



**SBRT (Radioterapia
Estereotáctica Corporal) en
Cáncer de Páncreas Localmente
Avanzado (LAPC). Experiencia
Institucional**

**SBRT (Stereotactic Body
Radiation Therapy) for locally
advanced pancreas cancer
(LAPC). Institutional experience**

Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en cáncer de páncreas localmente avanzado (LAPC). Experiencia institucional

Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Locally Advanced Pancreas Cancer (LAPC). Institutional experience

María Verónica Vera Merino, Daniela Ángel Schutte, Lourdes Suárez Villasmil, María José Almada, Adrián Agustín Giraudo, Daniel Venencia, Silvia Zunino

Instituto Zunino. Fundación Marie Curie. Córdoba, Argentina

Correspondencia: María Verónica Vera Merino. Instituto Zunino. Fundación Marie Curie. Obispo Oro, 423. 5000 Córdoba, Argentina
e-mail: vvera@institutozunino.org

Recibido: 07/09/2020

Aceptado: 10/06/2020

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Introducción: la SBRT permite el control local del LAPC con toxicidad aceptable en un corto tiempo.

Objetivos: evaluar las toxicidades y la respuesta clínica en pacientes tratados con SBRT. **Métodos:** setenta y cuatro pacientes con LAPC fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante, concomitante o adyuvante más SBRT. La dosis de tratamiento fue 25-37,3 Gy, 3-5 fracciones diarias utilizando IMRT y VMAT con un haz de fotones de 6 MV

y acelerador Linac Novalis IGRT-ExaTrac. El GTV y OAR se delinearon en imágenes fusionadas CT y PET-CT. OAR se contornearon según los criterios RTOG. La planificación se realizó en Eclipse V15.6. Las toxicidades aguda (≤ 3 m) y tardía (> 3 m) se clasificaron de acuerdo con CTCAE V.5.0.

Resultados: de 74 pacientes con seguimiento medio (9,8 m), 58 (78,4 %) recibieron SBRT en tumor pancreático como tratamiento primario, 11 (14,9 %) fueron operados primero y se administró SBRT por recidiva en lecho quirúrgico; 4 pacientes (5,4 %) fueron reirradiados con SBRT debido a recurrencia después de radioterapia convencional y 1 (1,3 %) dos veces con SBRT. La mediana de OS fue de 10,3 meses. 37 de 74 pacientes (50,0 %) sin toxicidad temprana y 2 (2,8 %), con toxicidad gastrointestinal G3. 25 de 38 pacientes (65,8 %), sin toxicidad tardía y 2 pacientes (5,2 %), con toxicidad gastrointestinal \geq G3. Se observó mejoría del dolor pancreático en 53/58 pacientes después de la SBRT (91,4 %). La supervivencia global a los 12 y 18 meses fue del 45 % y del 37 %, respectivamente.

Conclusión: la SBRT es una opción factible y segura para pacientes con cáncer de páncreas con una buena respuesta al dolor pancreático.

Palabras clave: Cáncer de páncreas, VMAT, IMRT, Radioterapia estereotáctica corporal.

ABSTRACT

Introduction: SBRT would allow local control for LAPC with acceptable toxicity in a short time.

Objective: to assess early and late toxicities and clinical response in patients treated with SBRT.

Methods: we enrolled 74 patients with LAPC treated with neoadjuvant, concomitant or adjuvant chemotherapy plus SBRT. The treatment dose

was 25-37.3 Gy, 3-5 daily fractions, utilizing IMRT and VMAT, a 6-MV photon beam and Linac Novalis IGRT-ExaTrac accelerator. GTV and OARs were delineated in CT and PET-CT fused images. OARs were contoured according RTOG criteria. The treatment planning was done in Eclipse V15.6. Acute (≤ 3 m) and late (> 3 m) toxicities were classified according to the CTCAE V.5.0.

Results: of 74 LAPC patients, mean follow up 9.8 m, 58 (78.4 %) received SBRT in pancreatic tumor as primary treatment, 11 (14.9 %) were operated first, and SBRT was delivered for relapse; 4 patients (5.4 %) were rescued with SBRT because recurrence after conventional radiotherapy and 1 (1.3 %) received SBRT twice. Median overall survival from SBRT was 10.3 months. Thirty seven patients (50.0 %) did not have any early toxicity and two patients (2.8 %) had G3 gastrointestinal toxicity. Twenty five patients (65.8 %) did not have any late toxicity and two patients (5.2 %) had \geq G3 gastrointestinal toxicity. Relieve of pancreatic pain was observed in 53/58 patients after SBRT (91.4 %). Overall survival at 12 and 18 months was 45 % and 37 % respectively.

Conclusion: we suggest that SBRT is a feasible and safe option for patients with pancreatic cancer with a good rate of relieve of pancreatic pain.

