después de la resección quirúrgica (14)

Cabe resaltar que las nuevas técnicas de tratamiento han impactado en la baja tasa de toxicidad; la terapia de arco volumétrico (VMAT) y la terapia de intensidad modulada de campo estático (IMRT) (15) pueden lograr distribuciones de dosis altamente conformadas con una cobertura del volumen de tratamiento mejorada y preservación de los tejidos normales en comparación con las técnicas de radioterapia convencionales, lo que resulta en una reducción de las toxicidades agudas y tardías. (16)

Dentro de las complicaciones observadas tras el tratamiento es la presencia de toxicidad; Los criterios de toxicidad RTOG / EORTC fueron publicados por Winchester y Cox en 1992 como parte de la valoración en pacientes tratados con radioterapia tras tratamiento conservador de mama. (17)(18)

Hoy en día, prevenir la osificación en miles de artroplastias de cadera, inhibir la progresión de trastornos hiperproliferativos como queloides (19), reducir el dolor como en la neuralgia del trigémino (20), o preservar el órgano y su función en lugar de utilizar procedimientos quirúrgicos mutiladores, como en la fibromatosis agresiva, son los principales logros de la radioterapia en varios trastornos no malignos (21).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Unidad de Radioterapia del Servicio de Oncología, no cuenta con una estadística de pacientes con diagnóstico de patología benigna tratados con radioterapia. Aunque el mayor número de tratamientos otorgados son oncológicos, es necesario conocer si la radiación administrada en pacientes con patologías benignas es una adecuada opción de tratamiento para control de la enfermedad con una toxicidad aceptable que no comprometa la calidad de vida de estos pacientes

4. JUSTIFICACIÓN

Las entidades benignas tienen bajo potencial de progresión y son poco frecuentes; debido a su baja incidencia hay poca evidencia acerca de la patología benigna que puede ser tratada con radioterapia en sus diferentes modalidades. Es importante saber cuál es la respuesta al tratamiento y qué toxicidad se puede presentar al usar las técnicas como radioterapia conformal y técnicas modernas como radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radioterapia volumétrica de arcos dinámicos (VMAT), para este objetivo se requieren de más ensayos que apoyen esta opción de tratamiento principalmente en población mexicana para tomar decisiones terapéuticas acertadas. Por lo tanto, al realizar este estudio se conocerá la situación actual de las patologías benignas tratadas con radiación. Es importante conocer la experiencia del Hospital en el tratamiento de padecimientos benignos con radioterapia que nos lleve a considerarla una opción de tratamiento, tomando en cuenta el control que pueda ofrecer para la enfermedad y los efectos adversos relacionados al tratamiento.

5. HIPÓTESIS

El tratamiento con radioterapia en pacientes con diagnóstico de patología benigna ofrece una adecuada respuesta de la enfermedad y ocasiona una toxicidad aceptable.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Analizar la respuesta de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de patología benigna tratadas con radioterapia.

6.2 Objetivos específicos

Evaluar la toxicidad aguda y crónica derivadas del tratamiento con radioterapia en sus diferentes técnicas de radiación

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo

7.2 Población

Expedientes y archivos digitales de tratamiento de pacientes con enfermedades benignas, tratadas en la unidad de Radioterapia del servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" durante el periodo del 22 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020.

7.3. Tamaño de la muestra

No se determina tamaño de la muestra, ya que corresponde a un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de paciente con diagnóstico de patología benigna tratados con radioterapia.

7.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

. Edad >18 años

- . Diagnóstico de patología benigna mediante estudio de imagen, histopatológico y/o evaluación clínica
- . Expediente clínico y digital del sistema de planeación Eclipse.V. 13.5 completo
- . Tratamiento de radioterapia en sus diferentes modalidades
- . seguimiento >6 meses

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- . Expediente clínico y digital incompleto
- . Tratamiento de radioterapia incompleto
- . seguimiento <6 meses

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Expedientes de pacientes del Hospital General de México, que no acudieron a cita de primera vez para valoración de radioterapia.

7.5 Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables INDEPENDIENTES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de la intervención.	Cuantitativa Discreta.	Años	Numérico.
Diagnostico	Identificación de la naturaleza de una enfermedad mediante pruebas y la observación de sus signos o síntomas	Cualitativa nominal	Categorización diagnostica: Reporte histopatológico Imagen Clínico	Diagnósticos de entidad benigna encontrados en el estudio.

Tabla de operacionalización de las variables DEPENDIENTES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Sexo	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino	cualitativa binominal	Genero del paciente	Masculino Femenino
Dosis total de prescripción	Dosis administrada	Cuantitativa Continua.	Unidades Gray	Número (Gy)
Toxicidad aguda	Alteraciones ocurridas durante el tratamiento o antes de los 90 días de finalizado el tratamiento con radioterapia	Cualitativa ordinal	Esquema de puntuación de morbilidad por radiación. Tabla1	Numérico (Grado)
Toxicidad crónica	Alteraciones ocurridas después de los 90 días de finalizado el tratamiento con radioterapia hasta meses o años.	Cualitativa ordinal	Esquema de puntuación de morbilidad por radiación. Tabla2	Numérico (Grado)
Modalidad de radioterapia	Conjunto de procedimientos o recursos de tratamientos utilizados	Cualitativa nominal	Modalidad de tratamiento	VMAT Convencional IMRT

7.6 Procedimiento

Se revisa los expedientes clínicos y los del sistema digital del programa de planeación Eclipse. V.13.5 para recopilar las variables del estudio y generar la base de datos al

ingresarlos en el programa estadístico SPSS.V.25, considerando los criterios de inclusión y exclusión descritos. Los pacientes con diagnóstico de patología benigna fueron valorados en la consulta inicial determinando el tipo de tratamiento de radioterapia que recibiría. El registro de la respuesta al tratamiento fue con el reporte de estudio de imagen y/o la revisión clínica que determina control de la enfermedad, y el registro de la toxicidad fue con la evaluación de la RTOG reportada para efectos agudos y la de CTCAE.V.3.0 para los efectos crónicos. El seguimiento fue captado del registro de expediente clínico desde la consulta de primera vez hasta la última cita de control.

Finalmente, se redactará la tesis para fines investigativos.

7.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se lleva a cabo con evaluación de medidas de tendencia central y dispersión de variables cuantitativas, se realizan descriptivos y tablas de contingencia de variables cualitativas; la correlación de respuesta al tratamiento, así como toxicidad relacionada con el tratamiento fueron analizadas con la prueba de Chi2, del programa SPSS. Statistics. V.25

Se representarán los mismos en tablas estadísticas y gráficas para luego ser discutidos y analizados con el asesor de tesis y así obtener los resultados y elaborar las conclusiones respectivas.

