

Instituto Nacional de Radium.

RADIOTERAPIA DE LOS EPITELIOMAS DE LA PIEL

Por Maurice Lenz, M. D. (*).

El tratamiento de los epitelomas de la piel por medio de rayos X y radium es influenciado por la accesibilidad del tumor a la radiación, por su radiosensibilidad en contraste con la radiorresistencia de los tejidos normales incluidos en el campo de irradiación y finalmente por la dosis y la técnica de la radioterapia.

Accesibilidad.

Noventa y ocho por ciento (98%) de los epitelios de células basales y setenta y cinco por ciento (75%) de los epitelios de células escamosas de la piel, están localizados en la cabeza o cuello, mientras que el dos por ciento (2%) de los epitelios de células basales y veinticinco por ciento (25%) de los epitelios de células escamosas se encuentran en el tronco y las extremidades.

Los epitelomas de células basales usualmente crecen despacio; a menudo permanecen planos y muestran una excavación central; con excepción de ciertas zonas, raramente invaden los tejidos subyacentes, y no producen metástasis en los ganglios regionales. Los epitelomas de células escamosas tienen tendencia a proliferar, no llegan a la necrosis, forman grandes tumoraciones e invaden los tejidos subyacentes y dan metástasis en aproximadamente el diez y ocho por ciento (18%) de los casos.

Debido a que el mayor número de los epitelomas de la piel son tratados cuando aún están pequeños y accesibles, cualquier procedimiento terapéutico tiene éxito. La curabilidad disminuye con el aumento de tamaño del tumor en la superficie, y especialmente si el epiteloma tiende a invadir los tejidos subyacentes y a producir metástasis.

(*) Profesor de Radiología Clínica de Colombia University y Jefe de Radiología en el Presbyterian Hospital.

Estos epitelomas con tendencia a invasión a menudo progresan silenciosamente y si son de células escamosas tienden a la metástasis regional. Una tendencia especial de invasión de los epitelomas de células basales es notado cuando éstos están localizados en el ángulo interno de los párpados o en el borde de la fosa nasal y en aquellos de la frente, más comúnmente en mujeres. Los epitelomas de células escamosas con tendencia a invasión se encuentran en la oreja, más comúnmente en el hombre; en el canal auditivo externo en su mayoría en mujeres; en el dorso de la mano y en las regiones donde la piel se continúa con una mucosa; por ejemplo: el labio inferior, el ano, la vulva y el pene.

La accesibilidad y radiocurabilidad dependen del sitio, extensión y superficie y, más especialmente de la profundidad de la tumoración primaria y de la presencia o ausencia de infarto ganglionar.

Radiosensibilidad del tumor.

El segundo factor que rige la radiocurabilidad es la radiosensibilidad inherente; por ejemplo, la respuesta inmediata del tumor en contraste con la radioresistencia de los tejidos normales incluidos en el campo irradiado. La importancia de este factor es mejor apreciado en los epitelomas extensos ya que los epitelomas pequeños son frecuentemente sobreirradiados y destruidos, sin contar con su radiosensibilidad inherente. Los epitelomas de células basales pueden regresar con una dosis de irradiación levemente menor que en epitelomas de células escamosas bien diferenciados, del mismo tamaño. Algunos epitelomas de células escamosas pobremente diferenciados sin embargo regresan tan rápidamente como los de células basales; por ejemplo, grandes epitelomas que se desarrollan en glándulas sebáceas en las regiones pre-auricular o maceterica. Los raros adenocarcinomas y epitelomas adeno-císticos que crecen en las glándulas sudoríparas son más radioresistentes y es preferible no tratarlos por radioterapia sino por excisión. Bajo circunstancias excepcionales, sin embargo, la radioterapia debe preferirse a la cirugía o vice-versa, en casos que ordinariamente no se hubiera usado.

Radioresistencia del lecho del tumor.

Los tejidos normales incluidos en el campo de irradiación están expuestos a la misma dosis de irradiación que el tumor; siempre que sea posible, los tejidos normales radiosensibles deben ser excluidos del campo irradiado. Por ejemplo, en el tratamiento por

rayos X de los epitelomas de los párpados el globo ocular se protege insertando protectores de plomo debajo del párpado. Protectores de plomo especiales se emplean para proteger los testículos cuando se irradian epitelomas del escroto. Donde tales protecciones no son posibles, la radiosensibilidad de los tejidos normales irradiados limita la dosis que debe administrarse al tumor e influencia la técnica de radioterapia.