Keywords: Pancreas cancer. VMAT. IMRT. Stereotactic body radiation therapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es la segunda neoplasia maligna gastrointestinal más común y la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres de todos los grupos de edad en los países desarrollados, con

una baja tasa de supervivencia global a 5 años menor al 5 % (1,2). La cirugía es la única opción curativa para el tratamiento del cáncer de páncreas, teniendo en cuenta que menos del 20 % de los tumores son imagenológicamente resecables, pero, de este 20 %, entre el 30 y el 50 % resultan irresecables (3) durante la operación. A los pacientes con LAPC no operables puede ofrecérseles tratamiento paliativo con cirugía derivativa si presentan ictericia, seguida de quimioterapia y radioterapia, con el principal objetivo de mejorar los síntomas y la calidad de vida. La progresión local continúa siendo un problema fundamental para el paciente porque provoca dolor y obstrucción, lo que disminuye considerablemente la calidad de vida. El rol de la radioterapia convencional en el tratamiento de LAPC representó siempre un área de controversia debido a su alta tasa de toxicidad, a la progresión de enfermedad durante la irradiación en 5-6 semanas o a la interrupción del tratamiento. Los avances en la tecnología que posibilitaron el desarrollo de la técnica estereotáctica guiada por imágenes con o sin control respiratorio han permitido la administración de altas dosis de radiación en corto tiempo al tumor (GTV), minimizando la dosis a los órganos sanos (OAR), especialmente al duodeno.

La SBRT permite entregar alta dosis de radiación al GTV usando IMRT para modular y disminuir gradualmente la dosis que recibe el intestino, los riñones y el estómago, con estricta precisión guiada por imágenes de Cone Beam CT (CBCT) y ExacTrac con intención ablativa de 3 a 5 fracciones (4).

Después de observar los resultados de la SBRT en control local y la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón, próstata, oligometástasis y otras neoplasias malignas (5), se consideró que esta técnica puede ser una opción prometedora para el LAPC, y es así como se probó su eficiencia y eficacia en estudios previos no aleatorizados. Los resultados de estos estudios fueron alentadores en términos de

control local y síntomas entre el 70 y el 100 % (6,7) de los casos publicados.

El objetivo de este trabajo retrospectivo es evaluar la respuesta clínica y la toxicidad temprana y tardía en una serie de pacientes con diagnóstico de LAPC tratados con SBRT en 3-5 fracciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de los pacientes

Entre octubre de 2013 y octubre de 2019 se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 74 pacientes con LAPC, con una edad media de 66 años (39-89), tratados con quimioterapia neoadyuvante seguida de SBRT local (tumor delimitado por MRI \pm PET-CT y CT). La evaluación inicial de cada paciente incluyó examen clínico y laboratorio de sangre: citológico, hepatograma y antígeno Ca 19-9, CT y MRI de abdomen \pm PET-CT. Todos los pacientes fueron evaluados en comité de tumores integrado por cirujanos oncólogos, médicos oncólogos y radioncólogos. Se registraron los datos de procedimientos o tratamientos previos tales como biopsia, cirugía, quimioterapia y/o radioterapia.

Seguimiento y estadística

El seguimiento de todos los pacientes se hizo desde el primer día de la SBRT y posteriores mediante consulta telefónica y examen clínico y de laboratorio. Después de 3 meses y dependiendo de la evolución, se solicitaron estudios de imágenes y CA 19-9.

La toxicidad aguda (durante y hasta \leq 3 meses) y tardía ($>$ 3 meses) fue clasificada en grados de acuerdo con CTCAE V.5.0 (8): G1 = leve; G2 = moderada; G3 = severa; G4 = potencialmente mortal o incapacitante; G5 = muerte.

La supervivencia global (OS) se estimó con el método de Kaplan-Meier (9) desde el primer día de la SBRT hasta la fecha de la muerte o el último control. La determinación de la frecuencia para la toxicidad, así como el análisis de supervivencia, se realizó con el programa Statistica v.13.5 (10).

Procedimiento de la SBRT

Simulación virtual

Los pacientes fueron colocados en decúbito supino e inmovilizados con una bolsa de vacío ubicada en el accesorio de soporte construido para la inmovilización corporal. Los brazos, preferiblemente por encima de la cabeza y, en caso de dificultad, se ubicaron al costado del cuerpo. Con el paciente alineado, se definió un origen de coordenadas y se colocaron sobre su superficie las esferas reflectoras de rayos infrarrojos para el posicionamiento mediante sistema ExacTrac. En el grupo de pacientes incluidos en este estudio se utilizaron tres métodos de control respiratorio:

1. Respiración libre en 13 pacientes (17,6 %), para los que se realizaron 3 series de CT en respiración libre, inspiración y espiración, a partir de las que se creó el ITV (*internal target volumen*).
2. Uso de compresor abdominal en 53 pacientes (71,6 %), en los que se realizaron 3 series de CT en respiración libre, inspiración y espiración, para crear el ITV.
3. CT en espiración para el tratamiento con gatillado respiratorio en 8 pacientes (10,8 %). Los límites superior e inferior de adquisición de las imágenes de CT tuvieron en cuenta la extensión por uso de incidencias de haces no coplanares. En los tres métodos se adquirieron series adicionales de CT con contraste EV y contraste oral con el objeto de facilitar la delimitación de los volúmenes.

