

Braquiterapia de alta tasa en el tratamiento de tumores de lengua móvil

CT2014/04

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Braquiterapia de alta tasa en el tratamiento de tumores de lengua móvil

CT2014/04

Santiago de Compostela, diciembre de 2014

Dirección avalia-t

Marisa López García

Autores

María del Carmen Maceira Rozas

Leonor Varela Lema

Documentalista

Teresa Mejuto Martí

Xunta de Galicia

Consellería de Sanidade

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias

Santiago de Compostela 2014

Para citar este documento:

Maceira Rozas MC, Lema Varela L. Braquiterapia de alta tasa en el tratamiento de tumores de lengua móvil. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2014. Innovación e Xestión da Saúde Pública. Análise e Estudos; 32E.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece a la Dr. Nuria Salvador Garrido y al Dr. Luis Cascallar Caneda del Servicio de Radioterapia del Hospital Clínico Universitario de Santiago su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Conflicto de interés:

Los autores declaran la ausencia de conflicto de interés en la elaboración del presente documento.

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública

Consellería de Sanidade

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541831 Fax: 881 542854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es>

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

D.L.: C 2155-2014

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	7
RESUMEN	9
SUMMARY	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. HISTOPATOLOGÍA DE LOS TUMORES DE LENGUA	14
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	14
1.2.1. Incidencia	14
1.2.2. Factores de riesgo	15
1.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE	16
1.3.1. Diagnóstico	16
1.3.2. Estadaje	17
1.3.3. Factores pronóstico	18
1.4. ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO	19
1.4.1. Cirugía	19
1.4.2. Radioterapia	20
1.4.3. Quimioterapia	20
1.4.4. Recomendaciones de tratamiento de distintos organismos o sociedades	20
1.5. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA	22
1.5.1. Características de la braquiterapia de alta tasa	23
2. OBJETIVOS	27
2.1. OBJETIVO GENERAL	27
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3. MÉTODOS	29
3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	29
3.2. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	29
3.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN	30
4. RESULTADOS	31
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	31
4.2. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS	31
4.3. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	45
4.4. SITUACIÓN EN GALICIA	45
5. DISCUSIÓN	47
6. CONCLUSIONES	51
7. RECOMENDACIONES	53
8. BIBLIOGRAFÍA	55
ANEXOS	61
ANEXO A. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	61
ANEXO B. NIVELES DE EVIDENCIA	64
ANEXO C. TABLAS DE EVIDENCIA	65
ANEXO D. ARTÍCULOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS	79

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

BT: braquiterapia

CIE: clasificación Internacional de enfermedades

Cs: cesio

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

ESTRO: *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*

GEC: Grupo Europeo de Curiterapia

HDR-BT: braquiterapia de alta tasa

I: yodo

Ir: iridio

LDR-BT: braquiterapia de baja tasa

MDR-BT: braquiterapia de media tasa

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

PDR-BT: braquiterapia de tasa pulsada

QT: quimioterapia

Ra: radio

RTE: radioterapia externa

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SEOR: Sociedad Española de Oncología Radioterápica

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

VPH: virus del papiloma humano

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Estimación sobre incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en tumores de la cavidad oral y labio.	15
Tabla 2. Categorías T para el cáncer de cavidad oral.....	17
Tabla 3. Agrupación por estadios del AJCC	18
Tabla 4. Principales recomendaciones de guías y documentos de consenso respecto al tratamiento de tumores de cabeza y cuello.	21
Tabla 5. Clasificación de la Braquiterapia	23
Tabla 6. Principales ventajas e inconvenientes de la HDR-BT frente a la LDR-BT	25
Tabla 7. Criterios de selección de los estudios	30
Tabla 8. Características generales de los pacientes de los estudios	33
Tabla 9. Características de los pacientes de los estudios con grupo de comparación.....	35
Tabla 10. Pautas de tratamiento de los estudios que solo administran HDR-BT	36
Tabla 11. Pautas de tratamiento de los estudios que administran RTE + HDR-BT	37
Tabla 12. Pautas de tratamiento de los estudios que administran RTE+HDR-BT+QT	37
Tabla 13. Resultados de seguridad de estudios administran HDR-BT como único tratamiento	39
Tabla 14. Resultados de seguridad de estudios administran conjuntamente HDR-BT y RTE.....	40
Tabla 15. Resultados de efectividad de los estudios incluidos sobre cáncer de lengua tratados únicamente con HDR-BT.....	43
Tabla 16. Resultados de efectividad de estudios administran conjuntamente HDR-BT y RTE	44

