

ARTÍCULO ORIGINAL

Revisión sistemática de la implementación de la técnica de radioterapia Lattice en el manejo del cáncer

Systematic review of the implementation of Lattice radiotherapy technique in cancer management

Sandy Cruz-Núñez^{ID}, Bárbara León Micheli^{ID}

Unidad de Radioterapia, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Fecha de sometimiento: 05/04/2022

Fecha de aceptación: 04/07/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Abstract

Objective: To carry out a systematic review of the literature on radiotherapy treatment with the Lattice technique to identify, describe, and organize the currently available evidence on studies evaluating its efficacy and safety.

Methods: A PubMed/Medline search was designed for retrospective and prospective experimental and observational studies conducted in adults and children with cancer treated with the Lattice or GRID-3D technique to assess efficacy and safety outcomes. The study selection process followed the PRISMA guidelines. The results were summarized in narrative form and tables.

Results: Nine of the eleven included studies were observational. Most patients in these studies had head and neck cancer, with the predominant histology being sarcomas. One identified uncontrolled experimental study evaluated the Lattice technique in prostate cancer patients, while another quasi-experimental study included lung cancer patients. The proposed schemes, doses, and techniques were very varied.

Conclusion: Lattice is a promising technique for local and symptom control, as reported in mostly small observational studies. However, experimental studies are needed comparing this technique with current management standards to obtain evidence with methodological rigor on its efficacy and safety outcomes for its implementation in routine practice.

Key words: Radiotherapy; radiotherapy, image-guided; radiation dose hypofractionation, radiosurgery

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento de radioterapia mediante técnica Lattice para identificar, describir y organizar la evidencia disponible sobre estudios que evalúen su eficacia y seguridad.

Métodos: Se diseñó una búsqueda en PubMed/Medline de estudios de tipo experimental y observacionales retrospectivos y prospectivos, que incluyeran pacientes pediátricos y adultos con patología oncológica tratados con técnica Lattice o GRID-3D, con el fin de evaluar desenlaces clínicos de eficacia y

Citación:

Cruz-Núñez S, León-Micheli B. Revisión sistemática de la implementación de la técnica de radioterapia Lattice en el manejo del cáncer. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):204-14. <https://doi.org/10.35509/01239015.874>

Conflictos de interés:

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Sandy Cruz-Núñez

Unidad de Radioterapia, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Correo electrónico: sandyemilito@gmail.com

de seguridad. Para el proceso de selección de los estudios se siguieron las directrices PRISMA. Los resultados se resumieron en forma narrativa y en tablas.

Resultados: Nueve de los once estudios incluidos fueron observacionales. La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios tuvieron neoplasias localizadas en cabeza y cuello y la histología predominante fueron los sarcomas. Se identificó un estudio experimental no comparativo que evaluó la técnica Lattice en pacientes con cáncer de próstata, mientras que otro estudio cuasi experimental incluyó pacientes con cáncer de pulmón. Fueron diversos los esquemas, las dosis y las técnicas propuestas.

Conclusión: Lattice es una técnica prometedora en términos de control local y de control de los síntomas, según los reportes provenientes de estudios pequeños, en su mayoría observacionales. Sin embargo, hacen falta estudios experimentales que comparen la técnica con los estándares actuales de manejo para obtener evidencia con rigor metodológico en desenlaces de eficacia y seguridad para la implementación de la técnica en la práctica habitual.

Palabras clave: radioterapia, radioterapia guiada por imagen, hipofraccionamiento de la dosis de radiación, radiocirugía

Introducción

La evolución de la ciencia y la tecnología ha producido un gran avance de las técnicas de radioterapia, las cuales nos han permitido realizar escalada de dosis para un mejor control local con menor toxicidad en pacientes oncológicos. Sin embargo, el tratamiento de tumores voluminosos, ya sea en el marco de paliación o curación definitiva, requiere enfoques innovadores para la administración eficaz de dosis de radiación más altas (1,2).

Entre estas innovaciones ha surgido la denominada *radioterapia espacialmente fraccionada* (SFRT, por sus siglas en inglés). La SFRT mantiene intencionalmente un alto grado de heterogeneidad de dosis en el volumen del tumor tratado, a diferencia de los enfoques convencionales en los que la dosis es relativamente uniforme (3).

La primera forma de aplicar SFRT fue introducida en 1909 por Kohler y se usó comúnmente durante la década de 1930. Esta fue denominada *GRID* y consiste en la administración al tumor de una dosis de radiación relativamente alta, pero heterogénea, a través de una lámina perforada con áreas bloqueadas llamada *GRID* (4,5).

La técnica Lattice se ha introducido como una extensión tridimensional de *GRID* y aprovecha la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés), terapia de arco volumétrico modulado (VMAT, por sus siglas en inglés) y las capacidades de la radioterapia guiada por imágenes, con el objetivo de hacer una distribución de dosis heterogénea dentro del tumor mediante el uso de volúmenes de áreas de dosis alta, llamados

vértices, distribuidos en las áreas centrales del volumen tumoral macroscópico (GTV), y áreas de menor dosis, también dentro del GTV, llamados *valles*, sin afectar las áreas fuera del GTV ni los tejidos sanos (6,7).

