



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA**

**“EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA DE
PARAGANGLIOMAS
CAROTÍDEOS”**

TESIS

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

PRESENTA:

DRA. VALERIA VAZQUEZ HERRERA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNANDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX OCTUBRE DE 2021



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.

CONTENIDO

Agradecimientos	3
Resumen	4
Introducción	5
Epidemiología	6
Patogenia	6
Presentación clínica	7
Diagnóstico	7
Tratamiento quirúrgico	7
Tratamiento con Radioterapia	8
Planteamiento del problema	9
Justificación	9
Hipótesis	10
Objetivos	10
Metodología	10
Diseño de investigación	11
Población	11
Tamaño de la muestra	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	11
Variables	12
Procedimiento	13
Recolección de datos y análisis estadístico	14
Aspectos éticos y de bioseguridad	14
Recursos	14
Resultados	15
Discusión	21
Conclusiones	22
Referencias	23
Anexos	25

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y a mis seres queridos que confiaron en mí y fueron un apoyo para lograr cumplir mis metas. A mis maestros por compartirme sus enseñanzas y por apoyarme en el camino de esta especialidad. Agradezco a mi universidad y al Hospital General de México por darme la oportunidad de formarme como profesional.

RESUMEN

Los paragangliomas son tumores altamente vascularizados, están asociados con los vasos sanguíneos (carótida y bulbo yugular) y estructuras neurales, son histológicamente benignos, y la distinción entre los tumores de comportamiento benigno y maligno no es sencilla; el único criterio de malignidad verdadero es la diseminación a distancia que ocurre probablemente en menos del 5 % de los casos. A menudo son localmente agresivos y asociados con compresión e infiltración de hueso adyacente. El tratamiento quirúrgico es la única opción terapéutica que puede ofrecer una resección inmediata y completa, sin embargo debido al compromiso de estructuras vasculares y neurales críticas, la resección total de estas lesiones está asociada a una morbilidad significativa por lo que se puede considerar otras opciones alternativas de tratamiento como Radioterapia.

Objetivo. Analizar la respuesta al tratamiento con radioterapia de pacientes con diagnóstico de paragangliomas carotídeos no resecables comparando el tamaño clínico y radiológico antes y después del tratamiento

Lugar de realización. Servicio de Radioterapia, Unidad de Oncología.

Diseño. Se considera un diseño retrospectivo, observacional y descriptivo.

Población de estudio. Expedientes y archivos digitales de la unidad de Radioterapia del servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" durante el periodo del 1 de enero de 2016 al 1 de enero de 2021.

Métodos. Se realiza la búsqueda de expedientes clínicos con el diagnóstico de paragangliomas carotídeos atendidos en la Unidad de Radioterapia en el periodo 01 de enero de 2016 al 01 de enero de 2021, serán recopilados en la base de datos del programa estadístico SPSS versión 25, se redactarán los resultados y conclusiones para fines investigativo. Se realizaran medidas de tendencia central y dispersión tablas de contingencia y prueba Rho de Spearman ($p < 0.05$). En el análisis estadístico de la correlación de la respuesta al tratamiento y toxicidad se utilizó la prueba de Chi2.

Resultados. Se recabaron los expedientes con un total de 60 pacientes con diagnóstico de paraganglioma carotídeo tratados con radioterapia en el periodo de 01 de enero de 2016 al 01 de enero de 2021, se excluyeron 5 pacientes. Finalmente se incluyeron en el estudio 55 pacientes de los cuales 51 fueron del sexo femenino

y 4 del sexo masculino. La edad comprendida oscilo entre los 29 y 85 años con una media de 56 años. Dentro de las dimensiones del paraganglioma carotideo, se reportó un tamaño inicial con un rango mínimo de 2.1 cm y un rango máximo de 11 cm considerando el eje mayor. Se muestra el tamaño clínico inicial con una media de 4.75 cm. La mayoría de los pacientes fueron tratados con Radioterapia IMRT con una dosis mínima de 50 Gy y máxima de 54 Gy , hasta un 67.3% con un tamaño de fracción de 1.8.

La mayoría de los pacientes tuvo una respuesta al tratamiento con radioterapia con un total de 51 pacientes (92.7%). Tuvieron un seguimiento con una media de 28.7 meses. La diferencia entre la media del tamaño inicial del paraganglioma carotideo y al final del estudio es de 1.3 cm, hay una reducción del 30% del volumen inicial.

Palabras clave: Paragangliomas carotideos, Radioterapia, Respuesta clínica, respuesta por imagen , órganos de riesgo.

INTRODUCCION

La primera descripción de tejido paraganglionar corresponde a Von Haller (1743), quien estudio el cuerpo carotideo. Hasta 1990, menos de mil casos habían sido reportados en la literatura mundial. (1)

En 1862 Von Luschka hizo el primer reporte de tumores del cuerpo carotideo, en el mismo año, Kohn acuñó el término paranglión para describir el cuerpo carotídeo. Durante la primera mitad del siglo XX se describió la presencia de tejido paraganglionar en el trayecto del nervio de Jacobson, en el perineuro vagal.

En 1975, Mascorro y Yates, denominaron sistema paraganglionar al grupo de células cromafines, derivadas del neuroectodermo, que se ubican en sitios extra-suprarrenales. (1)

Los paragangliomas son tumores altamente vascularizados, están asociados con los vasos sanguíneos (carótida y bulbo yugular) y estructuras neurales, son histológicamente benignos, y la distinción entre los tumores de comportamiento benigno y maligno no es sencilla; el único criterio de malignidad verdadero es la diseminación a distancia que ocurre probablemente en menos del 5 % de los casos (2). Los tejidos paraganglionaricos que se encuentran distribuidos en el cuerpo constituyen por si mismos órganos quimiorreceptores sensibles a cambios arteriales de PO₂ y PCO₂, sus células forman parte del sistema neuroendocrino difuso cuyos productos principales catecolaminas y neuropéptidos, pueden servir como hormonas y neurotransmisores (3).