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	JULIO	AGOSTO	SEPT	OCT	NOV
Búsqueda de información y revisión de la literatura.	XXXX				

Elaboración de marco teórico.	XXXX				
Elaboración del protocolo.		XXXX			
Colecta de datos de variables.		XXXX			
Análisis de Datos.			XXX X		
Presentación de resultados y conclusiones.			XXX X	XXX	XX X

9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Investigación sin riesgo es un estudio basado en la recolección de registros de pacientes que acudieron al servicio de radioterapia para solicitar valoración de tratamiento y el cual se brindó por ser candidatos. Se llevará a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen toda investigación teniendo como principal exponente la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica y la ley general de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Se realizara de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos (Título segundo Capitulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado). Por el tipo de estudio no será necesario solicitar a los pacientes consentimientos informados para obtener y analizar la información requerida. Dicha información se manejará con estricta confidencialidad.

Este estudio no presenta conflicto de intereses de ningún tipo.

10. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Con este estudio se espera complementar el conocimiento ya existente acerca de que padecimientos benignos pueden ser tratados con radioterapia y finalmente se redactará la tesis para fines investigativos y obtener el título de una especialidad.

11. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Recursos humanos:

Investigador y asesores

Recursos materiales:

Se ocuparan los recursos existentes en el Hospital, no se requerirá de ningún tipo de apoyo externo:

205 expedientes clínicos de sujetos de estudios, propiedad del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Se solicitará la base de datos de pacientes de primera vez vistos en el servicio de Radioterapia en la unidad de Oncología de 2016 a 2020; Base de datos de la productividad en la unidad de radioterapia de los años 2016, 2017, 2018, 2019, 2020; Registro de pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa en la unidad de radioterapia de los años 2016, 2017, 2018, 2019, 2020; Registro de pacientes tratados con radioterapia externa en la unidad de radioterapia de los años 2016, 2017, 2018, 2019, 2020.

12. RECURSOS NECESARIOS

No se requerirán de recursos extras además de los ya mencionados disponibles en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

13. RESULTADOS

Se analizo un total de 222 registros de pacientes con diagnóstico de patología benigna del 22 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020 tratados en el servicio de Radioterapia/ Oncología Unidad 111 del Hospital General de México “Dr Eduardo Liceaga”, para dar un total de 222 pacientes para su análisis. Con un seguimiento mínimo de 6 meses hasta 61 meses.

De los 222 pacientes con patología benigna tratada con radioterapia (RT) se analizaron sus características demográficas, la media de edad al diagnóstico fue de 39.41 años (rango de edad al diagnóstico de 18 a 80 años), el 75.2 % de la población fue constituida por población femenina y el 24.8% por población masculina. Figura 1.

De todas las patologías analizadas predominó el tratamiento con radioterapia para cicatrices queloides con un total de 112 pacientes (50.5%) y paragangliomas en 72 (32.4%) pacientes. Tabla 1.

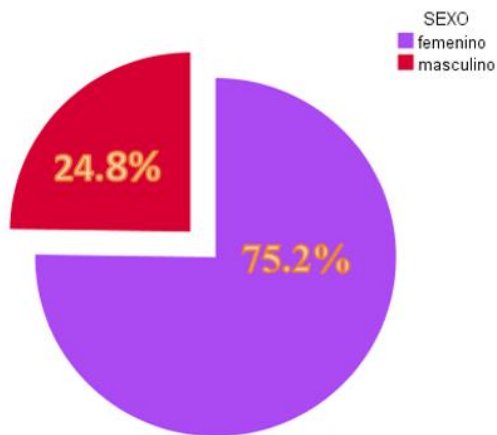


Figura 1.

Tabla 1

								Total	%
Diagnóstico	Localización								
Cicatriz queloide	61	41	3	3	2	1	1	112	50.5
	Lóbulo oreja	Hélix	“Conc ha”	Tóra x	Anti - heli x	Cuell o	Abdom en		
Paraganglio ma	67	5						72	32.4
	Carotíd eo	Yugu lotim pánic o							
Fibromatosis	2	2	2	1	1			8	3.6
	Miembr o torácico	Abdo - men	Regió n nasal	Sube s- capul ar	SC V				
Adenoma hipofisiario	6							6	2.7
	Hipófisi s								
Hemangioma retiniano	5	Retina						5	2.3
Oftalmopatía Graves	4	Ojo						4	1.8
Sinovitis Villonidular	1	2						3	1.4
	Rodilla	Sube scap ular							
Hemangioper i-citoma	1	1						2	0.9
	Lóbulo frontal	Meni nges							
Histiocitosis II (Rosai Dorfman)	1	1						2	0.9
		Nasa l							
Pseudotumor hemofílico	1	1						2	0.9
	miembr o toracico	pelvi s							

Enf. Castleman	1 Meninges	1	0.5
Papiloma nasal invertido	1 Nasal	1	0.5
Dermatofibroma	1 Miembro torácico	1	0.5
Histiocitosis I (Cel Langerhans)	1 Hipotalamo	1	0.5
Sx. Poems**	1 Hueso Pelvis	1	0.5
Linfangioma	1 Cuello	1	0.5

*SCV:

Supraclavicular

**POEMS: polirradiculoneuropatía (P), organomegalia (O), endocrinopatía (E), trastorno de proliferación clonal de células plasmáticas (M) y cambios cutáneos (S)

La indicación del tratamiento fue en contexto radical para 96 (43.2%) pacientes, en adyuvancia para 123 (55.4%) pacientes y en salvamento para 3 (1.4%) de los pacientes.

El tipo de radioterapia para padecimientos benignos se basó en terapia con fotones en 108 (48.6%) pacientes, con electrones 48 (21.6%) pacientes y braquiterapia de alta tasa de dosis en 66 (29.7%) con patología de cicatriz queloide. (Figura 2).

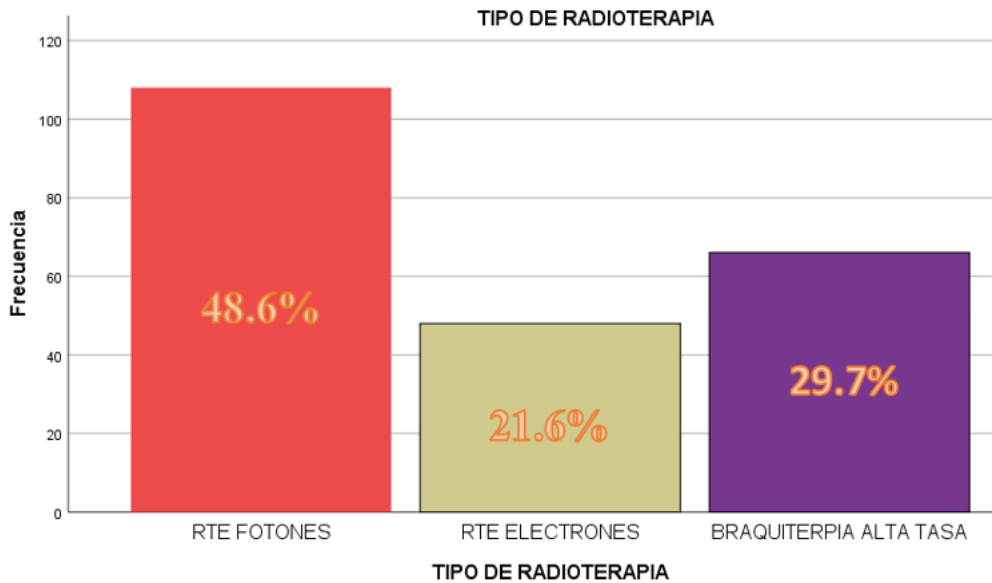


Figura 2. Distribución de tipo de radioterapia empleado

La radioterapia externa se pudo administrar con 3 diferentes técnicas; Conformal en 27 (12.2%), Radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en 56 (25.2%) pacientes, técnica de Arco Volumétrico Modulado (VMAT) en 25 (11.3%) de los tratamientos.