Las complejidades de la terapia Lattice de megavoltaje incluyen dosis de prescripción muy altas en los vértices (10 a 20 Gy por fracción) para inducir una respuesta inmunogénica específica del tumor y la dosis valle lo suficientemente baja (<5 Gy) para preservar la microvasculatura tumoral y la perfusión, con el fin de permitir la circulación de citocinas/quimiocinas y/o factores inmunogénicos y sinergizar la inmunidad antitumoral inducida, para generar así una ablación parcial del tumor (5,7,8).

Hay estudios de pacientes tratados con SFRT en su versión *GRID* en los que se incluyeron diversos diagnósticos, como sarcomas, tumores gastrointestinales recurrentes, metástasis hepáticas masivas, carcinoma de vagina, carcinoma de células renales, adenocarcinoma de próstata, melanoma y carcinoma en cabeza y cuello, con resultados alentadores en cuanto al alivio de los síntomas y la respuesta al tratamiento (9-11).

Aunque las técnicas de radioterapia han evolucionado de manera positiva, es imprescindible implementarlas con base en la evidencia, por lo que se requiere la recopilación de estudios disponibles respecto a la técnica Lattice. Si bien hay beneficios teóricos de la técnica, aún no están claros los beneficios basados en estudios publicados, sobre todo aquellos que evalúen la seguridad de la técnica.

Por lo anterior, el propósito de este estudio fue hacer una revisión sistemática de la literatura sobre los estudios publicados que evalúen la eficacia y seguridad del tratamiento de radioterapia entregado con técnica Lattice.

Métodos

Para la revisión sistemática se usó la metodología de mapeo de evidencia, según el enfoque de la Iniciativa Global de Mapeo de Evidencia (12). Antes de realizar el presente estudio se establecieron *a priori* el alcance y los objetivos en un protocolo.

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

La búsqueda se diseñó para PubMed/Medline y se basó en una combinación de términos en lenguajes libre y controlado. La búsqueda no se limitó por idioma ni metodología y fue estructurada para recuperar artículos desde enero de 2009 hasta el 31 de octubre de 2021. Se hizo de esta manera debido a que en 2009 se propuso la radioterapia espacialmente fraccionada con un enfoque tridimensional.

Para el proceso de cribado de los estudios se usó el *software* Rayyan (QCRI Qatar Computing Research Institute, Data Analytics Medical) como repositorio de las referencias obtenidas. Después de eliminar los duplicados y a través de esta misma plataforma se cribaron los estudios por título y resumen. Este proceso lo realizaron dos autores de manera independiente. Las discrepancias fueron discutidas por los evaluadores, en caso de no alcanzarse un acuerdo, un tercer autor hizo de árbitro.

Se seleccionaron los artículos de acuerdo con los siguientes criterios:

- Tipo de estudio: se incluyeron estudios experimentales controlados y no controlados, así como estudios observacionales retrospectivos y prospectivos. Se excluyeron reportes de caso y series de casos.
- Población: se incluyeron estudios de pacientes, pediátricos y adultos, con patología oncológica.
- Tipo de intervención: se incluyeron estudios que evaluaran el tratamiento de radioterapia de haz externo entregada de manera espacialmente fraccionada mediante la metodología denominada Lattice o GRID tridimensional. Se excluyeron los estudios sobre FLASH, *microbeam*, GRID 2D, Proton GRID.
- Medidas de resultado: se incluyeron estudios que describieron desenlaces clínicos de eficacia (control local, supervivencia libre de recaída, supervivencia específica, supervivencia global) y de seguridad (toxicidad). Se excluyeron estudios con resultados puramente dosimétricos.

Una vez seleccionados los estudios por título y resumen se procedió a elegirlos a partir de textos completos. Con el objetivo de incrementar la sensibilidad de la búsqueda se revisaron las referencias de artículos relevantes para identificar potenciales artículos incluíbles en la revisión. Los resultados de este proceso se describieron en un diagrama de flujo ([figura 1](#)) según las recomendaciones PRISMA.

Extracción de datos

Un revisor obtuvo la siguiente información de los estudios seleccionados: número y tipo de participantes, tipo de estudio, tipo de radioterapia espacialmente fraccionada, dosis, desenlaces de eficacia y seguridad, conclusiones. Un segundo autor revisó la adecuada extracción de estos datos. Dicha información se recogió en una hoja de Excel diseñada con anterioridad. Las principales características de los estudios incluidos se registraron en las tablas 1, 2, 3 y 4.

Organización de los datos y presentación

Los estudios incluidos se describieron en torno a las siguientes dimensiones: población, intervenciones y desenlaces de estudio. Para la descripción narrativa se clasificaron los estudios según la localización anatómica de los tumores tratados con la técnica.

Resultados

Se cribaron 1349 registros luego de haber retirado los estudios duplicados, provenientes de la búsqueda en PubMed ($n=1343$) y de la búsqueda de citas ($n=6$). La selección de los estudios se muestra en la [figura 1](#).

Al final, se incluyeron 11 estudios en la revisión, que a su vez estudiaron un total de 345 pacientes adultos. De los 11 estudios, uno es de tipo experimental no controlado ([13](#)), otro de tipo cuasi experimental ([14](#)) y los nueve restantes correspondieron a estudios observacionales retrospectivos ([1,11,15-21](#)).