Glenner y Grimley, clasificaron los paragangliomas, de acuerdo con su localización anatómica y su actividad funcional, en adrenales y extraadrenales. Los adrenales fueron subdivididos según su asociación en vasos-cervicales y nervio-craneales originados en arcos branquiales , mediastino superior (intravagal), cadena simpática, ganglios retroperitoneales (aorto-simpático) o con vísceras como aurícula, vejiga, hilio hepático y vasos mesentéricos (viscero-autonómicos . El 85% de los paragangliomas extrasuprarrenales se localiza en el abdomen , 12% en el tórax y sólo un 3% en cabeza y cuello. (4)

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores del cuerpo carotídeo son lesiones poco comunes del sistema neuroendocrino y de crecimiento lento con una incidencia de 1 en 100.000 . De 5 a 7 % de los tumores del cuerpo carotideo son malignos. En algunas series clínicas se describen una ligera preponderancia en mujeres, especialmente para el tumor de cuerpo carotídeo y el paraganglionar vagal (5). en México como Centroamérica no son frecuentes.

PATOGENIA

Las condiciones que conducen a la hipoxemia crónica, que incluyen vivir a gran altura, el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, u otras condiciones respiratorias que provocan hipoxia, pueden ser causas esporádicas de hiperplasia del cuerpo carotídeo. (6)

Los paragangliomas un alto porcentaje, se consideran tumores esporádicos, aunque hasta el 3% de ellos, pueden estar asociados con síndromes hereditarios como: síndromes de neoplasia endocrina múltiple MEN 2, neurofibromatosis tipo 1 (NF1) también incluye parte de la tríada de Carney (sarcoma del estroma gástrico, pulmonar condroma, y paraganglioma) además de la enfermedad de von Hippel-Lindau (feocromocitoma, hemangioblastoma espinal, y paraganglioma). Los pacientes con síndromes hereditarios pueden desarrollar múltiples paragangliomas sincrónicos o metacrónicos en 17 %-85 % de los casos comparados con solo 1,2 % en los casos esporádicos (7,8).

PRESENTACIÓN CLINICA

Le presentación clínica es la presencia de tumoración asintomática sobre el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo, puede acompañarse de soplo o frémito y en la exploración presenta movilidad en el plano vertical y no en dirección horizontal (signo de Fontaine) (9) Cuando son de gran tamaño, pueden causar sintomatología por efecto de compresión; por lo general son benignos y el diagnóstico de malignidad no está dictado por sus características histopatológicas, sino por invasión a órganos vecinos, metástasis o recurrencia observadas en un 5-10% de los casos (10).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con la clínica, apoyada por la angiografía, tomografía axial computarizada, resonancia magnética, CT-PET y estudios con radioisótopos como metaiodobencilguanidina (MIBG) en tumores funcionantes. La vascularización de los tumores del cuerpo carotídeo se aprecia con mayor claridad al inyectar medio de contraste endovenoso (arteriografía y TAC). En la arteriografía se puede observar un tumor hipervascularizado de la carótida interna y externa como signo patognomónico. (11)

El estudio ultrasonográfico con doppler-duplex, tiene una función limitada en paragangliomas, siendo de utilidad únicamente en la valoración y seguimiento de tumores del cuerpo carotideo.(12)

Se debe realizar de rutina la determinación de catecolaminas en sangre y orina en el momento del diagnóstico inicial, especialmente en caso de pacientes con síntomas como cefalea, sudoraciones, taquicardia e hipertensión arterial. La biopsia está contraindicada en vista de su alta vascularidad. Debido a la asociación de los paragangliomas con síndromes hereditarios hoy en día se recomiendan estudios genéticos. (13)

TRATAMIENTO QUIRURGICO

El tratamiento quirúrgico es la única opción terapéutica que puede ofrecer una resección inmediata y completa, debido al compromiso de estructuras vasculares y neurales críticas, la resección total de estas lesiones está asociada a una morbilidad significativa por lo que se puede considerar otras opciones alternativas de tratamiento como Radioterapia. (14)

La Clasificación de Shamblim fue desarrollada en 1971, basada en el tamaño del tumor y la invasión a la arteria carótida, lo que permite evaluar las posibilidades de resección, según estos criterios se divide a los pacientes en tres grupos: Grupo 1:

se encuentran bien localizados, no invaden los vasos mayores adyacentes y son pequeños y fácilmente resecables . Grupo 2: adheridos y rodeando parcialmente los vasos. Comprimen la arteria carótida interna y la carótida externa, pero pueden ser resecables mediante cuidadosa disección subadventicial. Grupo 3: Presentan un gran tamaño, involucran ampliamente a las carótidas y estructuras adyacentes, requieren resección parcial o total de las arterias. Los que pertenecen al grupo I y II son fácilmente resecables mientras que el grupo III representa una resección difícil. (15)

Las complicaciones derivadas de la cirugía de los paragangliomas están determinadas por su rica irrigación y su estrecha relación a estructuras nerviosas. En la cirugía de tumores del cuerpo carotídeo, se han descrito principalmente hemorragia intraoperatoria, se reporta déficit neurológico postoperatorio en un 41-46% de los pacientes, incluyendo paresias y/o parálisis de pares craneanos y síndrome de Claude-Bernard Horner. La mayoría de estas neuropatías son temporales; sin embargo, los defectos neurológicos ya establecidos en el preoperatorio, por infiltración o compresión tumoral de los pares craneanos, suelen ser irreversibles. Eventos tromboembólicos han derivados en accidentes isquémicos transitorios (7%) e incluso mortalidad en un 4%. (16)

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

La radioterapia se ha utilizado como tratamiento primario en pacientes que no pueden someterse a cirugía debido a edad avanzada, comorbilidad o tumores irresecables. Es importante señalar que el objetivo de la radioterapia es el control de la enfermedad o la inhibición del crecimiento sin tener impacto en la eliminación del tumor. Según Powell et al, la tasa de control tumoral con EBRT fue del 90% a los 10 años, pero del 73% a los 25 años. (17)

Las nuevas tecnologías desarrolladas en los últimos 20 años, como la radioterapia conformada con planificación 3D, radioterapia con intensidad modulada IMRT y terapia con arcos volumétricos VMAT/RAPID-ARC han traído ventajas significativas en el tratamiento de estos tumores. Estas técnicas modernas permiten administrar altas dosis al volumen tumoral o también conocido como volumen blanco, así como proteger los órganos de riesgo y disminuir las toxicidades agudas y crónicas. La disponibilidad de sistemas de planificación de tratamiento tridimensionales ha mejorado la capacidad de utilizar esta técnica de tratamiento para tumores grandes. (18)