DOSIS

Las dosis empleadas dependieron del diagnóstico, se emplearon dosis desde 1500 cGy hasta de 6000 cGy (media de 31.63 Gy). Tabla 3.

De los 222 pacientes; 64pts con cicatriz queloide recibieron 15 Gy, 46 pts 18 Gy, 2 pts 21Gy. 35 pts de paraganglioma recibieron 54 Gy, 19 pts 50 Gy y 18 pts 50.4Gy. 5 pts de fibromatosis recibieron 60 Gy, 2pts 50Gy y 1 pts 45Gy. 2 pts de adenoma hipofisario recibieron 45 Gy, 2 pts 50Gy, 1 pts 50.4Gy y 1 pte 54Gy. 2 pts de hemangioma retiniano recibieron 20 Gy, 1pte 25Gy, 1pte 30Gy y otro 34Gy. 4 pts de oftalmopatía de Graves recibieron 20Gy. 3 pts de sinovitis villonodular recibieron 35Gy. 1 pte de hemangiopericitoma recibió 50.4 Gy y otro 54Gy. 2 pacientes con histiocitosis II (Rosai Dorfman) recibieron 20Gy. 1pte con pseudotumor hemofílico recibió 20 Gy y otro 24Gy. 1 pte de histiocitosis I (Células de la Langerhans), 1 pte de enfermedad de Castleman, 1 pts de síndrome de Poems recibieron 20Gy. 1 pte con linfangioma recibió 36Gy, 1 pte con papiloma nasal invertido recibió 50.4Gy y finalmente 1 pte con dermatofibroma recibió 60 Gy.

Tabla 3.

DOSIS DE TRATAMIENTO	
DIAGNOSTICO	DOSIS (Gy)
Paraganglioma	50-54
Adenoma hipofisiario	45-54
Sinovitis villonodular	36
Enf Castleman	20
Papiloma nasal invertido	50.4
Histiocitosis I (Células de Langerhans)	20
Linfangioma	36
Hemangiopericitoma	50.4-54
Cicatriz queuloide	15-21
Histiocitosis II (Rosai Dorfman.)	20
Sx Poems	20
Dermatofibroma	60
Hemangioma retiniano	20-34
Pseudotumor hemofílico	20-24
Oftalmopatía de Graves	20
Fibromatosis	45-60

TOXICIDAD AGUDA

121 pacientes no tuvieron toxicidad. 45.5% de los pacientes en general presentaron toxicidad aguda, la mayor parte presentó radiodermatitis (20.3%), xerostomía (9.9%) y disgeusia 5.9%, como se muestra en la tabla 4 y Figura 3. La toxicidad grado 1 fue la que más se presentó en un 30.6%, toxicidad grado 2 en un 12.6% y 2.2% grado 3. Tabla 5 y 6.

TOXICIDAD AGUDA			
		Frecuencia	Porcentaje %
	NO	121	54.5
	MUCOSITIS	6	2.7
	XEROSTOMIA	22	9.9
	RADIODERMITIS	45	20.3
	DISGEUSIA	13	5.9
	CONJUNTIVITIS	4	1.8
	EPIFORA	3	1.4
	DIARREA	1	0.5
	CEFALEA	5	2.3
	DISFAGIA	2	0.9
	DISFAGIA	1	.5
	Total	222	100.0

Tabla 3. Toxicidad aguda

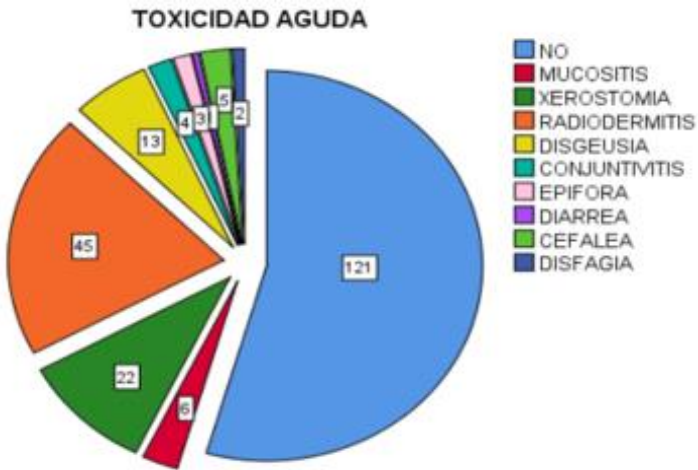


Figura 3. Distribución de toxicidad aguda en la población estudiada

		GRADO DE TOXICIDAD AGUDA				Total
		0	1	2	3	
TOXICIDAD AGUDA	NO	121	0	0	0	121
	MUCOSITIS	0	5	1	0	6
	XEROSTOMIA	0	11	9	2	22
	RADIODERMITIS	0	32	11	2	45
	DISGEUSIA	0	11	2	0	13
	CONJUNTIVITIS	0	2	1	1	4
	EPIFORA	0	3	0	0	3
	DIARREA	0	0	1	0	1
	CEFALEA	0	4	1	0	5
	DISFAGIA	0	0	2	0	2
Total		121	68	28	5	222

Tabla 5. Grado de Toxicidad aguda

		GRADO DE TOXICIDAD AGUDA				Total
		0	1	2	3	
DIAGNOSTICO	Paraganglioma	15	36	19	2	72
	Adenoma hipofisiario	3	3	0	0	6
	Sinovitis villonodular	1	1	1	0	3
	Enf Castleman	1	0	0	0	1
	Papiloma nasal invertido	0	0	1	0	1
	Histiocitosis (Celulas de Langerhans)	1	0	0	0	1
	Linfangioma	1	0	0	0	1
	Hemangiopericitoma	0	1	1	0	2
	Cicatriz queloide	93	16	2	1	112

	Histiocitosis II (Rosai D.)	1	0	0	1	2
	Sx Poems	1	0	0	0	1
	Dermatofibroma	0	1	0	0	1
	Hemangioma retiniano	2	1	1	1	5
	Pseudotumor hemofílico	1	1	0	0	2
	Oftalmopatía de Graves	0	4	0	0	4
	Fibromatosis	1	4	3	0	8
Total		121	68	28	5	222

Tabla 6. Grado de toxicidad aguda según diagnóstico

En pacientes con cicatriz queloide (116) , la radiodermatitis representó el 17% (19 pts) , y en los pacientes con paraganglioma (72 pts) se presentó en el 22% (16pts). 6 pts de fibromatosis, 2 de sinovitis villonodular, 1 de pseudotumor hemofílico y el pte de dermatofibroma también presentaron fibrosis. La presencia de xerostomía, disgeusia y mucositis fueron más frecuentes en pts con paraganglioma 23%, 18% y 8.3% respectivamente; la disfagia solo se presentó en el 3%. 1 pts de histiocitosis II y el paciente de papiloma invertido también presentaron xerostomía. 3 pts de hemangioma retiniano y 1 de oftalmopatía de Graves tuvieron conjuntivitis, la epifora se presentó en 3 ptes con Graves.