Se clasificaron los estudios de acuerdo con la población incluida, estableciendo los siguientes grupos: 1) pacientes con tumores de cabeza y cuello, 2) pacientes con cáncer de pulmón, 3) pacientes con tumores pélvicos y 4) pacientes con sarcomas.

Tumores de cabeza y cuello

Tres de los 11 estudios incorporaron pacientes con tumores de cabeza y cuello, los tres estudios fueron observacionales retrospectivos ([1,11,17](#)). Incluyeron 88 pacientes en su mayoría tratados con intención curativa e histología escamosa y todos tuvieron pacientes con tumores de más de 5 cm.

En los tres estudios los pacientes fueron tratados con SFRT 15 Gy a 20 Gy en una fracción, seguido de radioterapia externa en fraccionamiento convencional en dosis de 48 a 79 Gy para los pacientes tratados con intención curativa y 25 Gy para los pacientes tratados con intención paliativa. Los tres estudios utilizaron la técnica GRID para la entrega de SFRT, los pacientes fueron tratados con GRID basado en colimador de multihojas (MLC) y GRID entregada mediante bloques de cerrobend. Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en la [tabla 1](#).

Figura 1. Diagrama de flujo prisma 2020 para revisiones sistemáticas

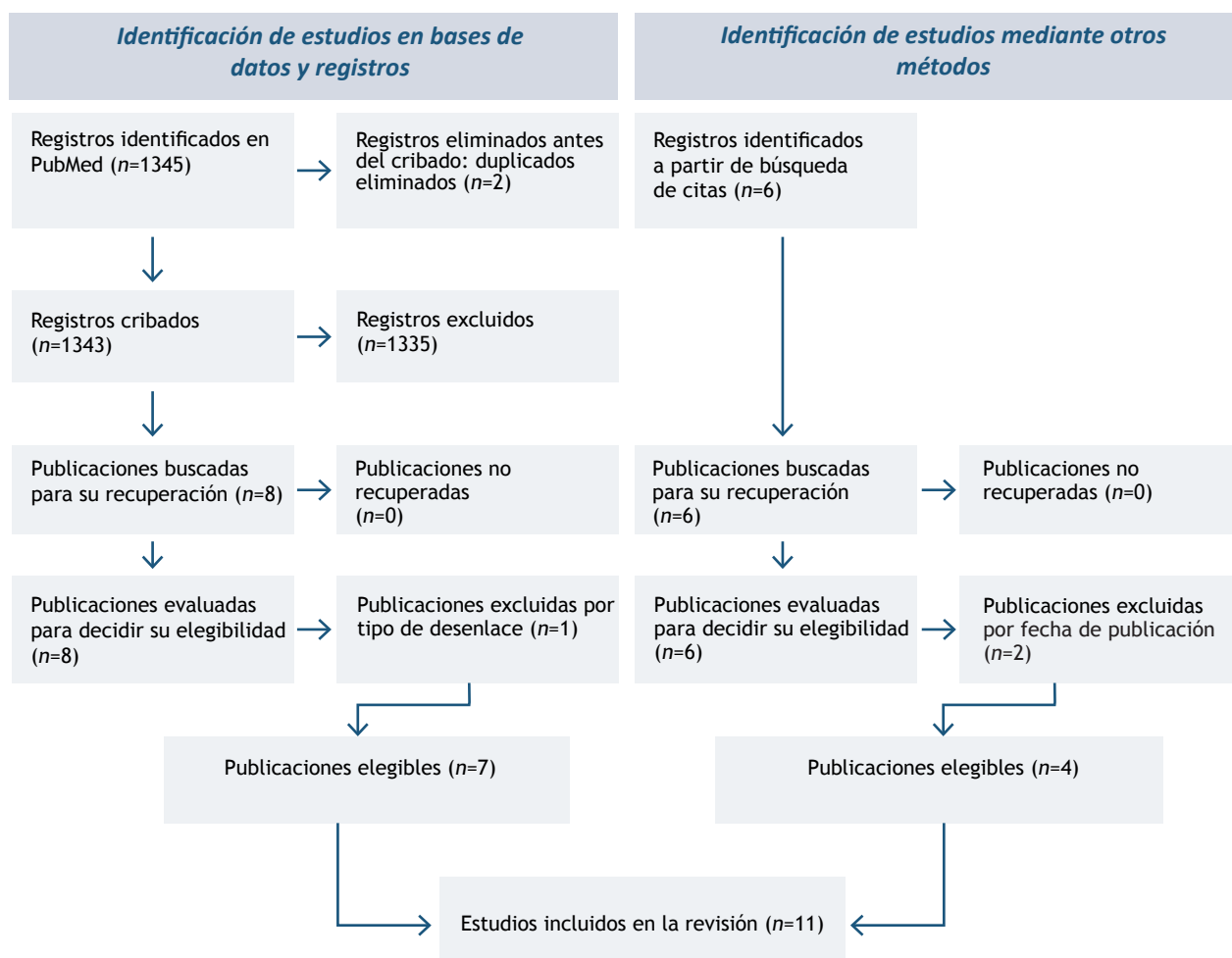


Tabla 1. Desenlaces de eficacia y seguridad de los estudios sobre tumores de cabeza y cuello