Planificación del tratamiento

Las imágenes de CT de simulación y las imágenes diagnósticas adicionales, como MRI y/o PET_CT, se exportaron al sistema de planificación Eclipse v15.6, donde se fusionaron. En estas imágenes fusionadas se delimitaron los siguientes volúmenes: GTV (volumen blanco tumoral), SIB (*boost* simultáneo integrado si aplica) y órganos con riesgo (OAR), que se contornearon siguiendo el consenso del RTOG (11), e incluyeron: duodeno, yeyuno, intestino delgado, estómago, riñones, medula espinal, hígado y colon. El PTV (volumen blanco de planificación) fue creado a partir de la extensión de 5 mm del GTV para pacientes con respiración libre y compresor abdominal y de 3 mm para pacientes con control respiratorio mediante *gating* en espiración. Para tener en cuenta el movimiento de los OAR se generaron PRV (volumen de planificación de cada OAR) a partir de una extensión de 4 mm del duodeno, del yeyuno, del intestino delgado y del estómago. Con el objeto de facilitar la optimización, se creó una estructura de planificación substrayendo al PTV los PRV (PTV-PRV). El isocentro de tratamiento se ubicó en la línea media del paciente, por encima del cuerpo vertebral correspondiente al volumen del tratamiento. Se utilizó una energía de fotones de 10 MV con tasa de dosis de 600 UM/min proveniente de aceleradores lineales Novalis Tx y Novalis TrueBeam STx, equipados con colimador multihojas de alta resolución (2,5 mm de espesor en las láminas centrales), camilla robótica, sistema de IGRT (Image Guidance Radiation Therapy) de ExacTrac y CBCT. En el grupo de pacientes incluidos en este estudio se utilizaron 2 modalidades de tratamiento: IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy mediante *sliding windows*) en 29 pacientes (39 %) y VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy, RapidArc) en 45 pacientes (61 %). En los pacientes que se irradiaron con IMRT se utilizaron 11 haces, de los

que 7 fueron coplanares con mesa a 0° y 4 haces no coplanares con mesa a 30° y 330°, respectivamente, como se ve en la figura 1A. En los pacientes irradiados con VMAT se utilizaron 2 arcos completos coplanares y 2 semiarcos de 60° (30°-330°), con mesa a 30° y 330°, respectivamente, como se ve en la figura 1B. En ambas técnicas, cuando los objetivos de dosis no se cumplían, se incluyeron haces o arcos adicionales. El cálculo de dosis se realizó con algoritmo AAA (Anisotropic Analytic Algorithm) con corrección por heterogeneidad y grilla de cálculo de 2,5 mm.

La dosis total prescrita (25 Gy y 37,25 Gy) para los pacientes fue entregada en 3 y 5 fracciones en días continuos. Las restricciones de las dosis volumen de los OAR estuvieron basadas en las recomendaciones del reporte de la AAPM TG101 (12). Durante el proceso de planificación inversa, el objetivo fue entregar mayor dosis de prescripción al mayor porcentaje de volumen del PTV manteniendo la dosis en los OAR dentro de los límites de tolerancia. Para evaluar la calidad del plan, se calculó la dosis media normalizada a la dosis de prescripción (Dmed), al índice de conformidad (CI) (13), relación entre el volumen de la isodosis de prescripción y el volumen del PTV, y al índice de gradiente (GI) (14) (medida de gradiente de dosis) para el PTV y PTV-PRV.

Después de la aceptación del plan de tratamiento por el radioncólogo, se realizó el control de calidad (plan específico), que incluyó el cálculo independiente de la dosis (tolerancia del 5 % con sistema RadCalc) y la comparación de la distribución de la dosis medida frente a la calculada mediante análisis gamma con Delta4 (ScandiDos), con un índice de aceptación mayor al 95 % (ΔD 3 %, DTA 2 mm y umbral 10 %).

Tratamiento con guía por imágenes (IGRT)

En todos los tratamientos se utilizó ExacTrac como sistema de IGRT (y en algunos, ExacTrac + CBCT). El paciente se ubicó en la mesa de

tratamiento en la posición de simulación y se colocaron esferas reflectoras sobre las marcas de CT para preposicionamiento con guía infrarroja. Se realizó la adquisición de imágenes de RX estereoscópica, que se fusionaron a RX reconstruidas, y se utilizaron los movimientos de mesa para posicionamiento mediante estructuras óseas y en 29 pacientes fiduciales. En 21 pacientes (28,4 %) se utilizó adicionalmente CBCT para definir la posición final de tratamiento mediante fusión de los tejidos blandos correspondientes al PTV, como se ve en la figura 2. De este grupo, en 8 pacientes (10,8 %) se realizó CBCT 4D en espiración con sistema RPM (Real-Time Position Management, Varian) mediante bloque reflector colocado sobre el tórax del paciente.

RESULTADOS

Características de los pacientes

En este trabajo retrospectivo se estudiaron las historias clínicas de 74 pacientes con LAPC (40 mujeres y 34 hombres). 58/74 pacientes (78,4 %) recibieron la SBRT en el tumor pancreático como tratamiento primario local después de quimioterapia. 11 de 74 pacientes (14,9 %) fueron previamente operados y la SBRT se administró para el tratamiento de la recidiva en el lecho quirúrgico. La reirradiación se usó en 5 pacientes: 4 (5,4 %) SBRT después de radioterapia convencional y una (1,3 %) SBRT adicional después de la primera SBRT. 42 pacientes (56,8 %) tenían diagnóstico histológico de adenocarcinoma, 2 resultaron con otra histología y 30 (40,6 %) no tenían biopsia (Tabla I). El fraccionamiento y la dosis prescrita a los pacientes se detallan en la tabla II. Para el PTV, la dosis media Dmed (%) promedio fue de $96,7 \pm$ desviación típica 6,5, con mínimo máximo (83,8-117,4). El CI del PTV fue $0,552 \pm 0,17$ (0,230-0,811), y el GI del PTV fue $4,941 \pm 1,62$ (3,38-9,210). Para el PTV-PRV, la Dmed (%) fue $104,5 \pm 5,9$ (88,7-124,2), y el CI $0,688$ [0,274-0,883]. Puede observarse que la dosis media y el índice

de conformidad aumentan en el PTV-PRV debido a las restricciones de dosis de los OAR.