La cefalea se presentó en 3 pts con adenoma hipofisiario y 2 con hemangiopericitoma. La toxicidad gastrointestinal del tipo de diarrea se presentó en 1 pte de fibromatosis. Tabla 7.

Diagnóstico

Toxicidad Aguda

	No	Mucositis	Xerostomia	Radiodermitis	Disgeusia	Conjuntivitis	Epifora	Diarrea	Ceféale	Disfagia	Total
Cicatriz queloide	93	0	0	19	0	0	0	0	0	0	112

Paraganglioma	15	6	20	16	13	0	0	0	0	2	72
Fibromatosis	1	0	0	6	0	0	0	1	0	0	8
Adenoma hipofisiario	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	6
Hemangioma retiniano	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	5
Oftalmopatía Graves	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	4
Sinovitis villonodular	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3
Hemangiopericitoma	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Histiocitosis II Rosai Dorfman	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Pseudotumor hemofílico	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Enf. Castleman	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Papiloma nasal invertido	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Dermatofibroma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Histiocitosis I Cel. Langerhans	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Sx. Poems	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Linfangioma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
TOTAL	121	6	22	45	13	4	3	1	5	2	222

Tabla 7 Toxicidad presentada en relación a diagnóstico

110 pacientes no presentaron toxicidad crónica, del 50.5% que si presentaron, la xerostomía representó el 10.4%, el resto de la distribución se muestra en la tabla 8 y figura 4. La toxicidad que predominó fue grado 1 en el 46%, grado 2 en el 3% y grado 3 en el 0.4%. Tabla 9.

TOXICIDAD CRÓNICA		
	Frecuencia	Porcentaje (%)

NO	110	49.5
XEROSTOMIA	23	10.4
DISGEUSIA	21	9.5
QUERATITIS	5	2.3
EPIFORA	2	.9
ATROFIA	12	5.4
TELANGIECTASIA	6	2.7
HIPERPIGMENTACION	2	.9
CEFALEA	1	.5
FIBROSIS	20	9.0
DISFAGIA	1	.5
HIPOPIGMENTACION	19	8.6
Total	222	100.0

Tabla 8. Toxicidad crónica

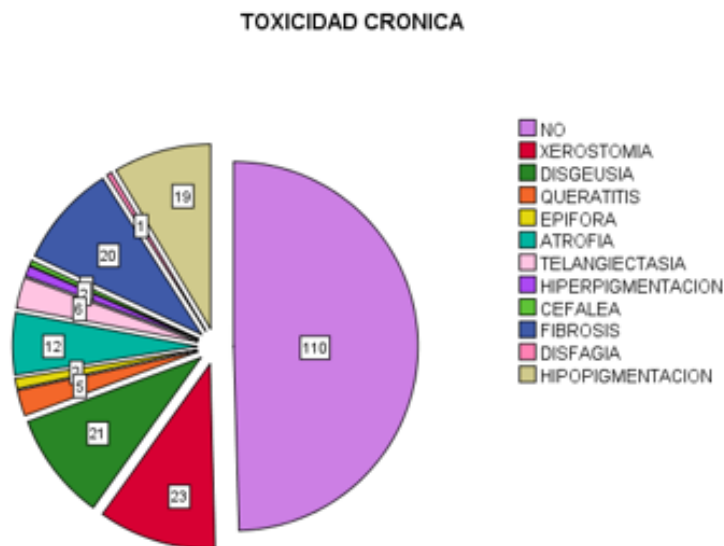


Figura 4. Toxicidad crónica.

		GRADO DE TOXICIDAD CRONICA				Total
		0	1	2	3	
TOXICIDAD CRONICA	NO	110	0	0	0	110
	XEROSTOMIA	0	21	2	0	23

	DISGEUSIA	0	21	0	0	21
	QUERATITIS	0	5	0	0	5
	EPIFORA	0	2	0	0	2
	ATROFIA	0	10	1	1	12
	TELANGIECTASIA	0	2	4	0	6
	HIPERPIGMENTACION	0	2	0	0	2
	CEFALEA	0	1	0	0	1
	FIBROSIS	0	20	0	0	20
	DISFAGIA	0	1	0	0	1
	HIPOPIGMENTACION	0	19	0	0	19
Total		110	104	7	1	222

Tabla 9. Grado de toxicidad crónica presentada

La toxicidad crónica en cicatriz queloide fue diversa, la hipopigmentación se presentó en el 17%, fibrosis 14%, todos grado 1, atrofia 10%, teleangiectasis 5% e hiperpigmentación 1.7%. 2 pacientes de fibromatosis, 1 pte de sinovitis villonodular y el pte de dermatofibroma presentaron fibrosis. En el paraganglioma predominó xerostomía en el 30%, 21 pts grado 1 y 1 pte grado 2; la disgeusia se presentó en el 27.7% todos fueron grado 1, la disfagia se presentó en el 1%.

3 pts de hemangiomas retinianos y 2 de oftalmopatía de Graves tuvieron queratitis grado 1; 2 pacientes de Graves tuvieron epifora grado 1, 1 pte de hemangiopericitoma tuvo cefalea grado 1. Tabla 10.

Diagnóstico	Toxicidad Crónica													Total
	No	Xerostomia	Disgeusia	Queratitis	Epifora	Atrofia	Teleangiectasia	Hiperpigmentacion	cefalea	fibrosis	Disfagia	Hipopigmentacion		
Cicatriz queloide	57	0	0	0	0	12	6	2	0	16	0	19	112	
Paraganglioma	29	22	20	0	0	0	0	0	0	0	1	0	72	
Fibromatosis	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	8	

Adenoma hipofisiario	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Hemangioma retiniano	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Oftalmopatía Graves	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	4
Sinovitis villonidular	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3
Hemangiopericitoma	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Histiocitosis II Rosai Dorfman	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Pseudotumor hemofílico	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Enf. Castleman	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Papiloma nasal invertido	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Dermatofibroma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Histiocitosis I Cel. Langerhans	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Sx. Poems	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Linfangioma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
TOTAL	110	23	21	5	2	12	6	2	1	20	1	19	222

Tabla 10

RECURRENCIAS

94% tuvieron control de la enfermedad, la recurrencia se vio más en pacientes con cicatriz queoide en un 10.7% , 1 pte de hemangiopericitoma también recurrió. Hubo un total de 13 (5.9%) de recurrencias Figura 5 y Tabla 11.