Autor y año (n)	Tipo de estudio	Tipo de técnica y dosis	Eficacia	Seguridad
Peñagaricano 2010 (11). n=14	Observacional retrospectivo	GRID 20 Gy en una fracción, seguido de 66, 60 y 54 Gy en 30 fracciones, <i>boost</i> integrado.	Control local: 8 de 10 pacientes valorables obtuvieron respuesta patológica completa. Tres de los 4 pacientes restantes lograron respuesta clínica completa a los 33 meses de seguimiento.	Toxicidad aguda cutánea y de mucosa G1, G2 y G3 en 3 pacientes. Disfagia aguda y odinofagia en todos los pacientes con quimiorradioterapia. Ningún paciente desarrolló toxicidad aguda de G4. Toxicidad tardía de mucosas G1 se presentó en dos pacientes.
Edwards 2015 (17). n=53	Observacional retrospectivo	GRID 15 Gy en una fracción, seguido de 48 a 79,2 Gy en fraccionamiento convencional.	Falla locorregional: 19% (n=10) a los 3 años. Metástasis a distancia: 9% (n=5) a los 3 años. Supervivencia global 23% a los 5 años.	4% de toxicidad a largo plazo de G3+. Dos pacientes requirieron sondas de alimentación.
Choi 2019 (1). n=21	Observacional retrospectivo	GRID 15 Gy en una fracción (16 pacientes) y 20 Gy en una fracción (5 pacientes), seguido de IMRT en dosis de 25 a 78 Gy.	Control local: Respuesta clínica completa en 4 de 9 pacientes sometidos a tratamiento y una respuesta parcial. Supervivencia global: 9 de 16 pacientes evaluados fallecieron a los 16 meses de seguimiento, 7 de ellos tratados con intención paliativa, mediana de tiempo hasta la muerte de 2 meses. De 9 pacientes tratados con intención curativa 7 seguían vivos a los 16 meses de seguimiento	Un paciente presentó toxicidad cutánea de G3 y G4

G: grado; IMRT: radioterapia de intensidad modulada.

Los autores concluyen que SFGRT es una herramienta clínica útil tanto para el tratamiento definitivo como para el paliativo de los tumores de cabeza y cuello voluminosos e irresecables, ya que el perfil de toxicidad es equiparable al de los tratamientos con quimioterapia y radioterapia sin GRID.

Cáncer de pulmón

Se incluyeron un estudio cuasi-experimental y un estudio observacional retrospectivo. Los dos

estudios realizados con pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña, que fueron tratados con intención paliativa. Tubin *et al.* introdujeron una técnica innovadora al dirigir radioterapia corporal estereotáctica al segmento hipóxico de los tumores (SBRT-PATHY, por sus siglas en inglés) y lo compararon con quimioterapia y radioterapia paliativa convencional. Amendola *et al.* (15), por otra parte, usaron técnica Lattice en un esquema de 18 Gy sobre los vértices intratumorales y 3 Gy en la periferia en una sola fracción. Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en la [tabla 2](#).

Tabla 2. Desenlaces de eficacia y seguridad de los estudios sobre cáncer de pulmón

Autor y año (n)	Tipo de estudio	Tipo de técnica y dosis	Eficacia	Seguridad
Tubin 2020 (14). n=60	Cuasi experimental	Grupo 1: SBRT PATHY: 1 a 3 fracciones cada una de 10 a 12 Gy (n=20). Grupo 2: Estándar de manejo quimiorradioterapia (n=20). Grupo 3: Radioterapia paliativa convencional 30 Gy en 10 fracciones. (n=20).	Respuesta completa o parcial: Grupo 1: 95 % (19/20), Grupo 2: 20 % (4/20), Grupo 3: 20 % (4/20) (p=0,005) Control tumoral a distancia: 45 % (9/20), 55 % (11/20), 0 % (0/20) para grupos 1,2 y 3 respectivamente (p=0,010). Supervivencia global a 1 año: 75 % (15/20), 60 % (12/20), 20 % (4/20) (p=0,099) Supervivencia específica a 1 año: 90 % (18/20), 60 % (12/20), 20 % (4/20) (p=0,049) Supervivencia libre de progresión a 1 año: 60 % (12/20), 15 % (3/20), 0 % (0/20), (p=0,003) Control de síntomas: 80 % (16/20), 15 % (3/20), y 25 % (5/20) para grupos 1, 2 y 3, respectivamente (p=0,018).	15 % fatiga de G1 como la única toxicidad observada en Grupo 1. 65 % de los pacientes tratados con quimioterapia toxicidad G2-3 como náuseas y vómito, diarrea, pancitopenia, neuropatía y neumonitis. Leucopenia G2 o 3 en el 45 %. En el grupo 3 15 % desarrollaron fatiga leve y disfagia G1 con RT convencional.
Amendola 2019 (15). n=10	Observacional retrospectivo	Lattice: 18 Gy sobre vértices intratumorales y 3 Gy a la periferia en una fracción, seguido de EBRT 25 a 33 fracciones diarias de 1,8 Gy a 2 Gy.	Disminución del tamaño de la lesión primaria a una media de 5,6 cm al final del tratamiento (p= 0,01). La supervivencia global fue de 4 a 86 meses (mediana 16, media 22).	Cambios en el FDG-PET-CT sugestivos de neumonitis por radiación de G1 en todos los casos. No hubo mortalidad atribuible al tratamiento.