Los órganos en riesgo son aquellos órganos radiosensibles en o cerca del volumen objetivo que influirían en la planificación del tratamiento y / o la dosis prescrita. Por ejemplo, en paragangliomas de cabeza y cuello, los principales órganos en riesgo son parótidas, mandíbula y laringe. (19)

La radioterapia externa convencional, a dosis de 45 a 50.4 Grays en 25 fracciones, suele ser suficiente para controlar la mayoría de los paragangliomas. Si bien la radiación no es un tratamiento curativo, permite que permanezcan estables y no progresan después de la terapia. (20)

Existen series que incluyen principalmente a pacientes con paragangliomas carotídeos que recibieron radioterapia como tratamiento primario. Un total de 461 pacientes fueron tratados con radioterapia convencional en las 20 series sometidas a evaluación, la mayoría de los pacientes recibieron dosis totales de 45 a 50 Gy. El control de la enfermedad, definido como un paciente vivo con regresión del tumor, o sin evidencia de progresión de la enfermedad, durante todo el período de seguimiento se obtuvo en (89,1%), la reducción del tamaño del tumor no se documentó. Por el contrario, se observó crecimiento del tumor a pesar del tratamiento en 50 pacientes. (21,22)

La radiocirugía estereotáxica parece ofrecer tasas similares de control local, pero con una menor incidencia de efectos adversos propios de la radioterapia (23,24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La radioterapia en el tratamiento de paragangliomas carotídeos tiene como objetivo el control de la enfermedad o la inhibición del crecimiento sin tener impacto en la eliminación del tumor. La reducción del tamaño del paraganglioma carotídeo no se encuentra documentada en la mayoría de las series de tratamiento con radioterapia, por lo que este estudio retrospectivo analizará la respuesta al tratamiento con radioterapia (clínica y de imagen) considerando esta última una opción de tratamiento en paragangliomas carotídeos irresecables en comparación con la observación.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la respuesta de tamaño tumoral al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de paragangliomas carotídeos no quirúrgicos tratados con radioterapia en el Hospital General de México en el periodo 2006-2021?

JUSTIFICACION

Los tumores de cuerpo carotídeo o paragangliomas cervicales, son una patología quirúrgica poco frecuente; estos tumores se caracterizan por ser difíciles de reseccionar debido a lo abundante e impredecible de su vascularidad, adherencia arterial y a elementos nerviosos.

Considerando la presentación inusual de los paragangliomas carotídeos y la necesidad de un seguimiento a largo plazo debido a la lenta tasa de crecimiento de estos tumores, no se cuenta con una casuística de los pacientes en el Hospital General de México con diagnóstico de paraganglioma carotídeo irresecable y la

respuesta al tratamiento con radioterapia. Es de relevancia analizar la frecuencia en nuestro medio, la experiencia clínica y manejo terapéutico acumulado con la finalidad de tener un conocimiento sustentable de esta patología y herramientas para ofrecer un tratamiento oportuno considerando como opción terapéutica la radioterapia en paragangliomas carotídeos no quirúrgicos, reflejándose directamente en la reducción de la morbi-mortalidad así como calidad de vida en los pacientes portadores de esta patología.

HIPOTESIS

Si se considera la radioterapia como opción terapéutica en pacientes con diagnóstico de paragangliomas carotídeos no quirúrgicos (por resecabilidad o comorbilidades) a dosis de 45 a 50.4Gy entonces se logrará una respuesta clínica y respuesta radiológica al disminuir su tamaño inicial de aproximadamente del 15-30%.

OBJETIVO

- **General:**

Analizar la respuesta del tratamiento con radioterapia de pacientes con diagnóstico de paragangliomas carotídeos no quirúrgicos comparando el tamaño clínico y radiológico antes y después del tratamiento.

- **Específicos**

- Revisar si la dosis de prescripción de radiación es adecuada para la respuesta del tratamiento.
- Evaluar la toxicidad aguda y tardía en pacientes con paraganglioma carotídeo no quirúrgicos tratados con radioterapia.
- Registrar la casuística de paragangliomas carotídeos en el Hospital general de México en el periodo comprendido del 2016-2021.

METODOLOGIA

Tipo y diseño de estudio:

Se considera un diseño retrospectivo, observacional y descriptivo

Población

Expedientes y archivos digitales de la unidad de Radioterapia del servicio de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo del 1 de enero de 2016 al 1 de enero de 2021.

Tamaño de la muestra

Se realizará un análisis a través de medidas de tendencia central y dispersión, correlación de respuesta al tratamiento así como de toxicidad mediante la prueba de Rho de Spearman.

La estimación de este tamaño de muestra se determinó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{FÓRMULA PARA CALCULAR EL TAMAÑO DE LA MUESTRA}$$
$$n = \frac{N \sigma^2 Z^2}{(N - 1) e^2 + \sigma^2 Z^2}$$

- n = Tamaño de muestra buscado.
- N = Tamaño de la población o Universo = 60
- Z = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC) = 1.96.
- e = Error de estimación máximo aceptado = 0.04.
- p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito) = 0.5
- q = (1 – p) = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado = 0.5

Se determino mediante una confiabilidad del 95% bajo estas circunstancias el tamaño de muestra quedo de 60 pacientes.

Criterios de inclusión

- Edad >18 años con diagnóstico de paragangliomas carotídeos diagnosticado por estudio de imagen
- Expedientes clínicos completos y de archivo digital (del sistema de planeación ECLIPSE V.13.5)
- No candidatos a tratamiento quirúrgico por irresecabilidad o enfermedades comórbidas (Shamblim de I-III)
- Expedientes con seguimiento mayor a 6 meses