Después de una radioterapia intensiva sobrevienen cambios regresivos en todos los tejidos que han sido irradiados. Eritema, exudación, pérdida de pigmento y telangiectasia son debidos a los daños sufridos a 1 mm. debajo de la superficie, en la capa capilar al nivel del borde de la papila. Edema, foliculitis y radionecrosis pueden representar daño en la capa capilar, en el límite del subcutis o aproximadamente a 2 mm. debajo de la superficie. Depilación sugiere efectos de la irradiación al nivel del folículo piloso 2 a 3 mm. debajo de la superficie.

El daño que la irradiación causa al tumor y a los tejidos incluidos en el campo de irradiación es proporcional a la cantidad de irradiación e inversamente proporcional a la duración del tratamiento: en cuanto más corto es el tratamiento, mayor es el daño causado, toda vez que la dosis sea la misma. La diferencia en el umbral de radiosensibilidad del tumor y su lecho es reducido si el tratamiento es intensivo y rápido; si en añadidura la dosis es enteramente excesiva, la destrucción del epiteloma puede ser seguido por atrofia y telangiectasia de la piel irradiada. El tiempo cuando el daño de la irradiación es clínicamente apreciable, depende del ciclo normal de la vida de las células irradiadas y de la intensidad de la dosis de irradiación. En cuanto más grande es la dosis de irradiación o más corto es el ciclo normal de vida del tejido irradiado, más pronto será reconocido el daño causado por la irradiación; entonces los epitelios de corta vida de la piel y más especialmente de los epitelios de las mucosas irradiados intensivamente, morirán y descamarán en pocos días o semanas después de la exposición. Similarmente tejidos conectivos de larga vida o huesos que se hayan irradiado no mostrarán daño, meses y aún años después del tratamiento. Dilatación de los capilares con consiguiente eritema pueden ser vistos corto tiempo después de moderada dosis de irradiación. Con más intensiva irradiación mayor dilatación y aún ruptura de capilares con hemorragia intersticial puede ocurrir inmediatamente después de la irradiación. Telangiectasia, endarteritis obliterante e hialinización del tejido conjuntivo toma tiempo en desarrollarse y puede no aparecer por meses y aún por años después que la irradiación ha sido completada. La piel y tejido subcutáneo pobremente vascularizado no toleran bien la radioterapia in-

tensiva. La interferencia con la irrigación sanguínea puede haber sido producida por enfermedades anteriores, trauma quirúrgico, radioterapia intensiva u otras causas. Si es vigorosamente irradiado este tejido esclerótico puede ir a la necrosis, ya que su irrigación sanguínea decrece por la irradiación intensiva. Esto explica parcialmente los pobres resultados del tratamiento con rayos X y radium del Lupus Carcinoma, epitelomas que nacen en la base de viejas quemaduras, éstas sean químicas o calóricas, muchas de las cuales están bien diferenciadas, de las cicatrices de los epitelomas de todas clases; esto cuenta parcialmente por el fracaso de repetida radioterapia en cánceres en los que las irradiaciones anteriores han fracasado. La cirugía es preferible a la radioterapia en muchos de estos casos.

Cuando un cartílago o un hueso está adyacente a un epiteloma ulcerativo que recibe irradiación en dosis cancericida pueden ser dañados por la irradiación y desarrollar condritis, osteitis o aún condro u osteonecrosis. Esto es fácil que suceda en sitios como en la oreja, nariz, mentón, frente, cuero cabelludo, en donde hay poco tejido blando protector entre el pericondrio o periostio. Epitelomas de la oreja y de la nariz que no invaden el cartílago, sin embargo son tan curables por radioterapia como aquellos localizados en otras regiones del cuerpo. La probabilidad del daño por la irradiación es aumentada si la tolerancia del cartílago o del hueso ha sido previamente debilitado por la entrada de bacterias, invasión por el epiteloma o interferencia con la irrigación sanguínea debido a operaciones previas o radioterapia. Por todo esto, es preferible remover quirúrgicamente los epitelomas que invaden el cartílago o el hueso y tener especial cuidado si se aplica radioterapia.