G: grado; SBRT PATHY: radioterapia corporal estereotáctica basada en irradiación parcial del tumor dirigida al segmento hipóxico.

Los autores concluyeron que SFRT es una técnica segura y eficaz para administrar dosis más altas de radiación citotóxica en lesiones voluminosas de cáncer de pulmón y que los resultados en pacientes en quienes se esperaba que tuvieran un mal desempeño, fueron mejores que los observados con quimioterapia y radioterapia paliativa convencional.

Tumores pélvicos

Se incluyeron dos estudios, en el primero de tipo observacional retrospectivo analizaron los desenlaces de mujeres con cáncer de cuello uterino voluminoso (media de tamaño tumoral de 7 cm), con histologías de células escamosas y adenocarcinomas en estadios IIIB y IVA (FIGO) tratadas con intención radical (13,16). Administraron 24 Gy a los vértices intratumorales y 9 Gy a la periferia del volumen de planificación (PTV) en tres fracciones, seguido

de radioterapia convencional con dosis de 44,28 Gy (rango: 39,60-45 Gy).

El segundo estudio de tipo experimental prospectivo incluyó pacientes con adenocarcinoma de próstata con puntuación de Gleason de 6 a 10, con características de riesgo favorable a alto, con al menos una lesión identificable por resonancia magnética, la mayoría en estadio IIA. En este estudio aplicaron radioterapia estereotáctica espacialmente fraccionada con dosis de 12 a 14 Gy en una sesión sobre 1 a 3 cilindros creados en el GTV de la próstata, definido a partir de lesiones sospechosas establecidas mediante resonancia magnética multiparamétrica, seguido de 76 Gy en 38 fracciones a la próstata y 56 Gy a las vesículas seminales. Catorce (56 %) pacientes recibieron terapia de deprivación androgénica a corto plazo a través de un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (leuprolide). Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en la [tabla 3](#).

Tabla 3. Desenlaces de eficacia y seguridad de los estudios que incluyeron pacientes con tumores pélvicos

Autor y año (n)	Tipo de estudio	Tipo de técnica y dosis	Eficacia	Seguridad
Amendola 2020 (16). n=10 pacientes con cáncer de cuello uterino	Observacional retrospectivo	Lattice 24 Gy sobre vértices intratumorales y 9 Gy a la periferia del PTV en tres fracciones, seguido de radioterapia convencional 44,28 Gy (rango: 39,60-45 Gy).	Respuesta temprana (seguimiento 1-4 meses): 6 de 9 pacientes con respuesta completa, y los 2 restantes respuesta parcial. Respuesta tardía (más de 6 meses) respuesta metabólica completa en 7 de 7 evaluadas. Todas las pacientes alcanzaron y mantuvieron el control local con una mediana de seguimiento de 16 meses. La supervivencia específica a los 2 años fue de 53,3% y la supervivencia global, de 46,7%.	Cistitis de G2 en un paciente con compromiso de vejiga. No se observó toxicidad rectal ni gastrointestinal, urinaria, cutánea u otras toxicidades de grado ≥ 3 a corto o largo plazo.
Pollack 2020 (13). n=25 pacientes con cáncer de próstata	Experimental prospectivo	Lattice 12 a 14 Gy en una fracción sobre 1 a 3 cilindros creados en el GTV, seguido de 76 Gy en 38 fracciones a la próstata y 56 Gy a las vesículas.	Fracaso bioquímico del 8% en una mediana de seguimiento de 66 meses.	Toxicidad gastrointestinal tardía G2 en cuatro pacientes y toxicidad genitourinaria en un paciente, relacionado con una RTU por síntomas obstructivos.

G: grado; GTV: volumen tumoral macroscópico; PTV: volumen de planificación; RTU: resección transuretral.

Amendola *et al.* (16) concluyen que la SFRT en cáncer de cuello uterino muy avanzado, voluminoso y desafiante es una opción prometedora y Pollack *et al.* (13) concluyen que Lattice dirigido a volúmenes de tumor definidos por resonancia magnética multiparamétrica con dosis de fraccionamiento estándar posteriores, es factible.

Sarcomas

Se identificaron tres estudios, todos retrospectivos observacionales, solo de uno estuvo disponible el texto completo, de los otros dos, solo el resumen (18,20-21).

Estos incluyeron pacientes con sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas en estadio III, recidivantes, irresecables; de distintas localizaciones como cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis y extremidades. La mediana del tamaño tumoral entre los estudios fue de 11,5 a 14,2 cm. En dos de los tres estudios la SFRT fue entregada con técnica GRID y en un estudio no estuvo disponible la información para definir la técnica usada. Sobre la intencionalidad del tratamiento, dos estudios (20-21) estuvieron orientados al tratamiento radical y en uno no fue posible establecer la intención. Los resultados de eficacia y seguridad están disponibles en la [tabla 4](#).