Toxicidad temprana

El seguimiento medio fue de 9,8 meses, con un rango de entre 3 días y 36 meses. 3 pacientes murieron antes de un mes de seguimiento: 1 a los 7 días por progresión de enfermedad, ya que el tumor invadía la segunda porción del duodeno. Este paciente ingresó con PS2 y terminó la SBRT con PS3. Otro paciente murió por otra causa a los 19 días. Inició y finalizó la SBRT con PS1. Finalmente, un tercer paciente murió a los 23 días por progresión de enfermedad: no respondió a la quimioterapia neoadyuvante y, al momento de la SBRT, el tumor medía 40 mm, con infiltración de las estructuras vasculares arteriovenosas del confluente porto mesentérico. Este paciente inició la SBRT con PS1 y finalizó con PS2.

La toxicidad temprana se evaluó en 74 pacientes, de los que 37 (50,0 %) no manifestaron síntomas de toxicidad. Las toxicidades registradas y clasificadas por grados pueden observarse en la tabla III.

Un paciente interrumpió la SBRT por deshidratación.

Toxicidad tardía

Los síntomas de toxicidad tardía se evaluaron en 38 pacientes vivos controlados durante más de 3 meses después de finalizada la SBRT. 26 pacientes (68,4 %) no presentaron ninguna toxicidad tardía. Las toxicidades tardías registradas y clasificadas por grados pueden observarse en la tabla III. Un paciente murió por hemorragia digestiva alta (G5) a los 6 meses pos-SBRT. En este caso, el tumor inicial estaba íntimamente adherido al duodeno.

Respuesta al dolor

De los 74 pacientes, 58 presentaron dolor abdominal de origen tumoral al inicio de la SBRT. Se observó mejoría del dolor en 53/58 (91,4 %) pacientes después de la SBRT. 16 pacientes de los 74 tratados (21,6 %) no manifestaron dolor pancreático previo, por lo que no fueron candidatos para evaluar la respuesta al dolor.

Supervivencia global

La supervivencia global a los 12 y a los 18 meses fue del 45 % y del 37 %, respectivamente (Fig. 3). Al finalizar el estudio, 29 pacientes estaban vivos (39,2 %) y 45, muertos (60,8 %). 28 de 29 pacientes vivos (37,8 %) se mantuvieron con actividad personal normal o levemente disminuida evaluada en PS 0-2, y un paciente (1,4 %), PS3. La mediana de supervivencia global fue de 10,3 meses.

DISCUSIÓN

El uso de la SBRT en LAPC ha sido investigado desde el año 2004. Koong y cols. publicaron por primera vez un estudio de fase I de escalación de dosis, con una fracción de 15, 20 y 25 Gy, en 15 pacientes (15). En este trabajo se informa una mediana de OS de 11 meses y sin toxicidades (grado ≥ 3).

Los autores de un estudio de fase II prescribieron 25 Gy en una fracción con CyberKnife, lo que provocó un significativo aumento de toxicidad tardía y la mediana de OS 11,4 meses (6). En otro estudio publicado por la Universidad de Stanford se usó una dosis de 25 Gy en una fracción con acelerador lineal y la mediana de OS resultó de 11,8 meses, con toxicidad gastrointestinal tardía (grado ≥ 2) 20 % (16).

En Dinamarca evaluaron regímenes de más fracciones, uno de ellos con 22 pacientes, que recibieron la SBRT con dosis totales de 45 Gy en 3 fracciones en tumores de gran volumen con toxicidades tempranas y tardías altas, alcanzando una mediana de OS relativamente baja, de 5,7

meses (17). Tozzi y cols. publicaron una serie de 30 pacientes (21 con LAPC y 9 con recurrencia local después de cirugía) que recibieron 36-45 Gy en 6 fracciones (45 Gy fue la dosis planificada, pero se redujo a 36 Gy en 5 pacientes debido a las limitaciones de los OAR) (18). La mediana de OS fue de 11 meses y no hubo toxicidades severas (grado ≥ 3).

Mahadevan y cols. evaluaron gemcitabine de inducción de 2 ciclos seguida de la SBRT si no presentaban metástasis a distancia (7). De 47 pacientes, 39 fueron tratados con la SBRT con dosis de 24 a 36 Gy en 3 fracciones entre ciclos de 3 y 4 de gemcitabine. En este estudio la mediana de OS informada es de 20 meses, con un 85 % de control local y un 9 % de toxicidad de grado 3.

Por otra parte, Herman y cols. publicaron un ensayo de fase II (19) en el que los pacientes recibieron gemcitabine seguida de la SBRT de 33 Gy en 5 fracciones a la semana de finalizada la quimioterapia.

Posteriormente, continuaron con gemcitabine hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. La mediana de OS fue de 13,9 meses, con una tasa de toxicidad tardía de grado ≥ 2 del 11 %. En el presente estudio, la mediana de OS resultó más baja (10,3 meses) y la toxicidad $\geq G2$ se encontró en 2 pacientes (5,3 %).