FIGURAS

Figura 1: Anatomía de la lengua	13
Figura 2: Algoritmo de tratamiento para el estadio I-II	20
Figura 3: Resultados de la búsqueda bibliográfica	31

RESUMEN

Introducción: la braquiterapia de alta tasa (HDR-BT) es un tipo de radioterapia interna, donde se utiliza una fuente radiactiva que se coloca dentro del cuerpo o cerca del tumor y que permite dar un tratamiento en muy pocos minutos. Además el material radiactivo no queda dentro del paciente.

Los cánceres de la porción móvil de la lengua están situados por delante de la V lingual y afectan a los dos tercios anteriores del órgano, estos tumores representan el 50% de las patologías de la cavidad oral.

Objetivos: el objetivo principal de este trabajo es valorar la seguridad y efectividad de la HDR-BT en el tratamiento de los tumores de lengua móvil. Los objetivos específicos principales son evaluar los beneficios en seguridad, control local y regional, metástasis a distancia y supervivencia, respecto a otros tratamientos.

Métodos: en junio 2014 se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica en las principales bases de datos biomédicas: PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, *Centre for Reviews and Recommendations*, Cochrane, etc. Se realizó también una búsqueda en las bases de datos que recogen estudios en marcha (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, etc) y una búsqueda general en Internet para localizar literatura gris. Se establecieron una serie de criterios de selección, a priori, que permitieron tanto elegir como excluir los artículos. Se incluyeron todos aquellos que cumplieron los criterios de selección, excluyéndose entre otros, estudios que evaluaban diferentes técnicas de braquiterapia de forma conjunta. Los datos fueron recogidos y sintetizados en tablas de evidencia. La calidad se evaluó a través de la escala SIGN.

Resultados: se incluyeron un total de 15 publicaciones que cumplían nuestros criterios de selección. Salvo un ensayo clínico, todos los demás estudios (casos-contróles y series de casos) tenían carácter retrospectivo y por tanto presentan evaluaciones de series históricas de pacientes. Los estudios estaban realizados en pacientes con tumores tempranos de lengua con estadio T1-3N0, algún estudio incluía pacientes T4 y ganglios positivos, estos se encontraban en mayor número en los estudios con administración de radioterapia externa además de la braquiterapia. En la mayoría de los estudios pacientes tratados con HDR-BT presentaban tasas de toxicidad mayores o similares a las obtenidas en estudios de braquiterapia de baja tasa (LDR-BT). El control local y la supervivencia eran similares en ambas técnicas. Estos resultados, se recogían en la mayoría de estudios, incluido el ensayo clínico de pequeño tamaño. Los estudios que administraban la braquiterapia conjuntamente con radioterapia externa presentaban resultados muy heterogéneos.

Conclusiones y recomendaciones: la HDR-BT evita el aislamiento del paciente y la irradiación del personal sanitario; sin embargo, la evidencia encontrada es heterogénea y de calidad media-baja. Hoy día, aunque los resultados generales de efectividad presentan similares resultados entre HDR-BT y LDR-BT, las dudas sobre la seguridad no permiten establecer recomendaciones de uso de forma general y su uso debe quedar restringido a pacientes seleccionados.