Infección.—La infección no es un problema en la radioterapia de los epitelomas de la piel con excepción de las infecciones en las diabetes incontroladas; la infección está ordinariamente en la superficie y desaparece con la caída de la escara. Raramente la celulitis o linfagitis estrepto o estafilococcica necesitan ser tratadas previamente a la radioterapia de los epitelomas de la piel.

Metástasis ganglionar.—La presencia de metástasis ganglionar en epitelomas de células escamosas reduce la probabilidad de curación de cinco años, de cincuenta y cuatro por ciento (54%) sin metástasis, al diez y ocho por ciento (18%) con metástasis. La cirugía racial es preferible si los ganglios son móviles, pequeños y poco numerosos; la radioterapia es preferible si los ganglios son múltiples o fijos. Rayos X, inserción de agujas de radium o radón, con o sin exposición quirúrgica, o el uso de teleradium han sido usados con éxito a veces, pero más a menudo son solamente de valor temporal.

Técnica.

La técnica del tratamiento de los epitelomas de la piel con rayos X y radium, está influenciada en gran parte por los varios factores antes discutidos. Por ejemplo, la extensión del epiteloma en la superficie y más especialmente su poder de invasión, tienen influencia en la dimensión del campo irradiado, la distancia al ánodo y el filtro, en la dosis diaria y dosis total, en el tiempo del tratamiento, y finalmente en el voltaje si se usan rayos X. La radiorresistencia del lecho del tumor, especialmente su irradiación sanguínea, influencia la dosis diaria y total, y el tiempo y la repetición del tratamiento.

La decisión de escoger radium, sus emanaciones de gas radón o rayos X, depende de la fuente que se tenga disponible y mejor adaptable al sitio especial y a la extensión del epiteloma.

Radiumterapia.—El radium puede ser usado exteriormente o intersticialmente. El radón puede substituir al elemento padre toda vez que se tome en cuenta la pérdida de intensidad de diez y seis por ciento (16%) diaria.

En la radiumterapia externa se usan aplicadores especiales de fieltro, hule o cera que se adaptan a la forma del epiteloma, o placas, bandejas y otros aplicadores de forma y tamaño fijo, no adaptables con exactitud pero satisfactorios para algunos epitelomas que coinciden con la forma del aplicador. Los aplicadores se hacen de pasta "Colombia" (parafina, cera de abejas y aserrín) o de substancias empleadas en dentistería para moldes. Los aplicadores se moldean mientras están calientes sobre la parte a ser tratada; son blandos y plegadizos cuando se calientan y se vuelven duros y rígidos al enfriarse. Cuando sea posible será conveniente incluir una prominencia con el objeto de evitar desplazamiento del molde durante el tratamiento; por ejemplo: nariz, mandíbula. Tubos de cincio a diez mgr. (5 a 10 mgr.) de radium o su equivalente de radón, en filtros de 1 mm. de platino (Pt.) o su equivalente, son distribuidos en la superficie exterior del molde de acuerdo con las reglas de física aceptadas en la distribución de la irradiación. El molde es dejado en el sitio el período deseado y removido después.

Pocas instituciones tienen las llamadas "packs" o bombas, las que consisten en recipientes de acero con láminas de plomo en los cuales se han encerrado de dos a diez gramos (2 a 10 gramos) de radium o su equivalente en radón; estos recipientes tienen un agujero con diafragma a través del cual se proyecta el haz de rayos al igual que un tubo de rayos X. Este tipo de teleradium es útil en el tratamiento de metástasis ganglionar y ocasionalmente en epitelomas profundos.

Para la irradiación intersticial se usan pepitas (seeds) o agujas. La pequeña longitud activa de las pepitas o semillas, ya sean de oro o de platino (0.5 cm.) limita su uso a las lesiones superficiales en las que la distribución homogénea de la irradiación a través del grosor del tumor es relativamente fácil. Para los epitelomas más profundos las agujas son preferibles ya que su longitud de irradiación puede variar de uno a cinco cms. (1 a 5 cm.) de acuerdo con el grosor del tumor. Las pepitas o semillas usualmente contienen de uno a dos milicúries (1 a 2 mc.) de radón mientras que las agujas contienen de medio a diez miligramos (0.5 mgr. a 10 mgr.) de radium o su correspondiente cantidad de radón por centímetro de longitud de irradiación. Las agujas son removidas después del tiempo de irradiación deseado. Las pepitas pueden dejarse abandonadas en los tejidos ya que el radón se vuelve prácticamente inactivo en un mes y la pepita o se elimina a través de la superficie o se enquista como cualquier cuerpo extraño.