En nuestro estudio utilizamos un fraccionamiento de la SBRT de 3 a 5 fracciones, con dosis total prescrita entre 25 Gy y 37,25 Gy. La dosis biológica equivalente se calculó usando $\alpha/\beta = 3$ Gy. Tiziana y cols. publicaron una serie de 45 pacientes tratados con SBRT de 45 Gy en 6 fracciones, calculando el BED con $\alpha/\beta = 10$ Gy para el tumor (20). De los 74 pacientes tratados en nuestra serie, 5 fueron reirradiados (4 posterior a CRT y 1, a SBRT) y 11 fueron recidivas posquirúrgicas. La mayoría de estos pacientes recibió diferentes esquemas de quimioterapia de acuerdo al protocolo del centro oncológico derivante. En nuestros resultados la mediana de OS fue de 10,3 meses, con baja tasa de toxicidad severa temprana y tardía gastrointestinal (de grado ≥ 3) de 2,8 % y 5,2 %, respectivamente. Sin embargo, un paciente murió por

hemorragia digestiva alta a los 6 meses de finalizada la SBRT: el tumor estaba en íntimo contacto con el duodeno y este órgano se perforó. No pudo determinarse si fue por efecto de la SBRT o por progresión tumoral. Es difícil la comparación con los estudios anteriormente mencionados debido a que los fraccionamientos son diferentes, al igual que la combinación de quimioterapia, que en el presente estudio fue descrita, pero no evaluada.

Un resultado muy alentador en nuestra serie fue la respuesta al dolor. De 58 pacientes que presentaban dolor previo a la SBRT, 53 (91,4 %) presentaron respuesta parcial o completa al dolor. La eficacia de la radioterapia en el alivio del dolor no es nueva. Pacientes con LAPC tratados con quimioterapia y radioterapia convencional presentaron reducción del dolor (en 35-65 % de los casos) (21), con alta tasa de toxicidad: 36-79 % con toxicidad de grado 3-4 y 41 % con toxicidad de grado 4-5 (22,23). Por el contrario, en las series de SBRT se observó que las tasas de toxicidad son menores con muy buen control del dolor.

Buwenge y cols. (24) realizaron una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scopus y Embase (de enero de 2000 a diciembre de 2017) de artículos prospectivos y retrospectivos publicados. 14 estudios (479 pacientes) informaron del efecto de la SBRT en el control del dolor. La mediana de dosis prescritas, de 16,5 a 45 Gy (media: 27,8 Gy) y el número de fracciones, de 1 a 6 (medio: 3,5). En 12 de 14 estudios la tasa de respuesta al dolor (respuesta completa y parcial) fue de 84,9 % (IC 95 %, 75,8-91,5 %). Las tasas de toxicidades tempranas y tardías (grado ≥ 3) fueron 3,3-18,0 % y 6,0-8,2 %, respectivamente.

Se han propuesto otras terapias para el dolor en el tratamiento del LAPC, como la ablación por radiofrecuencia, electroporación irreversible (IRE), el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), yodo 125, criocirugía, terapia fotodinámica y ablación por microondas (MWA). Sin embargo, la SBRT comparada con estos tratamientos mostró mayor eficacia y mejor calidad de vida (25).

Se necesitan más estudios prospectivos para evaluar las dosis y el fraccionamiento óptimos de la SBRT en la respuesta del dolor con mínima toxicidad.

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta la gravedad de esta patología, consideramos que los resultados obtenidos en nuestro estudio son alentadores; no tanto en la supervivencia global, sino en la respuesta al dolor y en la tolerancia a la SBRT con baja tasa de toxicidad. Nuestro siguiente objetivo es mejorar el fraccionamiento y la distribución de dosis-volumen estimando la dosis equivalente basada en alfa/beta 10, como sugiere la literatura actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, De Santis C, Jemal A. Colorectal Cancer Statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64(2):104-17.
2. Ma J, Siegel R, Jemal A. Pancreatic Cancer Death Rates by Race Among US Men and Women, 1970–2009. J Natl Cancer Inst 2013;105(22):1694-700.
3. Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, et al. Pain as a Predictor of Outcome in Patients With Operable Pancreatic Carcinoma. Surgery 1997;122(1):53-9.
4. Comito T, Cozzi L, Clerici E, et al. Can Stereotactic Body Radiation Therapy Be a Viable and Efficient Therapeutic Option for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? Results of a Phase 2 Study. Technol Cancer Res Treat 2017;16(3):295-301.
5. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Multiple Organ Sites. Clin Oncol 2007;25(8):947-52.
6. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, et al. Gemcitabine Chemotherapy and Single-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy for

Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3):678-86.

7. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Induction Gemcitabine and Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Nonmetastatic Pancreas Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):615-22.

8. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Maryland: National Institutes of Health, National Cancer Institute, U.S. Department of Health and Human Services; 2017. v.5.0.

9. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc* 1958;53(282):457-81.

10. TIBCO Software Inc. Statistica para Windows (Data analysis software system) version 13. 2018. <http://tibco.com>.

11. Jabbour SK, Hashem SA, Bosch W, et al. Upper Abdominal Normal Organ Contouring Guidelines and Atlas: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(2):82-9.

12. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy: The Report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010;37(8):4078-101.

13. Paddick I. A Simple Scoring Ratio to Index the Conformity of Radiosurgical Treatment Plans. Technical Note. *J. Neurosurg* 2000;93(Supl. 3):219-22.