Criterios de exclusión

- Tratamiento quirúrgico previo
- Tratamiento de radioterapia incompleto

Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables dependientes

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativo Discontinua	Años	Número de años cumplidos
Sitio de ubicación del tumor cervical	Determinar la ubicación del tumor	Cualitativa Nominal	Clínico y con estudio de imagen	1)Derecho 2)Izquierdo
Volumen de paraganglioma	Tamaño del paraganglioma al momento de administrar tratamiento con radioterapia	Cuantitativa Continua	Centímetros cúbicos	Número
Método de diagnóstico	Método de imagen que corrobora la presencia de paraganglioma	Cualitativa Nominal	Politómica	1)Arteriografía, 2)Tomografía computada, 3)Angiografía, 4)Arteriografía y ultrasonido
Tamaño de imagen inicial	Volumen de paraganglioma por método diagnóstico al momento del diagnóstico	Cuantitativo Discontinua	Tamaño en cm	Número
Tamaño clínico inicial	Volumen de paraganglioma por clínica al momento del diagnóstico	Cuantitativa Discontinua	Bernier	Tamaño en cm
Tamaño de imagen final	Volumen de paraganglioma por método diagnóstico posterior al tratamiento con radioterapia	Cuantitativo Discontinua	Tamaño en cm	Número
Tamaño clínico final	Volumen de paraganglioma por clínica posterior al tratamiento con radioterapia	Cuantitativa Discontinua	Bernier	Tamaño en cm
Toxicidad aguda	Alteraciones ocurridas durante el tratamiento o antes de los 90 días de finalizado el tratamiento con radioterapia	Cualitativa Ordinal	Escala de Toxicidad RTOG	1)Grado I 2)Grado II 3)Grado III 4)Grado IV
Toxicidad Crónica	Alteraciones ocurridas después de los 90 días de finalizado el tratamiento con radioterapia hasta meses o años.	Cualitativa Ordinal	Escala de Toxicidad RTOG	1)Grado I 2)Grado II 3)Grado III 4)Grado IV

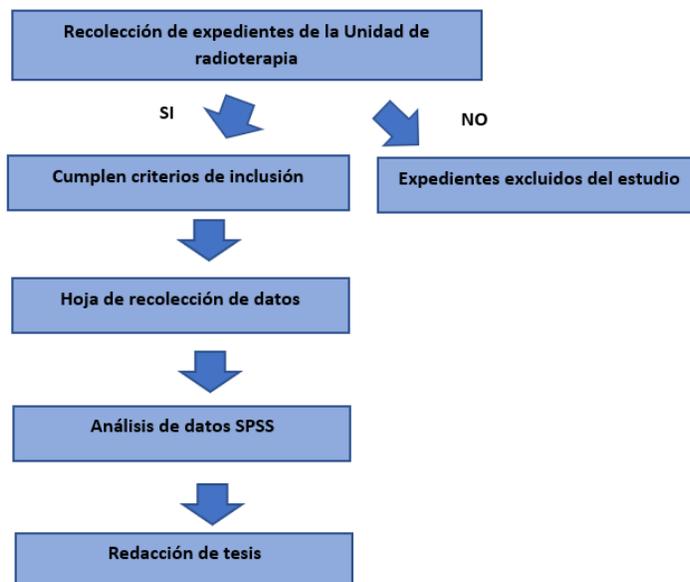
Tabla de operacionalización de las variables independientes

Técnica de Radioterapia	Tipo de tratamiento de radioterapia utilizado en la planeación	Cualitativa Nominal	Plan de tratamiento	1)VMAT 2)IMRT
Dosis de Radioterapia	Cantidad de dosis en Grays administrada	Cuantitativa Continua	Unidades Grays (Gy)	Número
Clasificación Quirúrgica de Shamblim	Asignación de riesgo quirúrgico y planeación de la intervención quirúrgica para resección	Cualitativa Ordinal	Clasificación	Tipo I, II, III y IV

Procedimiento

- Se realiza la búsqueda en bitácora ,de expedientes clínicos con el diagnóstico de paragangliomas carotídeos atendidos en la Unidad de Radioterapia en el periodo 01 de enero de 2016 al 01 de enero de 2021. Expedientes que no cumplan criterios de inclusión fueron excluidos.
- Se crea la base de datos para recolección mediante el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences). V.25
- Se revisan los archivos digitales del sistema de planeación ECLIPSE versión 13.5 y se obtiene los siguientes parámetros de planeación ; histograma dosis - volumen al tumor, así como la dosis a los órganos de riesgo y volumen blanco.

DIAGRAMA



RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO

- Los datos de las variables son capturados en la base de datos del programa SPSS V.25 para realizar el análisis de
 - Respuesta al tratamiento comparando el volumen clínico y por imagen inicial y final
 - Dosis de radioterapia administrada en Grays
 - Dosis a órganos de riesgo (parótidas y mandíbula) y la toxicidad aguda y tardía
- Se realiza el análisis estadístico de las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión con relación al tratamiento, así como de toxicidad con análisis RHO de Spearman ($p < 0.05$). En el análisis estadístico de la correlación de la respuesta al tratamiento y toxicidad se utilizó la prueba de Chi².

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se tomarán en cuenta para la realización del estudio la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong, septiembre de 1989. En donde se establece: es misión del médico salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y conciencia están dedicados al cumplimiento de esta misión. La finalidad de la investigación biomédica que implica a personas debe ser la de mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

Ya que se trata de un estudio con carácter retrospectivo, donde no se realizará ninguna intervención clínica en el paciente, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación este proyecto cumple criterios para ser considerado sin riesgo por lo que no es necesario solicitar consentimiento informado específico por parte del paciente.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Este estudio se usará como tesis para la obtención de una especialidad; así como la publicación de éste en una revista científica

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Los recursos materiales son los existentes dentro del Hospital, no se necesita de recursos financieros. El investigador principal realizara la revisión de expedientes, recolección de datos ,redacción así como los investigadores asociados el análisis

de datos y la redacción del proyecto, forman parte de la plantilla laboral de esta Institución.

RECURSOS NECESARIOS

Los recursos materiales corren por cuenta del investigador principal (hojas , lapiceros , computadora) así como acceso a los expedientes del archivo clínico del servicio de Oncología.