Tabla 4. Desenlaces de eficacia y seguridad de los estudios que incluyeron pacientes con sarcomas

Autor y año (n)	Tipo de estudio	Tipo de técnica y dosis	Eficacia	Seguridad
Snider 2020 (20). n=26	Observacional retrospectivo	GRID 15 Gy en una fracción seguido de 45 y 50,4 Gy en 1,8-2,25 Gy/fracción.	Respuesta patológica completa: Osteosarcoma: en 2 de 4 pacientes (50%). Sarcomas de alto grado: en 6 de 17 (35,3%). Sarcomas de extremidades de alto grado: en 4 de 8 pacientes (50%). Control locorregional actuarial a 2 años del 85%, SLP de 65%, SG del 86%.	Toxicidades en el 34,6% de pacientes (3 episodios de dehiscencia de la herida, 2 drenajes de herida asistidos por vacío para seromas persistentes, 2 desbridamientos con colocación de drenaje por vacío, un cambio de apósito prolongado y una infección que requirió antibióticos).
Mohiuddin 2009 (18). n=33	Observacional retrospectivo	SFRT 12 a 20 Gy (mediana de 15 Gy) en una fracción seguido de 22 a 70 Gy (mediana de 50 Gy) n=40 sitios.	Respuesta patológica y clínica completa en 26%, respuesta parcial en 50%. Tasa de respuesta para SFRT seguida de radioterapia definitiva >50 Gy fue del 95% (45% RC, 50% RP) en comparación con el 59% (10% RC, 50% RP) en pacientes que recibieron <50 Gy radiación externa. Supervivencia entre 2 y 44 meses, con una mediana de 9 meses, 9 pacientes vivían más de un año.	Dos pacientes experimentaron una reacción cutánea de G3, pero no hubo toxicidad tardía en la mucosa subcutánea ni de otro tipo.
Mohiuddin 2014 (21). n=14	Observacional retrospectivo	GRID 18 Gy en una fracción seguido de 50 Gy.	Necrosis tumoral mayor al 90% en 9 de 14 pacientes (65%). Respuesta patológica completa en 2 pacientes. No hubo recurrencias locales y doce pacientes están vivos sin evidencia de enfermedad.	Un paciente interrumpió el tratamiento debido a una reacción cutánea G3, y 2 pacientes tuvieron retraso en la cicatrización de heridas.

G: grado; SFRT: radioterapia espacialmente fraccionada; SLP: sobrevida libre de progresión, SG: sobrevida global.

Los autores concluyeron que SFRT más radioterapia convencional en sarcomas, sobre todo los de alto grado, recidivantes o irresecables, y para salvar extremidades es eficaz.

Tumores voluminosos misceláneos

Finalmente, un estudio de tipo observacional retrospectivo que incluyó 79 pacientes analizó los resultados de SFRT reunidos bajo el criterio de tumores voluminosos misceláneos, en un grupo de pacientes con tumores de distintas localizaciones (cabeza y cuello, tórax, abdomen, extremidades) en un rango de tamaño tumoral de 4-30 cm, sin reporte de histología, pero con predominio de tumores de localización en pulmón y sarcomas (19).

De esos pacientes, 18 (23%) fueron tratados con intención curativa y 61 con intención paliativa. La

SFRT fue administrada con técnica GRID mediante un bloque de cerrobend en 39 pacientes y en 40 con técnica GRID modelada con MLC. La dosis administrada fue de 10-20 Gy en una fracción, 80% de los pacientes recibieron radioterapia convencional, antes (72%) o después (8%), además de SFRT en dosis de 35 a 40 Gy. Los resultados se muestran diferenciados por tipo de técnica GRID.

Con respecto al control de síntomas, las tasas de control del dolor fueron 75% en el grupo cerrobend y 74% ($p=0,50$) en MLC. En efectos sobre el volumen tumoral las tasas de respuesta fueron del 67% en el grupo de cerrobend y 73% ($p=0,85$) en MLC. La tasa de respuesta al sangrado fue del 50% y el 80% en los grupos de cerrobend y MLC, respectivamente, y en disnea la respuesta fue del 67% y el 100% en los grupos de cerrobend y MLC, respectivamente. El control de disfagia fue del 100% en ambos grupos.

La respuesta radiográfica fue evaluable en 40 pacientes, en el grupo cerrobend 12 (31%) no tuvieron respuesta, 4 (10%) tuvieron respuesta parcial, 1 (3%) logró respuesta completa y 3 (8%) progresaron. En el grupo de MLC, 13 (33%) no respondieron, 3 (8%) lograron respuesta parcial, 3 (8%) lograron respuesta completa y 1 (3%) progresó ($p=0,74$). Cincuenta y seis de los 79 pacientes murieron a partir de este análisis. La mediana de supervivencia fue de 2,2 meses en el grupo cerrobend y 4,1 meses en el grupo MLC ($p=0,113$).

Los autores concluyeron que SFGRT, independientemente de la técnica MLC o cerrobend, es eficaz, no invasiva y relativamente no tóxica para paliar los síntomas causados por tumores extremadamente grandes.

Discusión

Uno de los principales hallazgos es el tipo de diseño de los estudios incluidos, que denota la escasez de estudios experimentales comparativos, ya que, de los 11 estudios, solamente uno es de tipo experimental y fue no comparativo, otro fue de tipo cuasi experimental, mientras que los nueve restantes correspondieron a estudios observacionales retrospectivos.

Es un hecho que la especialidad de oncología radioterápica experimenta continuamente un gran avance tecnológico, impulsado por la rápida aceptación y las grandes inversiones involucradas en la implementación de nuevas tecnologías. De ahí que la obtención de datos sobre la eficacia comparativa de estas tecnologías se convierta en un verdadero reto. Sin embargo, es fundamental contar con investigación adecuada y una experiencia clínica bien documentada para que un tratamiento pase a formar parte de la práctica clínica habitual. Por esto, el presente estudio se enfocó en reunir y resumir la evidencia disponible sobre la SFRT que incluye las técnicas GRID / Lattice debido al importante impulso que está teniendo en los últimos años.