EDO FINAL

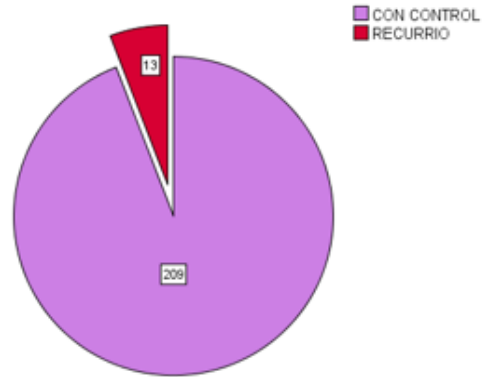


Figura 5. Estado final del control de la enfermedad

		EDO FINAL DE LA ENFERMEDAD		Total
		CON CONTROL	RECURRIO	
DIAGNOSTICO	Paraganglioma	72	0	72
	Adenoma hipofisiario	6	0	6
	Sinovitis villonodular	3	0	3
	Enf Castleman	1	0	1
	Papiloma nasal invertido	1	0	1
	Histiocitosis I (Celulas de Langerhans)	1	0	1
	Linfangioma	1	0	1
	Hemangiopericitoma	1	1	2
	Cicatriz queloide	100	12	112
	Histiocitosis II (Rosai D.)	2	0	2
	Sx Poems	1	0	1
	Dermatofibroma	1	0	1

	Hemangioma retiniano	5	0	5
	Pseudotumor hemofílico	2	0	2
	Oftalmopatía de Graves	4	0	4
	Fibromatosis	8	0	8
Total		209	13	222

Tabla 11. Estado final de la enfermedad en relación al diagnóstico.

Al realizar prueba de Chi² de Pearson para determinar correlación del estado final del estudio y la dosis de RT no se encontró significancia ($p < 0.2$).

Al analizar la relación del estado final con el tipo de radioterapia se encuentra que es significativo con una $p < 0.002$, 1 pte de hemangiopericitoma tratado con VMAT recurrió, 8 pts con cicatriz queiloide tratados con electrones recurrieron, y 4 con braquiterapia con Leipzig también recurrieron. Tabla 12.

		EDO FINAL		Total
		CON CONTROL	RECURRIO	
TIPO DE RADIOTERAPIA	RTE FOTONES	107	1	108
	RTE ELECTRONES	40	8	48
	BRAQUITERPIA ALTA TASA	62	4	66
Total		209	13	222

Tabla 12. Estado final de la enfermedad en relación a tipo de radioterapia.

14. DISCUSION

La radioterapia como tratamiento en padecimientos benignos a demostrado ser segura, efectiva y una estrategia tolerable, los resultados mostrados anteriormente desde nuestra prospectiva clínica confirman los resultados publicados en la literatura respecto al efecto

de radioterapia en el tratamiento de padecimientos benignos como inmunomodulador y anti proliferativo.

El sexo predominante en la población fue femenino, atribuible a que dentro de los padecimientos hubo un predominio de cicatrices queloides en mujeres (debido a la asociación con la etiología de la perforación de la oreja y el uso de aretes) y Paragangliomas que si bien su etiología no esta bien definida la literatura reporta predominio en sexo femenino.

Los queloides son enfermedades relativamente comunes que ocurren en el 5 al 15% de las heridas y tienden a afectar a ambos sexos por igual. La frecuencia de aparición de queloides en personas con piel muy pigmentada es 15 veces mayor en comparación con aquellas con pieles menos pigmentadas. La resección quirúrgica es el estándar en el tratamiento de pacientes queloides, pero la escisión por sí sola da como resultado tasas de recurrencia inaceptablemente altas de 45 a 100% tal como se vio en los 12 casos de queloides donde hubo recurrencia de la enfermedad ya que de estos 4 habían tenido procedimientos quirúrgicos previos, 1 paciente con una cirugía previa, 2 pacientes con antecedente de 2 cirugías previas, 1 paciente con antecedente de 4 cirugías previas. Por el contrario, se ha demostrado que la RT adyuvante evita la formación de cicatrices anormales y da un buen resultado cosmético con una tasa de éxito del 60-90%.

Los paragangliomas son lesiones con una frecuencia de presentación de 1 a 10 casos por millón de habitantes, y se han tratado con radioterapia desde 1950, con tasas de control local del 95% y generalmente se propone como una alternativa a la cirugía. La radioterapia detiene la progresión de la enfermedad sintomática, sin embargo, habrá que tener en cuenta las limitaciones del estudio por el período de seguimiento que puede ser considerado corto para este tipo de patología ya que se han encontrado recurrencias con una media de 18 años después de finalizar radioterapia. Las recurrencias se presentan más en los Glomus yugulotimpanicos que en carotideos, de los 72 Glomus incluidos; 5 fueron de localización yugulotimpanica que han mantenido un control local del 100% a 45 meses, como se observa en el paciente de mayor seguimiento.

Los adenomas hipofisarios constituyen aproximadamente el 10% de todas las neoplasias intracraneales en adultos, en esta revisión se presentó en 6 pacientes. Varios autores, incluidos Gittoes et al.1998, han demostrado que la adición de RT a la cirugía o la terapia sistémica en los adenomas hipofisarios mejora el resultado, se ha informado una supervivencia libre de progresión a 10 años del 68% en los pacientes que se someten a

cirugía sola y del 93% en los que se someten a cirugía y RT. La radioterapia en contexto radical ha reportado tasas de control que se acercan al 95% a los 5 y 10 años.

De los pacientes con diagnóstico de hemangioma retiniano, uno se relacionó con enfermedad de Von Hippel Lindau y otro con neurofibromatosis tipo 1, entidades poco frecuentes. La EBRT absorbe los exudados asociados con desprendimiento de retina incluso en dosis fraccionadas de 20-25 Gy. Mejora la agudeza visual en el 55% a 80% de los casos. Tal es el caso de los aquí reportados que presentaron mejoría alrededor del mes de tratamiento y 3 de los que se documenta ultrasonografía AB muestran reducción del volumen.

La presentación de histiocitosis es 1 en millos de habitantes, y con localización en SNC excluyendo hipófisis se presenta en 2 al 4%, en este estudio se incluyeron pacientes con Histiocitosis Tipo I localizada en hipotálamo y Tipo II; en región selar y bulbo olfatorio. En otro paciente con Histiocitosis tipo II la localización fue en región nasal, los cuales presentaron un adecuado control y toxicidad tras finalizar el tratamiento.

La radioterapia administrada fue en su mayoría en contexto radical y adyuvante, 3 pacientes con oftalmopatía de Graves se les administro radioterapia de rescate ya que se mantenían en manejo a base de esteroides y uno se había realizado cirugía descompresiva en paredes mediales y piso de las orbitas previo a radioterapia.

La efectividad clínica de la radioterapia de dosis baja es un tratamiento muy eficaz para el manejo de los trastornos degenerativos dolorosos ya sea con dosis única de 0.3 a 0.7 Gy y una dosis total de 3 a 10 Gy para el alivio del dolor se observó en el paciente con Síndrome de POEMS en región de iliaco izquierdo y pubis.