Pepitas o agujas de apropiada longitud, son insertadas en el tejido a distancias de un centímetro (1 cm.).

En lesiones pequeñas son insertadas principalmente en la periferia del tumor. En epitelomas extensos, agujas o pepitas extras se insertan en el centro del neoplasma. Debe de tomarse en cuenta la pobre nutrición del centro del tumor así como el efecto del fuego cruzado cuando se usan múltiples agujas o pepitas, de acuerdo con reglas estandard de física en la distribución de la irradiación.

El campo.—Con objeto de incluir extensiones silenciosa de la periferia del epiteloma, el campo irradiado debe ser extendido más allá de los límites clínicos del tumor. Múltiples biopsias fuera de estos límites pueden revelar invasiones más amplias, y con ello se puede evitar el fracaso del tratamiento, especialmente en epitelomas masivos y extensos. Si se usara rayos X, la anchura de esta zona de piel aparentemente normal que rodea el cáncer debe ser de tres cuartos de centímetro (3/4 cm.) en epitelomas de menos de dos centímetros (2 cm.) de diámetro. Esta zona debe ampliarse a dos cms., tres cms., y a cinco cms. en epitelomas excepcionalmente grandes, dependiendo de la extensión del epiteloma en la superficie y especialmente de su tendencia a invadir los tejidos subyacentes. Los epitelomas con tendencia a invasión, muestran un tumor muy pequeño en la superficie y una amplia extensión debajo de la superficie como si fuera un "iceberg" sumergido.

Si se usara radium se deben seguir los mismos principios generales.

Distancia al ánodo.—En el tratamiento de un epiteloma muy superficial por rayo X, la distancia usual al ánodo es de 1.8 cm. a 4.1 cm. Para epitelomas más profundos se recomienda una distan-

cia de quince (15) ctms. si el campo es de 5 ctms. o menor, y de 30 ctms. para campos más extensos. Estas distancias se recomiendan cuando se usan de 100 kilovoltios a 135 kilovoltios (100 ke. a 135 kv.). En lesiones más extensas la distancia de 50 ctms. y 130 kv. a 200 kv. son preferibles. La distancia a lesiones fungosas debe medirse al nivel de la piel y no al tope del neoplasma. La parte fungosa del neoplasma, es sobreirradiada sin causar daño similar a la piel. Un cono especial en el cual se adapta el tumor, facilita la radioterapia en éstos casos.

En radiumterapia externa de pequeños epitelomas, sin tendencia de invasión, la distancia usual al ánodo es de 0.7 a 1 cm. Esta puede aumentarse a 3 ctms. en los tumores de tipo más infiltrante. En teleradiumterapia la distancia al ánodo empleada es de 6 a 14 ctms.

Filtro.—En el tratamiento de las lesiones superficiales por rayos X con 45 kv. a 100 kv., no se usa filtro o puede usarse 1 mm. de aluminio (Al). Para epitelomas más invasivos se usan 3 mm. de aluminio y 130 kv., y para aquellos más profundos, se usa 0.5 cm. de cobre (cu) y 200 kv.

Los filtros estandard para radium han sido los de 1 mm. de platino o su equivalente cuando se usan tubos, 0.5 mm. de platino para agujas y 0.3 mm. de oro para pepitas de oro.

Voltaje.—La mayor parte de los epitelomas no penetran más de 1 cm. debajo de la superficie y solamente muy pocos penetran más de 3 cm. Si se usa un voltaje de 45 kv., un campo de 2 cm., una distancia de 4.5 cm., la dosis de profundidad a 0.5 centímetros es de cuarenta por ciento (40%), a 1 cm. es solamente veintitrés por ciento (23%). Con rayos X de 50 kv. a 60 kv., esto es 0.9 Angstrom, el ochenta y siete por ciento (87%) de su irradiación es absorbido en el primer centímetro de tejido. La mayor parte de los epitelomas de la piel, probablemente aún son tratados con voltaje de 100 kv.; sin embargo para aquéllos de tipo más invasivo 120 kv. a 200 kv. es preferible.