RESULTADOS

Se recabaron los expedientes de un total de 60 pacientes con diagnóstico de paraganglioma carotideo tratados con radioterapia en el periodo del 2017 al 2021, se excluyeron 5 pacientes . Finalmente se incluyeron en el estudio 55 pacientes de los cuales 51 fueron del sexo femenino y 4 del sexo masculino. La edad comprendida entre los 29 y 85 años con una media de 56 años (ver tabla 1)

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

EDAD

N	Válido	55
	Perdidos	0
Media		56.87
Mediana		57.00
Moda		61
Mínimo		29
Máximo		85

SEXO

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	FEMENINO	51	92.7
	MASCULINO	4	7.3
	Total	55	100.0

Tabla 1.- Edad y sexo en pacientes con paraganglioma carotideo tratados con radioterapia



Gráfica 1.- Distribución por sexo de los pacientes incluidos

Dentro de las comorbilidades asociadas se encontró 3 casos (5.5 %) con Diabetes Mellitus, 11 casos (20%) con hipertensión arterial sistémica, 1 paciente con trombocitopenia y 34 pacientes (61.8%) sin patología agregada. (Ver tabla 2)

ENFERMEDAD COMORBIDA

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	ARTRITIS REUMATOIDE	1	1.8
	DM	3	5.5
	DM/HAS	3	5.5
	DM/HAS/ TROMBOCITOPENIA	1	1.8
	HAS	11	20.0
	HAS /OBESIDAD	1	1.8
	HAS/AR	1	1.8
	NINGUNA	34	61.8
	Total	55	100.0

Tabla 2.- Relación de enfermedades comórbidas. DM: Diabetes Mellitus 2, HAS: hipertensión Arterial Sistémica, AR: Artritis reumatoide

De acuerdo con la Clasificación de Shamblim el 65.5% de los pacientes fueron grado III y 34.5% grado II. El sitio de mayor frecuencia fue lado izquierdo con un 65.5% (Ver tabla 3 y 4).

SITIO DE GLOMUS

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	DERECHO	19	34.5
	IZQUIERDO	36	65.5
	Total	55	100.0

Tabla 3.- Sitio de localización de paraganglioma carotideo

ESCALA DE SHAMBLIN

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	II	19	34.5
	III	36	65.5
	Total	55	100.0

Tabla 4.- Escala de Shamblim

Dentro de las dimensiones del paraganglioma carotideo, se reportó un tamaño inicial por imagen con un rango mínimo de 2.1 cm y un rango máximo de 11 cm considerando el eje mayor, media de 4.7cm. Se muestra el tamaño clínico inicial con una media de 4.75 cm, mínimo de 2.0cm y máximo de 11 cm.

La mayoría de los pacientes fueron tratados con Radioterapia IMRT con una dosis mínima de 50 Gy y máxima de 54 Gy , hasta un 67.3% con un tamaño de fracción de 1.8 Gy (Ver tablas 5 y 6)

TAMAÑO DE FRACCIÓN (Gy)			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	1.8	37	67.3
	2.0	18	32.7
	Total	55	100.0

TECNICA DE RADIOTERAPIA			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	CONFORMAL	4	7.3
	IMRT	51	92.7
	Total	55	100.0

Tabla 5.- Tipo de técnica de radioterapia

Estadísticos		
DOSIS DE RADIOTERAPIA		
N	Válido	
		55
Media		51.90
Mediana		50.40
Moda		54
Desv. Desviación		1.942
Mínimo		50
Máximo		54

Tabla 6.- Técnica y dosis administrada

En relación a la dosis a los órganos de riesgo , se reporto una dosis media a parótida ipsilateral de 16.25 Gy , dosis media a parótida contralateral de 3.93 Gy , dosis media a mandíbula de 53.38 (Ver tabla 7).

DOSIS MEDIA PAROTIDA CONTRALATERAL		
DOSIS MEDIA PAROTIDAC		
N	Válido	
		55
Media		3.9385
Mediana		3.8600
Moda		4.50
Desv. Desviación		1.81507
Mínimo		1.00
Máximo		8.90

DOSIS MEDIA PAROTIDA IPSILATERAL		
DOSIS MEDIA PAROTIDA		
N	Válido	
		55
Media		16.2596
Mediana		16.0000
Moda		13.73 ^a
Desv. Desviación		5.55935
Mínimo		6.30
Máximo		32.51

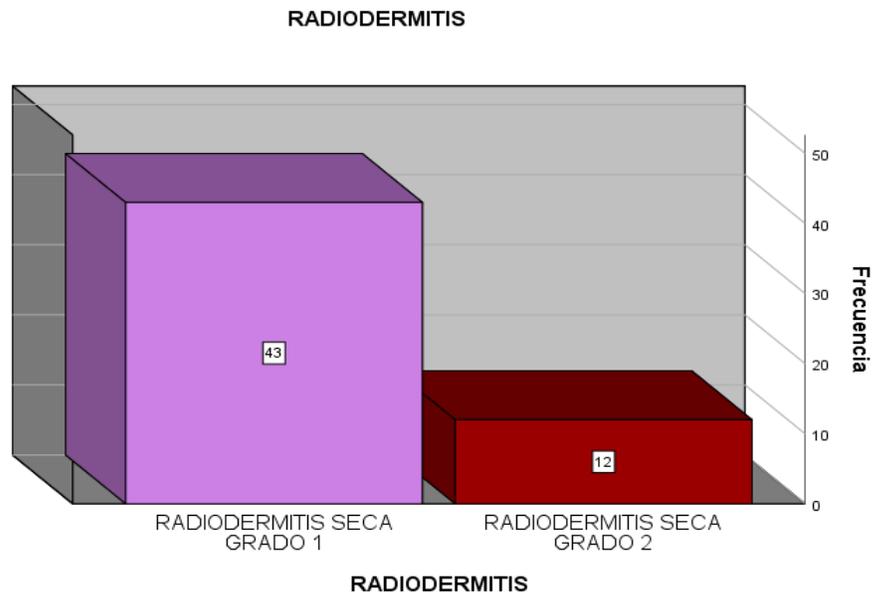
ESTADÍSTICOS

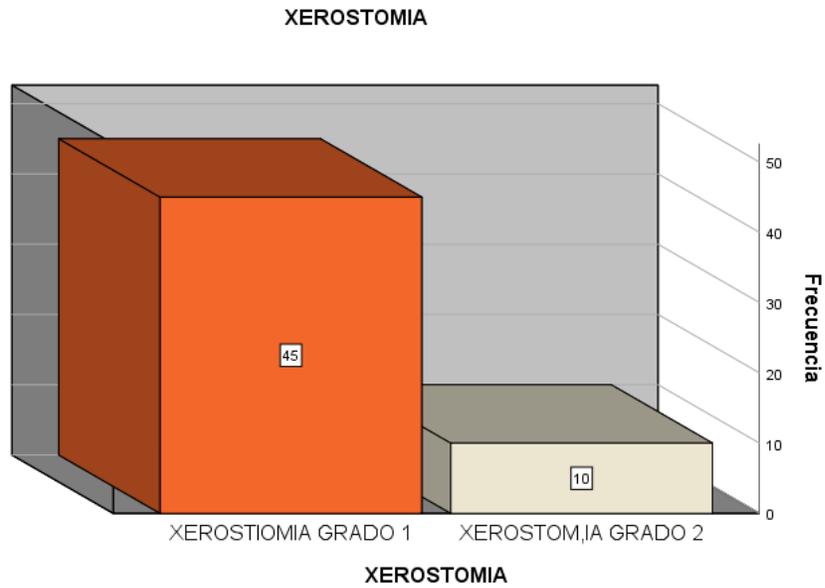
DOSIS MANDIBULA 1cc

N	Válido	
		55
Media		53.3827
Mediana		54.5000
Moda		53.00
Desv. Desviación		5.19406
Mínimo		31.05
Máximo		58.98