SUMMARY

Introduction: High-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) is a type of internal radiation therapy, which consists of placing a radioactive source inside the body or close to the tumour, and allows for treatment to be administered in a very short time. Moreover, the radioactive substance does not remain in the patient.

Cancers of the mobile portion of the tongue are located in front of the circumvallate papillae and affect the anterior two thirds of the organ. These tumours account for 50% of diseases of the oral cavity.

Objectives: The main objective of this study was to assess the safety and effectiveness of HDR-BT in the treatment of tumours of the mobile tongue. The main specific objectives were to assess the benefits in terms of safety, loco-regional control, distant metastasis and survival with respect to other treatments.

Methods: In June 2014, we conducted a systematic search of the scientific literature contained both in leading computerised biomedical databases, such as PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Centre for Reviews and Recommendations, Cochrane, etc., and in databases of ongoing studies (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, etc.). In addition, we also conducted a general Internet search to locate grey literature. After drawing up and defining a series of selection criteria, we included all studies that fulfilled these criteria and excluded -among others- those that assessed different brachytherapy techniques jointly. Data were collected and summarised in evidence tables, with quality being assessed using the SIGN scale.

Results: The study encompassed a total of 15 publications that met our selection criteria. With the exception of one clinical trial, all the remaining (case-control and case-series) studies were retrospective and thus reported assessments of historical series of patients. The studies were conducted on patients with early stage T1-3N0 tumours of the tongue: in some instances, patients with stage T4 disease and positive ganglia involvement were included, mostly in studies with administration of external radiotherapy in addition to brachytherapy. In the majority of studies, patients treated with HDR-BT registered toxicity rates that were higher than or similar to those obtained in the studies on low-dose-rate brachytherapy (LDR-BT). Local control and survival were similar with both techniques. These results were reported by most of the studies, including the small-sized clinical trial. Studies that administered brachytherapy jointly with external radiotherapy reported widely differing outcomes.

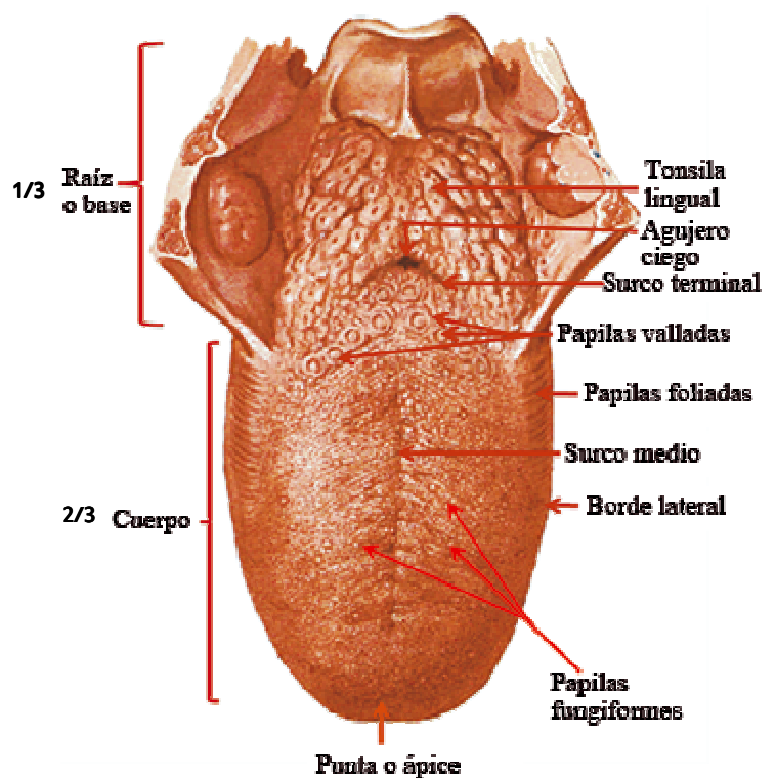
Conclusions and recommendations: Isolation of patients and irradiation of healthcare staff are both avoided with HDR-BT, yet the evidence found is nevertheless heterogeneous and of moderate-low quality. Despite the fact that the general results on effectiveness proved similar for HDR-BT and LDR-BT, doubts surrounding safety make it impossible to establish general recommendations for use at the present time and its applications should be restricted to selected patient.