En general la radioterapia muestra buenas tasas de control local en dichos padecimientos benignos interviniendo con la cascada inflamatoria y en la proliferación celular, esto reflejado en las tasas de control obtenidas de los diferentes padecimientos.

Así como se administraron dosis bajas para algunos padecimientos benignos que ofrecieron una buena respuesta, se requirieron de dosis mayores que iban 50 a 60 Gy en fracciones de 1,8 a 2 Gy por el comportamiento de patología a tratar, tal es el caso de Paragangliomas, hemangiopericitomas, dermatofibromas y fibromatosis.

Broerse y col. y Jung encontraron muy poco aumento en el riesgo de inducción de tumores calculándolo con modelos matemáticos, pero la contribución del riesgo por vida de segundos primarios sigue sin estar clara, encontraron que pasando la cuarta década de

la vida el riesgo atribuible de por vida es menor que la población en general; esta revisión no se encontraron casos que hayan desarrollado segundas neoplasias durante el seguimiento.

La toxicidad aguda y crónica reportada se basó en Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) y tablas de RTOG/EORTC. La presencia de esta depende tanto de las características celulares como del tipo celular afectado. Por lo general, existe una relación directa entre la dosis de radiación y el volumen de los tejidos normales con el riesgo de toxicidad. Los 5 pacientes que presentaron toxicidad grado 3 se trataron áreas con ciclo celular más acelerado como piel y mucosas, y un volumen y dosis considerable en caso de los Paragangliomas.

Los efectos tardíos a menudo reflejan fibrosis, lesión vascular u otros cambios graduales en los tejidos que se dividen lentamente, y es posible que el daño de los órganos terminales se manifieste años después del tratamiento, son causados por inflamación y lesión aguda, lo que conduce a la proliferación de fibroblastos y al aumento de la deposición de matriz extracelular, un paciente presento grado 3 atrofia de piel en tejido irradiado,

15. CONCLUSIONES

La evaluación del tratamiento con radioterapia para patología benigna presenta muchos desafíos ya que la evidencia es limitada y, en consecuencia, tiene que apoyarse de una amplia gama de fuentes que pocas veces pueden ser comparables debido a características de las poblaciones y equipos de tratamiento. En general, muestra una toxicidad aceptable, mejora la calidad de vida y ofrece buenas tasas de control, Muchos de los tratamientos alternativos también tienen efectos secundarios, efectos que deben compararse con los, a menudo muy pequeños de la radioterapia así evaluar costo beneficio en cada paciente y obtener siempre el consentimiento informado, asegurándose de que se ha comprendido por completo la necesidad, la finalidad y los posibles riesgos del tratamiento.

16. REFERENCIAS

1. Hessenbruch A. A brief history of x-rays. *Endeavour* 2002;26(4):137–141.
2. Schmid-Monnard. Über Heilung des Gelenkrheumatismus durch Röntgenstrahlen bei Kindern. s.l. : Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen, 1898. 1:209
3. Taylor RE, Hat P, Mckeown SR, Prestwich RJD, Shaffer R. Radiotherapy for Benign Disease : Current Evidence , Benefits and Risks. 2015;9–11.
4. Arenas M. Refresher course: Arthropathy and other benign conditions Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy: Indications , dose and radiobiological. *Reports Pract Oncol Radiother* [Internet]. 2013; 18:S12–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2013.04.003>
5. Micke O, Ugrak E, Bartmann S, Adamietz IA, Schaefer U, Bueker R, et al. Radiotherapy for calcaneodynia , achillodynia , painful gonarthrosis , bursitis trochanterica , and painful shoulder syndrome - Early and late results of a prospective clinical quality assessment. 2018;4–9.
6. Kriz, J., Seegenschmiedt, H. M., Bartels, A., Micke, O., Muecke, R., Schaefer, U., Haverkamp, U., & Eich, H. T. (2018). Updated strategies in the treatment of benign diseases-a patterns of care study of the german cooperative group on benign diseases. *Advances in radiation oncology*, 3(3), 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2018.02.008>
7. Seegenschmiedt MH, Micke O, Muecke R. Radiotherapy for non-malignant disorders: State of the art and update of the evidence-based. *Br J Radiol*. 2015
8. Rodel F, Keilholz L, Herrmann M, et al. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 2007;83(6):357–366.
9. Flickinger J. C. (2011). A radiobiological analysis of multicenter data for postoperative keloid radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 79(4), 1164–1170. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.019>
10. Speranza, G., Sultanem, K., & Muanza, T. Descriptive study of patients receiving excision and radiotherapy for keloids. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2008. 71(5), 1465–1469. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.015>
11. Abson C. Radiotherapy for benign diseases. *Br J Radiol*. 2000;73(866):121–2.
12. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362(8):726–738.
13. Platta CS, Mackay C, Welsh JS. Pituitary adenoma: a radiotherapeutic perspective. *Am J Clin Oncol* 2010;33(4):408–419.
14. Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, et al. Desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(8):701–706.
15. Roeder, F., Timke, C., Zwicker, F., Thieke, C., Bischof, M., Debus, J., & Huber, P. E. (2010). Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in benign giant cell tumors--a single institution case series and a short review of the literature. *Radiation oncology (London, England)*, 5, 18. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-18>

16. Teoh, M., Clark, C. H., Wood, K., Whitaker, S., & Nisbet, A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British journal of radiology*, 2011, 84(1007), 967–996. <https://doi.org/10.1259/bjr/22373346>
17. 1. Cox JD, Stetz J. OF THE RADIATION THERAPY ONCOLOGY AND THE EUROPEAN TREATMENT GROUP AND. 1995;(January).
18. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Available at:https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
19. Lee, S. Y., & Park, J. (2015). Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: treatment outcome and factors associated with occurrence and recurrence. *Annals of dermatology*, 27(1), 53–58. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.1.53>
20. Champ, C. E., Mishra, M. V., Shi, W., Siglin, J., Werner-Wasik, M., Andrews, D. W., & Evans, J. J. (2012). Stereotactic radiotherapy for trigeminal schwannomas. *Neurosurgery*, 71(2), 270–277. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318256bbc5>
21. Bates, J. E., Morris, C. G., Iovino, N. M., Rutenberg, M., Zlotecki, R. A., Gibbs, C. P., Scarborough, M., & Indelicato, D. J.. Radiation Therapy for Aggressive Fibromatosis: The Association Between Local Control and Age. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2018, 100(4), 997–1003. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.259>