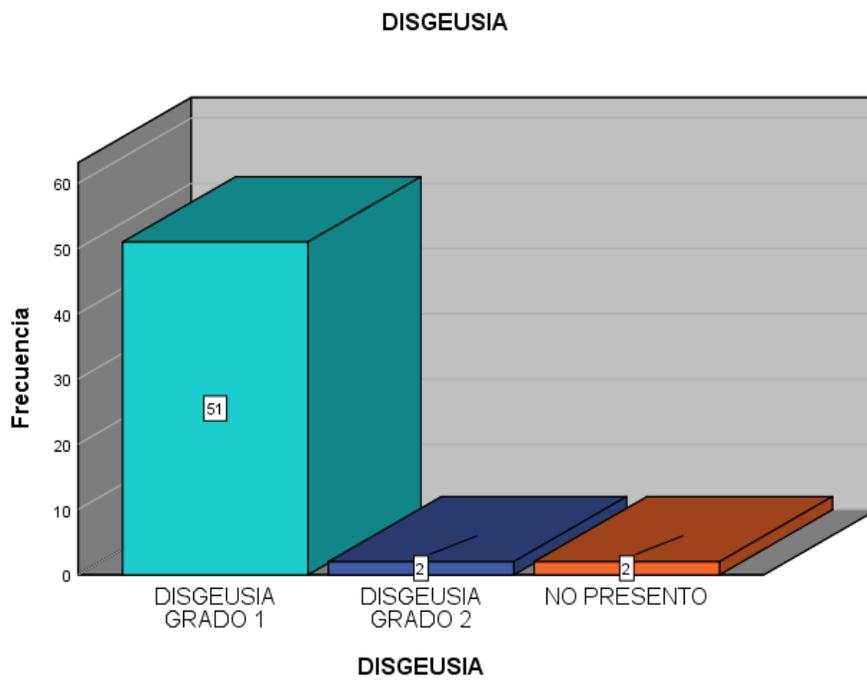
Tabla 7.- Dosis a órganos de riesgo (parótida ipsilateral, contralateral y mandíbula)

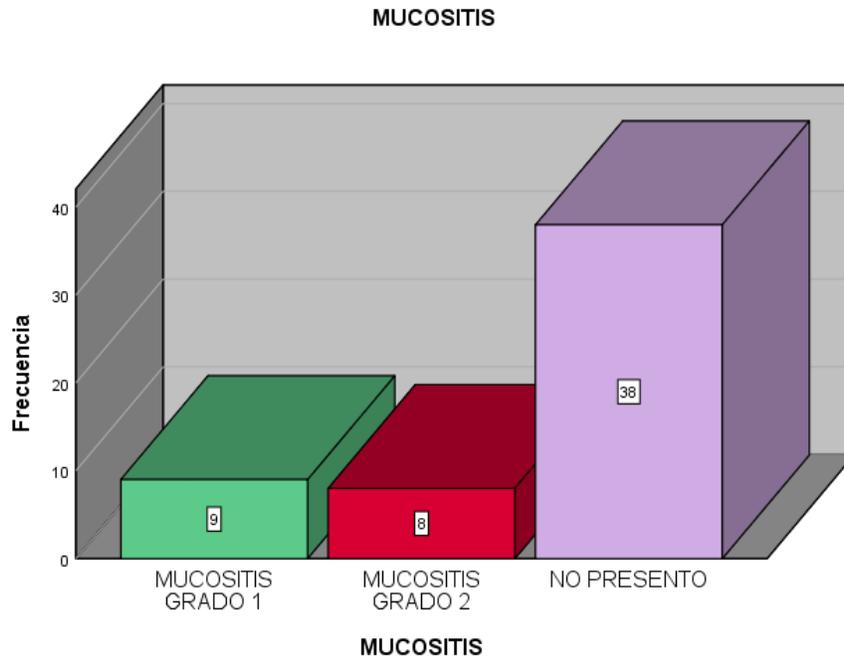
La mayoría de los pacientes presentaron toxicidad aguda, siendo más frecuente la radiodermatitis seca grado 1 en un 78.2% y radiodermatitis seca grado 2 de 21.8%. La xerostomía grado 1 se reportó en un 81.8% y xerostomía grado 2 de 18.2%. La mayoría de los pacientes tuvo disgeusia grado 1 del 92.7% y disgeusia grado 2 del 3.6%. En cuanto la mucositis la mayoría de los pacientes no presento este tipo de toxicidad (69.1%) (Ver grafica 2 y 3).





Gráfica 2.- Toxicidad Aguda en el tratamiento con radioterapia en paraganglioma carotideo (radiodermatitis y xerostomía).

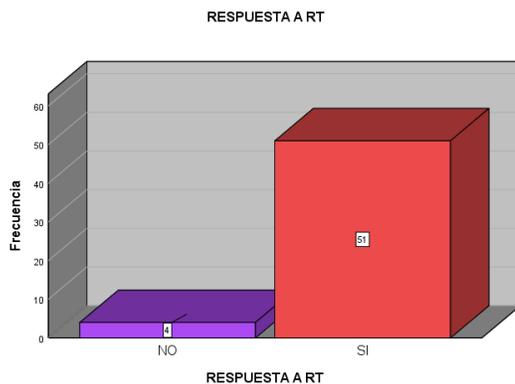




Gráfica 3.- Toxicidad Aguda en el tratamiento con radioterapia en paraganglioma carotideo (disgeusia y mucositis).