Si bien la técnica en la mayoría de los estudios se ha descrito como segura y con buenas tasas de control local y control de síntomas e incluso con reportes de efectos de control tumoral a distancia,

los estudios han sido muy heterogéneos en la forma de administración de la técnica, las dosis, el fraccionamiento y la forma de definir las zonas o vértices intratumorales que reciben altas dosis

Por otra parte, el tipo de población incluida en los estudios habla de pacientes con tumores que representan un reto para el manejo en el escenario actual de la oncología radioterápica. Tres de los estudios incluidos analizaron el efecto de la técnica en pacientes con sarcomas voluminosos, recidivantes o refractarios al tratamiento, una histología típicamente considerada como radorresistente ([18,20-21](#)). Otro grupo poblacional en el que se han enfocado los estudios es el de pacientes con tumores muy voluminosos en los que se prevé poca respuesta al tratamiento convencional. Estos informes son muy prometedores y esperanzadores, sobre todo considerando el probable beneficio que recibirían con esta técnica pacientes que de otra forma tendrían un pronóstico muy sombrío. Sin embargo, nuevamente se hacen necesarios estudios experimentales que permitan confirmar estos hallazgos.

Por tanto, se enfrenta por una parte la falta de evidencia científica que permita avalar la inclusión de esta técnica en la práctica actual y por otra parte, se tiene la necesidad imperiosa de ofrecer esta técnica a pacientes que aparentemente podrían beneficiarse de ella. De ahí que es necesario el esfuerzo mancomunado de las instituciones implicadas en la atención de estos pacientes para generar estos estudios con el mayor rigor y en el menor tiempo posible. Para ello será necesaria la estandarización de la técnica usada mediante la elaboración de protocolos de investigación, para evaluar los resultados oncológicos y de toxicidad; y la necesidad de considerar biomarcadores apropiados, particularmente con la modulación inmune como mecanismo propuesto ([22](#)).

Hasta donde se sabe, esta es la primera revisión sistemática de la literatura en este tema, aunque en los últimos años se han publicado al respecto varias revisiones narrativas. Ferini *et al.* recopilan información preclínica y clínica sobre el papel fundamental de la radiobiología de los efectos de Lattice, la importancia de tratar con altas dosis aquellas zonas hipóxicas que son radorresistentes y los efectos espectadores y abscopales que produce esta modalidad ([23](#)). Wu *et al.* hacen un análisis de los retos actuales para la implementación de

la técnica y concluyen que se requieren estudios clínicos para una segura implementación (7). Yan (5) considera que la SFRT tiene potencial en el tratamiento de cánceres primarios de manera definitiva, como casos de cabeza y cuello, pulmón, mama, ginecológicos y sarcoma, por lo que se justifican los ensayos clínicos que incorporen SFRT como refuerzo o como componente principal de radioterapia.

Una de las principales limitaciones de la presente revisión reside en el tipo de estudios primarios que se pudieron recopilar que fueron, como se ha señalado, observacionales y no comparativos con otras técnicas de radioterapia; esto ha limitado el alcance de la revisión, pues no ha permitido establecer conclusiones sobre la implementación de la técnica en la práctica actual. Además, por la heterogeneidad de los estudios recuperados, no fue factible valorar la calidad de la evidencia; otra limitante para este estudio.

La principal fortaleza de esta revisión es que se ha realizado una búsqueda exhaustiva de la literatura que ha permitido incluir todos los estudios disponibles sobre el tema, partiendo de criterios de inclusión preestablecidos, así como también la extracción sistemática de la información, lo que limita la posibilidad de sesgo de publicación.

Conclusión

Lattice es una técnica prometedora en términos de control local y de control de los síntomas, según los reportes provenientes de estudios pequeños, en su mayoría observacionales. Sin embargo, hay escasez de estudios experimentales que comparen la técnica con los estándares actuales de manejo para obtener evidencia con rigor metodológico en desenlaces de eficacia y seguridad para la implementación de la técnica en la práctica habitual.

Hacen falta esfuerzos interinstitucionales para incluir a los pacientes que se podrían beneficiar de esta técnica en protocolos de investigación bajo parámetros estandarizados, lo que permitiría generar evidencia de calidad sobre el uso de Lattice.