14. Paddick I, Lippitz I. A Simple Dose Gradient Measurement Tool to Complement the Conformity Index. *J. Neurosurg* 2006;105(Supl.):194-201.

15. Koong A, Le QT, Ho A, et al. Phase I Study of Stereotactic Radiosurgery in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1017-21.

16. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, et al. Single-fraction Stereotactic Body Radiation Therapy and Sequential Gemcitabine for the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):181-8.

17. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II Study on Stereotactic Radiotherapy of Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. *Radiother Oncol* 2005;76(1):48-53.
18. Tozzi A, Comito T, Alongi F, et al. SBRT in Unresectable Advanced Pancreatic Cancer: Preliminary Results of a Mono-Institutional Experience. *Radiat Oncol* 2013;8:148.
19. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 Multi-Institutional Trial Evaluating Gemcitabine and Stereotactic Body Radiotherapy for Patients with Locally Advanced Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer* 2015;121(7):1128-37.
20. Tiziana C, Cozzi L, Clerici E, et al. Can Stereotactic Body Radiation Therapy Be a Viable and Efficient Therapeutic Option for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? Results of a Phase 2 Study. *Technol Cancer Res Treat* 2017;16(3):295-301.
21. Palta M, Willet CG, Czito BG, editors. Pancreatic Cancer. En: Halperin EC, Walter DE, Pérez CA, et al., editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. pp. 1189-202.
22. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III Trial Comparing Intensive Induction Chemoradiotherapy (60 Gy, Infusional 5-FU and Intermittent Cisplatin) Followed by Maintenance Gemcitabine With Gemcitabine Alone for Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. Definitive Results of the 2. *Ann Oncol* 2008;19(9):1592-9.
23. Morganti AG, Valentini V, Macchia G, et al. 5-fluorouracil-based Chemoradiation in Unresectable Pancreatic Carcinoma: Phase I-II Dose-Escalation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(5):1454-60.
24. Buwenge M, Macchia G, Arcelli A, et al. Stereotactic Radiotherapy of Pancreatic Cancer: A Systematic Review on Pain Relief. *Pain Res* 2018;11:2169-78.

25. Rombouts SJE, Vogel JA, van Santvoort HC, et al. Systematic Review of Innovative Ablative Therapies for the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. Br J Surg 2015; 102(3):182-93.

Tabla I. Características de los pacientes (n = 74)

Características	n (%)
Edad (años)	66,4 (39-89)
Sexo	
Mujeres	40 (54,1)
Hombres	34 (45,9)
Síntomas Pre SBRT	
Ictericia	10 (13,5)
Dolor abdominal	37 (50,0)
Ictericia y dolor abdominal	12 (16,2)
Asintomáticos	15 (20,3)
ECOG PS inicial	
PS 0	32 (43,2)
PS 1	33 (44,6)
PS 2	9 (12,2)
Localización pancreática	
Cabeza	51 (68,9)
Cuerpo	19 (25,7)
Cola	4 (5,4)
Histología	
Adenocarcinoma	42 (56,8)
Neuroendocrino	1 (1,3)
Neoplasia mucinosa quística	1 (1,3)
Sin histología	30 (40,6)
GTV volumen tumoral (cc)	64,9 (15,4-177,1)
Indicaciones SBRT	
Primaria local	58 (78,4)
En recidiva poscirugía	11 (14,9)
Reirradiación pos-CRT	4 (5,4)
Reirradiación pos-SBRT	1 (1,3)
Quimioterapia neoadyuvante	
Sí	60 (81,1)
No	14 (18,9)
Quimioterapia concomitante	
Sí	11 (14,9)

No	63 (85,1)
Quimioterapia adyuvante	
Sí	20 (27,0)
No	54 (73,0)

SBRT: radioterapia estereotáctica corporal; CRT: radioterapia convencional; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: *performance status*.

Tabla II. Fraccionamiento y dosis prescrita al PTV, $\alpha/\beta = 3$ Gy

Fracciones x dd	DT Gy	EQD2 Gy	BED	n (%)
3 x 10 Gy	30	78	130	22 (29,7)
3 x 12 Gy	36	108	180	1 (1,3)
5 x 5 Gy	25	40	66,7	27 (36,5)
5 x 6 Gy	30	54	90	4 (5,4)
5 x 7 Gy	35	70	116,7	2 (2,7)
5 x 7,45 Gy	37,25	78	129,8	18 (24,4)

DT: dosis total; dd: dosis diaria; EQD2 Gy: dosis equivalente 2Gy; BED: dosis biológica entregada.

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
RADIOCIRUGÍA

Tabla III. Toxicidad temprana (≤ 3 meses) en 74 pacientes y toxicidad tardía (> 3 meses) en 38 pacientes. Número de pacientes (n) y porcentaje (%) con respecto al total de pacientes