La toxicidad crónica se reportó en 44 pacientes, principalmente atrofia en la zona irradiada, la cual fue grado 1 en 38 pacientes y fibrosis grado 1 de 10.9%.

La mayoría de los pacientes tuvo una respuesta al tratamiento con radioterapia con un total de 51 pacientes (92.7%) (Ver gráfica 4). Tuvieron un seguimiento con una media de 28.7 meses siendo 60 meses el seguimiento máximo y 8 meses el mínimo.



Gráfica 4.- Respuesta al tratamiento con radioterapia de paraganglioma carotideos.

Se reporto un 96.4% de pacientes vivos con respuesta, se reportó un tamaño al final de la radioterapia con una media de 3.48cm. (Ver Tabla 8).

**TAMAÑO FINAL DEL GLOMUS
AL FINAL DE LA RADIOTERAPIA**

N	Válido	55
Media		3.484
Mediana		3.100
Moda		3.0
Desv. Desviación		1.3265
Mínimo		1.0
Máximo		7.9

Tabla 8.- Tamaño por imagen del paraganglioma al final de la radioterapia

La diferencia entre la media del tamaño inicial del paraganglioma carotídeo y al final del estudio es de 1.3 cm, hay una reducción del 30% del volumen inicial.

Al realiza prueba Chi² de Pearson de la relación entre el tamaño del paraganglioma carotídeo al final de la radioterapia y la dosis de RT no fue estadísticamente significativo $p=0.28$. No hubo significancia entre la respuesta a la radioterapia y el % de dosis al PTV, tuvo un valor de $p=0.91$

La dosis media de parótida tiene correlación significativa con el volumen cm³ del GTV ($p<0.006$), también con la dosis total de la radioterapia ($p=0.3$), y con la técnica de radioterapia($p=0.4$) a favor de la IMRT.

En relación a la toxicidad crónica y la dosis total de radioterapia en paragangliomas carotídeos tuvo una $p=0.58$ y la del volumen cm³ fue de $p=0.52$, acercándose a la significancia. Pero no hay correlación entre la toxicidad crónica y el % de dosis al PTV con una $p=0.74$, tampoco hay significancia entre la toxicad crónica y la técnica de radiación $p=0.79$.

DISCUSIÓN

Las publicaciones actuales sustentan que el objetivo de la radioterapia externa convencional, a dosis de 45 a 50.4 Grays en 25 fracciones, suele ser suficiente para controlar la mayoría de los paragangliomas carotídeos. Diferentes series documentan que el tratamiento con radioterapia permite que los paragangliomas carotídeos permanezcan estables y no progresen, sin embargo, no se ha documentado un beneficio en la reducción del tamaño.

En nuestro estudio se encontró que la mayoría de los pacientes tuvo una respuesta al tratamiento con radioterapia del 92.7%, con un seguimiento con una media de 28.7 meses siendo 60 meses el seguimiento máximo y 8 meses el mínimo

En cuanto a la reducción de tamaño inicial y final se reportó que la diferencia entre la media del tamaño inicial del paraganglioma carotídeo y el tamaño al final del estudio es de 1.3 cm, con una reducción del 30% del volumen inicial. En este estudio, la edad promedio de presentación fue en mujeres con 56 años, en un rango amplio entre la tercera y octava década de la vida, similar a lo documentado en la literatura clásica. No fue documentada la actividad funcional del tumor de cuerpo carotídeo, con medición de metanefrinas urinarias y ácido vanilmandélico en la orina, que permite identificar los paragangliomas funcionales, únicamente logramos identificar enfermedades agregadas como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y un caso de artritis reumatoide.

Está claramente establecido la efectividad de la resección de los paragangliomas carotídeos, es el tratamiento de elección lo anterior considerando el tamaño del paraganglioma, relaciones anatómicas y dificultad durante la cirugía al resecarlo. Se prefiere el tratamiento con radioterapia ante la presencia de riesgo quirúrgico elevado o contraindicación del procedimiento. No tiene sentido posponer la cirugía en estos pacientes o dejarlos en observación, debido a un aumento progresivo de tamaño y un aumento en las complicaciones.

Actualmente con las nuevas técnicas de tratamiento con radioterapia desarrolladas en los últimos 20 años como la radioterapia conformada con planificación 3D, radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y terapia de arcos volumétricos (VMAT) han traído ventajas en el tratamiento de paragangliomas carotídeos, la dosis utilizada en este estudio osciló entre los 50 y 54 Grays favoreciendo la respuesta al tratamiento. Estas técnicas permiten administrar altas dosis al volumen tumoral y disminuye el riesgo de complicaciones como lo es la osteonecrosis mandibular, fibrosis carotídea y lesión laríngea. En este estudio la toxicidad aguda documentada fue con mayor frecuencia la radiodermatitis grado 1 la cual fue aceptable y medicamente tratable, a su vez se observaron tasas bajas de toxicidad crónica, lo que hace el tratamiento con radioterapia una elección favorable para aquellos pacientes que tengan contraindicado el tratamiento quirúrgico.

CONCLUSIONES

La radioterapia representa una importante opción terapéutica en el manejo de los pacientes con paraganglioma carotídeo, es una excelente alternativa no invasiva porque ofrece una alta probabilidad de control local y disminución del tamaño sin producir secuelas neurológicas o daños vasculares.

Las complicaciones asociadas al tratamiento con radioterapia, por lo general, son poco frecuentes, actualmente se cuenta con técnicas modernas como radioterapia de intensidad modulada (IMRT), terapia de arcos volumétricos (VMAT) que permiten administrar altas dosis al volumen tumoral, proteger los tejidos adyacentes y disminuir las toxicidades agudas y crónicas.