Referencias

- Choi JI, Daniels J, Cohen D, Li Y, Ha CS, Eng TY. Clinical outcomes of spatially fractionated GRID radiotherapy in the treatment of bulky tumors of the head and neck. *Cureus*. 2019;11(5):e4637. <https://doi.org/10.7759/cureus.4637>
- Mohiuddin M, Curtis DL, Grizos WT, Komarnicky L. Palliative treatment of advanced cancer using multiple nonconfluent pencil beam radiation a pilot study. *Cancer*. 1990;66(1):114-8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900701\)66:1%3C114::AID-CNCR2820660121%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900701)66:1%3C114::AID-CNCR2820660121%3E3.0.CO;2-L)
- Billena C, Khan AJ. A Current review of spatial fractionation: Back to the future? *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2019;104:177-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.01.073>
- Marks HN, York NY. Clinical experience with irradiation through a grid! *Radiol*. 1952;58(3). <https://doi.org/10.1148/58.3.338>
- Yan W, Khan MK, Wu X, Simone CB, Fan J, Gressen E, *et al.* Spatially fractionated radiation therapy: History, present and the future. *Clin Translat Radiat Oncol*. 2020;20:30-8. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.10.004>
- Pellizzon ACA. Lattice radiation therapy-its concept and impact in the immunomodulation cancer treatment era. *Rev Associacao Med Bras*. 2020;66(6):728-31. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.728>
- Wu X, Pérez NC, Zheng Y, Li X, Jiang L, Amendola BE, *et al.* The technical and clinical implementation of LATTICE radiation therapy (LRT). *Radiat Res*. 2020;194(6):737-46. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00066.1>
- Zhang H, Wu X, Zhang X, Chang SX, Megooni A, Donnelly ED, *et al.* Photon GRID radiation therapy: A physics and dosimetry white paper from the radiosurgery society (RSS) GRID/LATTICE, Microbeam and FLASH Radiotherapy Working Group. *Radiat Res*. 2020;194(6):665-77. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00047.1>
- Huhn JL, Regine G, Valentino J, Meigooni A, Kudrimoti M, Mohiuddin M. Spatially fractionated GRID radiation treatment of advanced neck disease associated with head and neck cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2006;5(6):607-12. <https://doi.org/10.1177/153303460600500608>
- Mohiuddin M, Stevens JH, Reiff JE, Huq MS, Suntharagham N. Spatially fractionated (GRID) radiation for palliative treatment of advanced cancer. *Radiat Oncol Invest*. 1996;4. [https://doi.org/10.1002/%28SICI%291520-6823\(199604\)4:1%3C41%3A%3AAID-ROI7%3E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/%28SICI%291520-6823(199604)4:1%3C41%3A%3AAID-ROI7%3E3.0.CO;2-B)
- Peñagaricano JA, Moros EG, Ratanatharathorn V, Yan Y, Corry P. Evaluation of spatially fractionated radiotherapy (GRID) and definitive chemoradiotherapy with curative intent for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: initial response rates and toxicity. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(5):1369-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.030>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pollack A, China FM, Bossart E, Kwon D, Abramowitz MC, Lynne C, *et al.* Phase I trial of MRI-guided prostate cancer lattice extreme ablative dose (LEAD) boost radiation therapy. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(2):305-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.052>

14. Tubin S, Yan W, Mourad WF, Fossati P, Khan MK. The future of radiation-induced abscopal response: Beyond conventional radiotherapy approaches. *Future Oncol. Future Med.* 2020;16:1137-51. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0063>
15. Amendola BE, Pérez NC, Wu X, Amendola MA, Qureshi IZ. Safety and efficacy of lattice radiotherapy in voluminous non-small cell lung cancer. *Cureus.* 2019;11(3):e4263. <https://doi.org/10.7759/cureus.4263>
16. Amendola BE, Pérez NC, Mayr NA, Wu X, Amendola M. Spatially fractionated radiation therapy using lattice radiation in far-Advanced bulky cervical cancer: A clinical and molecular imaging and outcome study. *Radiat Res.* 2020;194(6):724-36. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00038.1>
17. Edwards JM, Shah PH, Huhn JL, st. Clair W, Regine WF, Mohiuddin M, *et al.* Definitive GRID and fractionated radiation in bulky head and neck cancer associated with low rates of distant metastasis. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(3):E334. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.1399>
18. Mohiuddin M, Miller T, Ronjon P, Malik U. Spatially fractionated grid radiation (SFGRT): A novel approach in the management of recurrent and unresectable soft tissue sarcoma. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):S526. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1200>
19. Neuner G, Mohiuddin MM, vander Walde N, Goloubeva O, Ha J, Yu CX, *et al.* High-dose spatially fractionated GRID radiation therapy (SFGRT): A comparison of treatment outcomes with Cerrobend vs. MLC SFGRT. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1642-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.01.065>
20. Snider JW, Molitoris J, Shyu S, Diwanji T, Rice S, Kowalski E, *et al.* Spatially fractionated radiotherapy (GRID) prior to standard neoadjuvant conventionally fractionated radiotherapy for bulky, high-risk soft tissue and osteosarcomas: Feasibility, safety, and promising pathologic response rates. *Radiat Res.* 2020;194(6):707-14. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00100.1>
21. Mohiuddin M, Memon M, Nobah A, Elsebaie M, Suhaibani A, Pant R, *et al.* Locally advanced high-grade extremity soft tissue sarcoma: Response with novel approach to neoadjuvant chemoradiation using induction spatially fractionated GRID radiotherapy (SFGRT). *J Clin Oncol.* 2014;32(15):10575-10575. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.10575
22. Coleman CN, Ahmed MM. Implementation of new biology-based radiation therapy technology: when is it ready so "perfect makes practice?". *Internat J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(5):934-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.013>
23. Ferini G, Valenti V, Tripoli A, Illari SI, Molino L, Parisi S, *et al.* Lattice or oxygen-guided radiotherapy: What if they converge? possible future directions in the era of immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3290. <https://doi.org/10.3390/cancers13133290>