CRITERIOS RTOG TOXICIDAD AGUDA

Table 1. RTOG acute radiation morbidity scoring criteria

Organ Tissue	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
Skin	No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
Mucous membrane	No change over baseline	Injection/may experience mild pain not requiring analgesic	Patchy mucositis that may produce an inflammatory serosanguinous discharge/may experience moderate pain requiring analgesia	Confluent fibrinous mucositis/may include severe pain requiring narcotic	Ulceration, hemorrhage or necrosis
Eye	No change	Mild conjunctivitis with or without scleral injection/increased tearing	Moderate conjunctivitis with or without keratitis requiring steroids &/or antibiotics/dry eye requiring artificial tears/iritis with photophobia	Severe keratitis with corneal ulceration/objective decrease in visual acuity or in visual fields/acute glaucoma/panophthalmitis	Loss of vision (unilateral or bilateral)
Ear	No change over baseline	Mild external otitis with erythema, pruritis, secondary to dry desquamation not requiring medication. Audiogram unchanged from baseline	Moderate external otitis requiring topical medication/serous otitis medius/hypacusis on testing only	Severe external otitis with discharge or moist desquamation/symptomatic hypacusis/tinnitus, not drug related	Deafness
Salivary gland	No change over baseline	Mild mouth dryness/slightly thickened saliva/may have slightly altered taste such as metallic taste/these changes not reflected in alteration in baseline feeding behavior, such as increased use of liquids with meals	Moderate to complete dryness/thick, sticky saliva/markedly altered taste	—	Acute salivary gland necrosis
Pharynx & esophagus	No change over baseline	Mild dysphagia or odynophagia/may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics/may require soft diet	Moderate dysphagia or odynophagia/may require narcotic analgesics/may require puree or liquid diet	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss > 15% from pretreatment baseline) requiring N-G feeding tube, i.v. fluids or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula
Larynx	No change over baseline	Mild or intermittent hoarseness/cough not requiring antitussive/erythema of mucosa	Persistent hoarseness but able to vocalize/referred ear pain, sore throat, patchy fibrinous exudate or mild arytenoid edema not requiring narcotic/cough requiring antitussive	Whispered speech, throat pain or referred ear pain requiring narcotic/confluent fibrinous exudate, marked arytenoid edema	Marked dyspnea, stridor or hemoptysis with tracheostomy or intubation necessary
Upper G.I.	No change	Anorexia with < -5% weight loss from pretreatment baseline/nausea not requiring antiemetics/abdominal discomfort not requiring parasympatholytic drugs or analgesics	Anorexia with < -15% weight loss from pretreatment baseline/nausea &/or vomiting requiring antiemetics/abdominal pain requiring analgesics	Anorexia with > 15% wt loss from pretreatment baseline or requiring N-G tube or parenteral support. Nausea &/or vomiting requiring tube or parenteral support/abdominal pain, severe despite medication/hematemesis or	Ileus, subacute or acute obstruction, perforation, GI bleeding requiring transfusion/abdominal pain requiring tube decompression or bowel diversion

CONTINUA

Lower G.I. including pelvis	No change	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication/rectal discomfort not requiring analgesics	Diarrhea requiring parasympatholytic drugs (e.g., Lomotil)/mucous discharge not necessitating sanitary pads/rectal or abdominal pain requiring analgesics	Diarrhea requiring parenteral support/severe mucous or blood discharge necessitating sanitary pads/abdominal distention (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	Acute or subacute obstruction, fistula or perforation; GI bleeding requiring transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring tube decompression or bowel diversion
Lung	No change	Mild symptoms of dry cough or dyspnea on exertion	Persistent cough requiring narcotic, antitussive agents/dyspnea with minimal effort but not at rest	Severe cough unresponsive to narcotic antitussive agent or dyspnea at rest/clinical or radiological evidence of acute pneumonitis/intermittent oxygen or steroids may be required	Severe respiratory insufficiency/continuous oxygen or assisted ventilation
Genitourinary	No change	Frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit/dysuria, urgency not requiring medication	Frequency of urination or nocturia that is less frequent than every hour. Dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic (e.g., Pyridium)	Frequency with urgency and nocturia hourly or more frequently/dysuria, pelvis pain or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic/gross hematuria without clot passage	Hematuria requiring transfusion/acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration, or necrosis
Heart	No change over baseline	Asymptomatic but objective evidence of EKG changes or pericardial abnormalities without evidence of other heart disease	Symptomatic with EKG changes and radiological findings of congestive heart failure or pericardial disease/no specific treatment required	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease responding to therapy	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease, arrhythmias not responsive to nonsurgical measures
CNS	No change	Fully functional status (i.e., able to work) with minor neurological findings, no medication needed	Neurological findings present sufficient to require home care/nursing assistance may be required/medications including steroids/antiseizure agents may be required	Neurological findings requiring hospitalization for initial management	Serious neurological impairment that includes paralysis, coma, or seizures > 3 per week despite medication/hospitalization required
Hematologic	= > 4.0	3.0 - < 4.0	2.0 - < 3.0	1.0 - < 2.0	< 1.0
WBC (×1000)					
Platelets (×1000)	> 100	75 - < 100	50 - < 75	25 - < 50	< 25 or spontaneous bleeding
Neutrophils (×1000)	= > 1.9	1.5 - < 1.9	1.0 - < 1.5	0.5 - < 1.0	< 0.5 or sepsis
Hemoglobin (GM %)	> 11	11 - 9.5	< 9.5 - 7.5	< 7.5 - 5.0	—
Hematocrit (%)	= > 32	28 - < 32	< 28	Packed cell transfusion required	—

Guidelines: The acute morbidity criteria are used to score/grade toxicity from radiation therapy. The criteria are relevant from day 1, the commencement of therapy, through day 90. Thereafter, the EORTC/RTOG Criteria of Late Effects are to be utilized.

The evaluator must attempt to discriminate between disease and treatment related signs and symptoms.

An accurate baseline evaluation prior to commencement of therapy is necessary.

All toxicities Grade 3, 4 or 5* must be verified by the Principal Investigator.

* Any toxicity which caused death is Graded 5.

CRITERIOS RTOG TOXICIDAD CRONICA

Table 2. RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring scheme

Organ Tissue	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Skin	None	Slight atrophy; pigmentation change; some hair loss	Patch atrophy; moderate telangiectasia; total hair loss	Marked atrophy; gross telangiectasia	Ulceration
Subcutaneous tissue	None	Slight induration (fibrosis) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic; slight field contracture; < 10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue; field contracture > 10% linear measurement	Necrosis
Mucous membrane	None	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia; little mucous	Marked atrophy with complete dryness	Ulceration
Salivary glands	None	Slight dryness of mouth; good response on stimulation	Moderate dryness of mouth; poor response on stimulation	Complete dryness of mouth; no response on stimulation	Fibrosis
Spinal cord	None	Mild L'Hermitte's syndrome	Severe L'Hermitte's syndrome	Objective neurological findings at or below cord level treated	Mono, para quadraplegia
Brain	None	Mild headache; slight lethargy	Moderate headache Great lethargy	Severe headaches; severe CNS dysfunction (partial loss of power or dyskinesia)	Seizures or paralysis Coma
Eye	None	Asymptomatic cataract Minor corneal ulceration or keratitis	Symptomatic cataract Moderate corneal ulceration; minor retinopathy or glaucoma	Severe keratitis; severe retinopathy or detachment Severe glaucoma	Panophthalmitis/Blindness
Larynx	None	Hoarseness; slight arytenoid edema	Moderate arytenoid edema; chondritis	Severe edema; severe chondritis	Necrosis
Lung	None	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough) Slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough) Low grade fever; patchy radiographic appearances	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis Dense radiographic changes	Severe respiratory insufficiency/Continuous O ₂ / Assisted ventilation
Heart	None	Asymptomatic or mild symptoms; transient T wave inversion & ST changes; sinus tachycardia > 110 (at rest)	Moderate angina on effort Mild pericarditis; normal heart size; persistent abnormal T wave and ST changes; low ORS	Severe angina; pericardial effusion; constrictive pericarditis; moderate heart failure; cardiac enlargement; EKG abnormalities	Tamponade/Severe heart failure/Severe constrictive pericarditis