En nuestro estudio el tratamiento con radioterapia a un seguimiento de cinco años demostró una reducción del volumen del paraganglioma carotideo con una media de 1.3 cm y con una reducción total del 30% del volumen inicial. En este estudio la mayoría de los pacientes (97.2%) tuvo una respuesta al tratamiento con dosis de 50 a 54 Grays que favoreció la respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS

- 1) Myssiorek D. Head and neck paragangliomas: an overview. *Otolaryngology Clin North Am* 2001; 34: 829-836
- 2) McNicol AM. Update on tumors of the adrenal cortex, pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. *Histopathology*. 2011;58:155-168.
- 3) Rinaldo A , Myssiorek D, Devaney KO, Ferlito A, Wich paragangliomas of the head and neck have a higher rate of malignancy? *Oral Oncol* 2004, 40 (5): 458-460
- 4) Cáceres H, Silva S , et al Tumor de glomus carotídeo, Reporte de caso. *Hospital de clínicas* 2014; Vol. 38 , p35-37
- 5) McNicol AM. Update on tumors of the adrenal cortex, pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. *Histopathology*. 2011;58:155-168.
- 6) Barnes L, Tse LL, Hunt JL, Michaels L. Tumors of the para-ganglionic system: Introduction. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics Head and Neck Tumours*. Francia: IARC Press; 2005.p.362.
- 7) Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med* 2009;266:19–42.
- 8) Jhala, Khushboo, Christine Menias, and Mark Hammer. "Paragangliomas Throughout the Body: Hereditary Syndromes and Imaging Features Including 3D Cinematic Rendering." *Current Problems in Diagnostic Radiology* 50.4 (2021): 523-531.
- 9) Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngology Clin North Am* 2001; 34: 845-862.
- 10) Kaygusuz I, Karlidag T, Keles E, Yalcin S, Yüksel K. Carotid Body Tumor: Clinical Features. *J Craniofac Surg*. 2015 Oct;26(7): 586

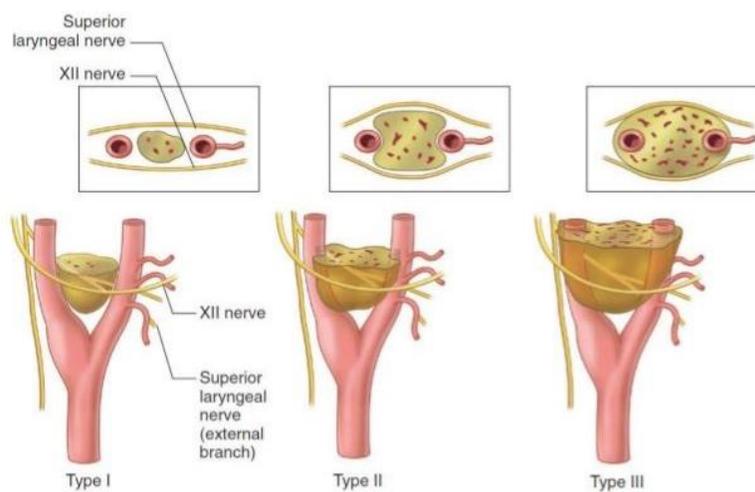
- 11) Jin ZQ, He W, Wu DF, Lin MY, Jiang HT. Color Doppler Ultrasound in Diagnosis and Assessment of Carotid Body Tumors: Comparison with Computed Tomography Angiography. *Ultrasound Med Biol* 2016; 134:18.
- 12) Carlos Suarez , Juan P,Carsten C, Bodeker , et al Jugular and vagal paragangliomas : Systematic study of management with surgery and radiotherapy .*Clinical Review*, 2011.
- 13) Sarookhani, Abbas, and Rojin Chegini. "Carotid Body Tumor: Our Experience with 42 Patients and a Literature Review." *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* (2021): 1-8.
- 14) Manzoor, N. F., Yancey, K. L., Aulino, J. M., Sherry, A. D., Khattab, M. H., Cmelak, A., ... & Rivas, A. Contemporary management of jugular paragangliomas with neura preservation. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2021 164(2), 391-398.
- 15) Wernick, Brian Daniel, et al. "Contemporary management of carotid body tumors in a Midwestern academic center." *Surgery* 169.3 (2021): 700-704.
- 16) Han, Tonglei, et al. "Outcome of surgical treatment for carotid body tumors in different Shambling type without preoperative embolization: a single-center retrospective study." *Annals of vascular surgery* 63 (2020): 325-331.
- 17) Foote RL, Pollock BE, Gorman DA, Schomberg PJ, Stafford SL, Link MJ, et al. Glomus jugulare tumor: Tumor control and complications after stereotactic radiosurgery. *Head Neck*. 2002;24:332-338.
- 18) Zabel A, Milker-zabel S, Huber P, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy in the management of large chemodectomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(5):1445-1450.
- 19) Rockwell S, Collingridge D. Principios de Radiobiología. Clasificación de las complicaciones por radioterapia de acuerdo a la RTOG y la EORTC. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel R, Wilson L, editores. *Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario*. 2a edición. Venezuela. Disinlimed; 2009
- 20) Fatima, Nida, et al. Stereotactic radiosurgery for head and neck paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical review*, 2021, vol. 44, no 2, p. 741-752.
- 21) Carlos Suarez, Juan P, Carsten C , et al . Jugular and vagal paragangliomas : Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Clinical Review* , 2011 , pág 2-8
- 22) Wegner RE, Rodriguez KD, Heron DE, Hirsch BE, Ferris RL, Burton SA. Linac-based stereotactic body radiation therapy for treatment of glomus jugulare tumors. *Radiother Oncol*. 2010;97:395-398.
- 23) Guss Z, Batra S, LimbC, Li G, Sughrue ME, Redmond K, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e497-502.

- 24) Maarouf M, Voges J, Landwehr P, et al. Stereotactic linear acceleraterbased radiosurgery for the treatment of patients with glomus jugulare tumors. Cancer 2003; 97: 1093-1098.

ANEXOS

ANEXO 1: Clasificación de Shamblin

GRADO	DESCRIPCION
Grado I	Tumor menor de 2 cm , desplazando arterias carótidas sin comprometer su pared
Grado II	Tumor de 2 a 5 cm , rodeando las carótidas , sin estenosis arterial
Grado III	Tumor mayor de 5 cm con extensión e infiltración a la pared arterial



ANEXO 2: Toxicidad Aguda en Radioterapia de acuerdo a la Clasificación de RTOG

TOXICIDAD	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
Mucositis	Eritema, dolor leve que no requiere analgesia	Mucositis parcheada, dolor moderado que precisa analgesia	Mucositis confluyente, dolor severo	Ulceración, hemorragia y necrosis
Radioepitelitis	Eritema, descamación seca	Eritema brillante, descamación húmeda, edema moderado	Descamación húmeda confluyente, edema importante	Ulceración, hemorragia y necrosis