Repetición de Tratamiento.—Si se espera curar un epiteloma, un solo tratamiento debe administrarse. Este primero y único tratamiento consiste en una exposición o una serie de exposiciones, pero una vez completada no deberá repetirse nunca a menos que el epiteloma haya persistido o recidiva. Esto se hace con el objeto de evitar reirradiar los tejidos normales que forman el lecho del tumor, que han sido irradiados previamente. Los cambios regresivos en los tejidos normales que ocurren después de radioterapia intensiva, han sido discutidos en el capítulo "Radiorresistencia del lecho del tumor".

Si no se espera una curación, irradiaciones poco intensas de-

ben repetirse de tiempo en tiempo con objeto de detener el crecimiento del tumor y aliviar los síntomas. La repetición de tales dosis sub-letales no cancericidas cada pocas semanas o meses, no destruye el cáncer completamente. Las células cancerosas que no son destruidas, se reproducen durante los períodos de reposo y al tiempo del nuevo tratamiento se encuentra un frente nuevo de células hijas no dañadas. Por otro lado, los vasos sanguíneos y el tejido conectivo del lecho del tumor, no son reemplazados por nuevos, lo cual acumula el daño de las exposiciones sucesivas, y sucumben finalmente, yendo a la necrosis. En la radioterapia fraccionada, todo el tratamiento ha sido completado antes de que haya habido lugar a cambios regresivos marcados en los vasos sanguíneos y tejido conectivo irradiados; o sea, de dos a dos meses y medio. Estas estructuras normales son capaces de tolerar el daño de esta primera y única serie de radioterapia intensa.

Criterio de la dosis adecuada.—Hasta hoy no se ha determinado una dosis cancericida exacta para cada variedad de epiteloma. Es corriente por consiguiente, administrar a todos los epitelomas una dosis de irradiación que destruya el epitelio de donde se origina el epiteloma y permita al corion continuar viviendo para que pueda reepitelizar el área denudada de la piel. Independiente de la técnica de irradiación, la irradiación correcta puede producir una completa descamación húmeda de la epidermis irradiada, dejando debajo de ésta un corion denudado, vivo y sangrante. Despues de la denudación la cicatrización se efectúa por crecimiento hacia adentro del epitelio al nivel de los bordes justamente afuera del campo irradiado y de unas pocas células epiteliales en las profundidades de los folículos pilosos que han escapado a la destrucción por la radioterapia. La rapidez de cicatrización depende de la extensión del área denudada que tiene que ser recubierta y del daño causado a los vasos sanguíneos subyacentes. La cicatrización es rápida en áreas pequeñas y más lenta en áreas mayores, donde puede necesitar de una a varias semanas. La epitelización puede ser lenta o aún inadecuada para cubrir el defecto, si la cantidad de irradiación ha sido muy grande o si ha sido administrada en muy corto tiempo, o si el campo ha sido muy grande, o si la nutrición de los tejidos normales incluidos en el campo irradiado ha sido deteriorada. En casos extremos, se hacen necesarios los injertos, muy pequeños algunas veces, pediculares otras, para cubrir las áreas denudadas que no epitelizan. Los epitelomas han sido curados con dosis menores y sin descamación húmeda, sin embargo no me gustaría recomendar ésto. Por otro lado la descamación húmeda únicamente denota una dosis adecuada al nivel de la descamación y da solamente una información indirecta sobre la suficiencia de irradiación debajo de

este nivel. Sin embargo el umbral de dosis de irradiación que produce descamación húmeda, es más estrecho y por consiguiente más digno de confianza que el que produce eritema; esto indica únicamente la dosis mínima y no la dosis máxima que produce esta reacción.