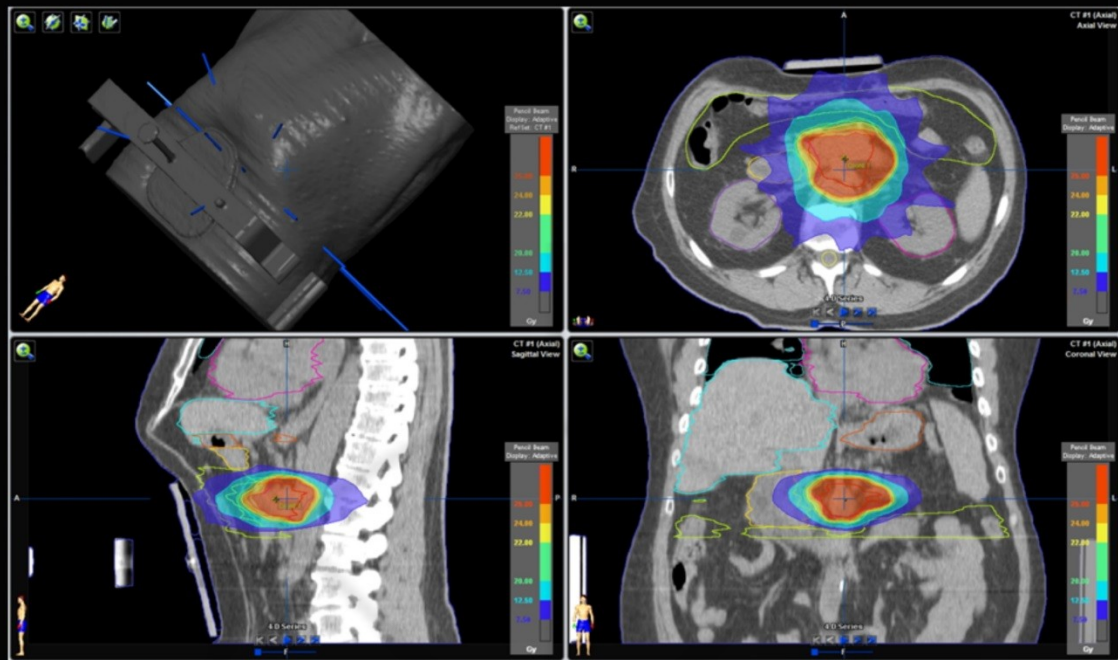
Categoría	G0	G1	G2	G3	G4	G5	Total G	Total G
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	≥ 2	≥ 3
							n (%)	n (%)
Toxicidad temprana								
Enteritis	69 (93,2)	4 (5,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)
Hemorragia digestiva	73 (98,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)
Astenia	52 (70,3)	17 (23,0)	5 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (6,8)	0 (0,0)
Náuseas	63 (85,1)	10 (13,5)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Vómitos	70 (94,6)	3 (4,1)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Dolor abdominal	59 (79,7)	15 (20,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distensión abdominal	63 (85,1)	11 (14,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Toxicidad tardía								
Enteritis	36 (94,7)	2 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Hemorragia digestiva	37 (97,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)
Astenia	29 (76,3)	9 (23,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Náuseas	38 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vómitos	35 (92,1)	3 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dolor abdominal	33 (86,8)	3 (7,9)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,3)	1 (2,6)
Distensión abdominal	35 (92,1)	3 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perforación intestinal	38 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dilatación gástrica	35 (92,1)	3 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

G0; grado 0; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; G4: grado 4; G5: grado 5.

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
RADIOCIRUGÍA

a Planificación con IMRT



b Planificación con VMAT

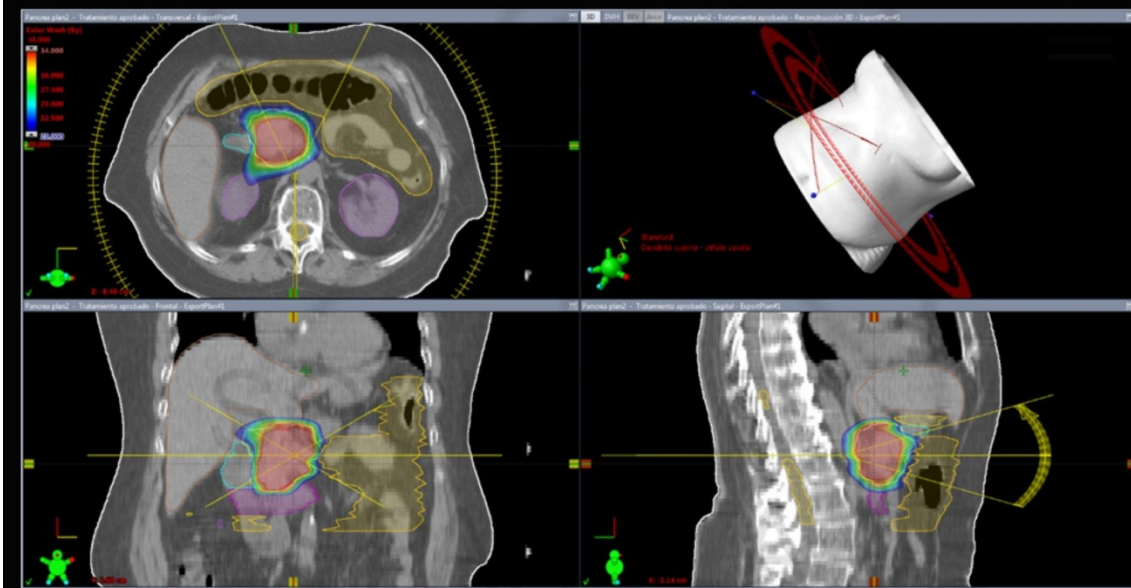


Fig. 1.