CONTINÚA

Esophagus	None	Mild fibrosis; slight difficulty in swallowing solids; no pain on swallowing	Unable to take solid food normally; swallowing semisolid food; dilatation may be indicated	Severe fibrosis; able to swallow only liquids; may have pain on swallowing; dilatation required	Necrosis/Perforation Fistula
Small/Large intestine	None	Mild diarrhea; mild cramping; bowel movement 5 times daily; slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic; bowel movement > 5 times daily; excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding, requiring surgery	Necrosis/Perforation Fistula
Liver	None	Mild lassitude; nausea, dyspepsia; slightly abnormal liver function	Moderate symptoms; some abnormal liver function tests; serum albumin normal	Disabling hepatic insufficiency; liver function tests grossly abnormal; low albumin; edema or ascites	Necrosis/Hepatic coma or encephalopathy
Kidney	None	Transient albuminuria; no hypertension; mild impairment of renal function; urea 25-35 mg %; creatinine 1.5-2.0 mg %; creatinine clearance > 75%	Persistent moderate albuminuria (2+); mild hypertension; no related anemia; moderate impairment of renal function Urea > 36-60 mg %; creatinine clearance (50-74%)	Severe albuminuria; severe hypertension; persistent anemia (< 10 g %); severe renal failure; urea > 60 mg %; creatine > 4.0 mg %; creatinine clearance < 50%	Malignant hypertension Uremic coma Urea > 100%
Bladder	None	Slight epithelial atrophy; minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency; generalized telangiectasia; intermittent macroscopic hematuria	Severe frequency & dysuria; severe telangiectasia (often macroscopic hematuriae); frequent hematuria; reduction in bladder capacity (< 150 cc)	Necrosis/Contracted bladder (capacity < 100 cc) Severe hemorrhagic cystitis
Bone	None	Asymptomatic; no growth retardation; reduced bone density	Moderate pain or tenderness; growth retardation; irregular bone sclerosis	Severe pain or tenderness; complete arrest of bone growth; dense bone sclerosis	Necrosis/Spontaneous fracture
Joint	None	Mild joint stiffness; slight limitation of movement	Moderate stiffness; intermittent or moderate joint pain; moderate limitation of movement	Severe joint stiffness; pain with severe limitation of movement	Necrosis/Complete fixation

CRITERIOS CTCAE V5

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopecia	Hair loss of <50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss of >=50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a decrease in density of hair compared to normal for a given individual at a given age and body location. Navigational Note: -					
Body odor	Mild odor; physician intervention not indicated; self care interventions	Pronounced odor; psychosocial impact; patient seeks medical intervention	-	-	-
Definition: A disorder characterized by an abnormal body smell resulting from the growth of bacteria on the body. Navigational Note: -					
Bullous dermatitis	Asymptomatic; blisters covering <10% BSA	Blisters covering 10 - 30% BSA; painful blisters; limiting instrumental ADL	Blisters covering >30% BSA; limiting self care ADL	Blisters covering >30% BSA; associated with fluid or electrolyte abnormalities; ICU care or burn unit indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the skin characterized by the presence of bullae which are filled with fluid. Navigational Note: If infectious, consider Infections and infestations: Rash pustular or other site-specific Infections and infestations term.					
Dry skin	Covering <10% BSA and no associated erythema or pruritus	Covering 10 - 30% BSA and associated with erythema or pruritus; limiting instrumental ADL	Covering >30% BSA and associated with pruritus; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by flaky and dull skin; the pores are generally fine, the texture is a papery thin texture. Navigational Note: -					
Eczema	Asymptomatic or mild symptoms; additional medical intervention over baseline not indicated	Moderate; topical or oral intervention indicated; additional medical intervention over baseline indicated	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; IV intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by skin which becomes itchy, red, inflamed, crusty, thick, scaly, and/or forms blisters. Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Scalp pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the skin covering the top and the back of the head.					
Navigational Note: -					
Skin atrophy	Covering <10% BSA; associated with telangiectasias or changes in skin color	Covering 10 - 30% BSA; associated with striae or adnexal structure loss	Covering >30% BSA; associated with ulceration	-	-
Definition: A disorder characterized by the degeneration and thinning of the epidermis and dermis.					
Navigational Note: -					
Skin hyperpigmentation	Hyperpigmentation covering <10% BSA; no psychosocial impact	Hyperpigmentation covering >10% BSA; associated psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by darkening of the skin due to excessive melanin deposition.					
Navigational Note: -					
Skin hypopigmentation	Hypopigmentation or depigmentation covering <10% BSA; no psychosocial impact	Hypopigmentation or depigmentation covering >10% BSA; associated psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by loss of skin pigment (e.g., vitiligo).					
Navigational Note: -					
Skin induration	Mild induration, able to move skin parallel to plane (sliding) and perpendicular to skin (pinching up)	Moderate induration, able to slide skin, unable to pinch skin; limiting instrumental ADL	Severe induration; unable to slide or pinch skin; limiting joint or orifice movement (e.g., mouth, anus); limiting self care ADL	Generalized; associated with signs or symptoms of impaired breathing or feeding	Death
Definition: A disorder characterized by an area of hardness in the skin.					
Navigational Note: -					
Skin ulceration	Combined area of ulcers <1 cm; nonblanchable erythema of intact skin with associated warmth or edema	Combined area of ulcers 1 - 2 cm; partial thickness skin loss involving skin or subcutaneous fat	Combined area of ulcers >2 cm; full-thickness skin loss involving damage to or necrosis of subcutaneous tissue that may extend down to fascia	Any size ulcer with extensive destruction, tissue necrosis, or damage to muscle, bone, or supporting structures with or without full thickness skin loss	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, erosive lesion on the skin.					
Navigational Note: -					

Nervous system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Headache	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in various parts of the head, not confined to the area of distribution of any nerve.					
Navigational Note: -					
Dysphasia	Awareness of receptive or expressive characteristics; not impairing ability to communicate	Moderate receptive or expressive characteristics; impairing ability to communicate spontaneously	Severe receptive or expressive characteristics; impairing ability to read, write or communicate intelligibly	-	-
Definition: A disorder characterized by impairment of verbal communication skills, often resulting from brain damage.					
Navigational Note: -					