Radioterapia masiva versus radioterapia fraccionada.—La decisión, de administrar la dosis completa en una sola exposición o fraccionarla en varios tratamientos, depende de la extensión y la vascularización del área irradiada. En cuanto más corto es el tiempo de tratamiento, mayor es el efecto en el tumor, pero también los vasos sanguíneos, los tejidos conectivos y otros tejidos normales incluidos en el campo irradiado son más dañados. Poca es la diferencia del daño que se ocasiona al tumor y al lecho del tumor si se administra la dosis completa en una exposición masiva o si se usan dosis fraccionadas, pero en aquella forma de radioterapia la destrucción del tumor puede ser acompañada de la destrucción de los tejidos normales incluidos en el campo de irradiación. La terapia masiva está limitada a campos pequeños localizados en áreas no vitales, y puede ser usada en los epitelomas de células basales que tengan de uno a dos centímetros o menos de diámetro. Radiumterapia o radioterapia en dosis fraccionada, puede ser tan efectiva en el tratamiento del cáncer como la terapia masiva y aún respetar más el tejido normal. Este es preferible al método del tratamiento masivo cuando la tolerancia del lecho del tumor está disminuida, cuando el campo a ser irradiado es grande y la repetición de exposiciones no es inconveniente para el paciente. La terapia fraccionada debe ser escogida para el tratamiento de los epitelomas situados cerca de los cartílagos, ya que la terapia masiva es más propicia a causar condro-necrosis.

Dosis total y dosis diaria.—Las dosis usadas en las diferentes clínicas son distintas. La dosis total se aumenta si el área del campo se reduce de tamaño. Cuando se ha usado radioterapia en la llamada "irradiación cáustica" con dosis única de 6000 a 12.000 roentgens, se han logrado buenos resultados de cicatrización. Resultados satisfactorios se han logrado en epitelomas de células basales de un centímetro en diámetro cuando se usan 3000 roentgens con 100 kv. y una distancia de 15 ctms. sin usar filtro (HVL—1 mm. Al). Cuatro mil a seis mil (4.000 a 6.000) roentgens de acuerdo con el tamaño del campo, fraccionadas en dosis de 250 a 500 roentgens cada dos días, deja una escara mejor y puede ser más efectivo. Con 130 kv. a 200 kv., menores dosis diaria y dosis total son necesarias en vista del gran volumen de tejidos irradiados y del aumento de la irradiación desperdiciada. En la radiumterapia externa con moldes, 0,7 cm. de distancia en campos de 2 por 2 ctms. la dosis de 1000

mgr. por hora con filtros de 1 mm. de platino era la dosis estandar usada. Actualmente, 4500 a 6000 rayos-Gamma es la dosis usual administrada en campos de distintos tamaños.

La dosis de teleradium varía con la distancia al ánodo y la extensión del campo. En terapia intersticial, un milcúrie destruído o 133 mgr. hora por centímetro cúbico de tejido, era el estandar antiguo. Actualmente, se intenta obtener en 5 a 10 días la dosis de 4000 a 6000 rayos-Gamma para los epitelomas de células basales, y de 6000 a 7000 rayos-Gamma para los epitelomas de células escamosas.

Cirugía o radioterapia.—La decisión de si un epiteloma debe de ser tratado por radioterapia, electrocoagulación, aplicación de cloruro de zinc o excisión, depende de la experiencia y habilidad de la persona que hace la decisión, del equipo propio disponible y de la extensión o sitio del tumor. La radioterapia debe de preferirse cuando la resección y el reparto plástico causan deformidad; por ejemplo: en la nariz. La cirugía debe preferirse a la radioterapia en la mayor parte de los casos con invasión a los tejidos fibrosos, hueso o cartílago; por ejemplo: en epitelomas profundos o extensos del cuero cabelludo, oreja, etc. Debe preferirse también en donde el lecho del tumor está pobemente nutrido; ejemplo: en los epitelomas situados en la base de antiguos lupus o de una quemadura o después del fracaso de radioterapia, especialmente si existe telangiectasia y atrofia. La electrocoagulación debe ser escogida como medida paliativa en lesiones inoperables que recidivan después de la radioterapia. Con respecto a la curabilidad del promedio de los epitelomas, no importa que se use radioterapia o cirugía, toda vez que se baya administrado un tratamiento adecuado a todas las células cancerosas. El éxito depende de la apreciación que se haga de la extensión del tumor y su adecuado tratamiento durante el primero y único tratamiento.

Resumen.

El uso de rayos X y radium o radón en el tratamiento de los epitelomas de la piel, es influenciado por la accesibilidad del tumor a la irradiación, por su radiosensibilidad en contraste con la radiorresistencia del lecho del tumor, y finalmente, por la dosis y técnica de radioterapia, como ha sido discutido en las páginas anteriores.