RADIOCIRUGÍA

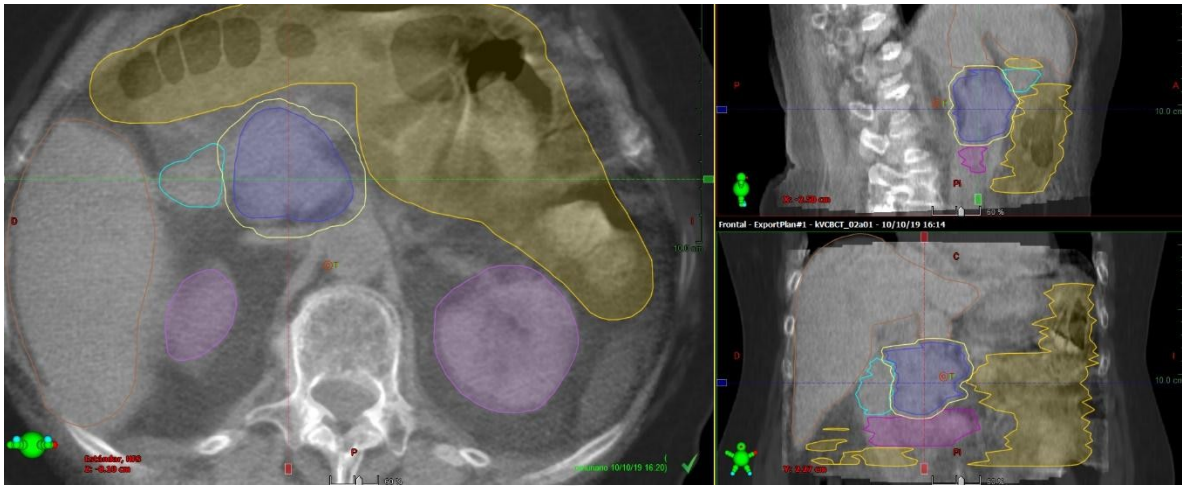


Fig. 2.

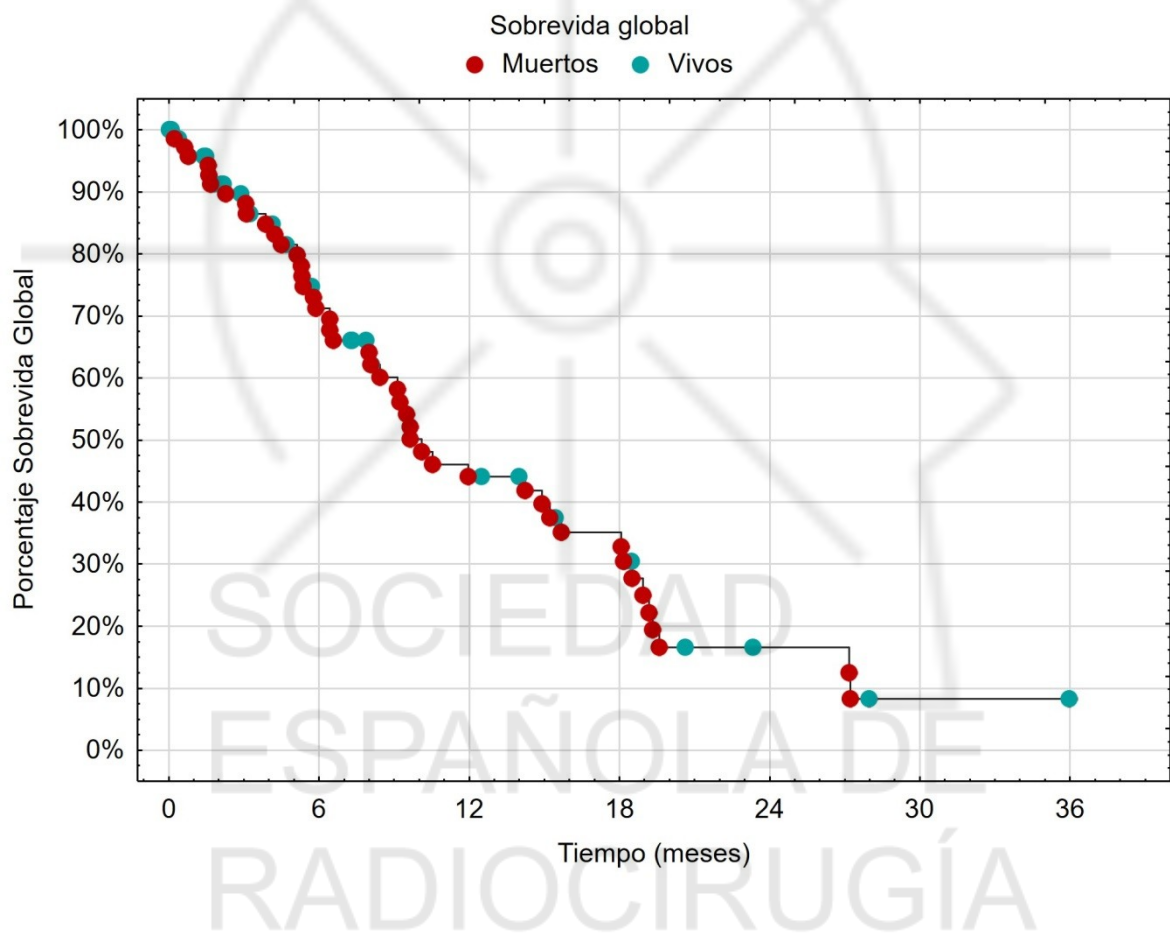


Fig. 3.