1. INTRODUCCIÓN

La lengua está compuesta de tejidos de distinta naturaleza: epitelio que tapiza la superficie, epitelio que forma glándulas salivares y receptores del gusto, músculos y nervios. Cada uno de estos tejidos puede sufrir transformación maligna y dar lugar a un cáncer de lengua. El cáncer de lengua es un subgrupo dentro de los tumores de cabeza y cuello.

La lengua puede diferenciarse en dos partes la parte anterior situada en la cavidad oral y que incluye las dos terceras partes anteriores de la lengua (lengua móvil), y la parte posterior situada en la orofaringe y que incluye el tercio posterior (base de la lengua). La unión entre las dos partes es en la inserción del pilar faucial anterior y la línea de las papilas circunvaladas (Ilustración 1) (1).

Figura 1: Anatomía de la lengua



La clasificación internacional de enfermedades CIE-10 incluye los tumores de la lengua en el apartado tumores malignos del labio, de la cavidad bucal y de la faringe (C00-C14) y concretamente en el subapartado C01 y C02:

- C01. Neoplasias malignas de la base de la lengua
- C02. Neoplasias malignas de otras partes y sin especificar de la lengua

1.1. Histopatología de los tumores de lengua

Los cánceres de la porción móvil de la lengua están situados por delante de la V lingual y afectan a los dos tercios anteriores del órgano que abarcan los bordes laterales, la cara dorsal y la cara ventral. Las neoplasias de la base de la lengua ocupan el tercio posterior de la lengua, por detrás de la V lingual (2, 3). En algunos casos, la invasión tumoral masiva de la porción móvil de la lengua o de su totalidad no permite establecer con seguridad el lugar de origen del tumor (2, 3).

La gran mayoría (> 90%) de los tumores malignos de la lengua son carcinomas epidermoides, el resto son carcinomas verrucosos y rara vez adenocarcinomas que se originan en glándulas salivares menores, y que se diseminan a través de los ganglios linfáticos profundos (3, 4).

La neoplasia lingual de células escamosas es el carcinoma intrabucal de localización única más común, casi el 60% de las lesiones se producen en los dos tercios anteriores de la lengua y el resto procede de la base (3). Hoy día se sabe, además, que el carcinoma del dorso de la lengua es una lesión rara, y por tanto la mayor parte de los carcinomas de la lengua ocurren en los bordes de los dos tercios anteriores y en la superficie ventral (3). Concretamente el 85% de los tumores de la lengua surgen en el borde lateral, del 10 a 15% en la superficie ventral y 5% o menos en la superficie dorsal (1).

No siempre es posible separar con claridad el origen de un tumor, en general, los tumores bien diferenciados son más comunes en la superficie anterior de la lengua que en la superficie ventral (3).

1.2. Epidemiología

1.2.1. Incidencia

El conjunto de los tumores de la cavidad oral son el sexto tumor más común dentro de los incluidos en tumores de cabeza-cuello (4, 5). En España, la incidencia estandarizada por edad estimada en el 2012 fue de 33 casos por 100 000 habitantes año, lo que supone una incidencia similar a la media europea (3, 6, 7).

Generalmente afecta a personas de mediana edad o ancianos que han sido fumadores y/o bebedores, la incidencia es mayor en hombres que en mujeres, aunque en jóvenes y en grupos no considerados de riesgo parece ser más frecuente en mujeres (4).

En EE.UU. la incidencia pasó de un 0,4 entre los años 1975-1999 a un 2,0 entre los años 1999-2006, lo que indica un incremento de la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, el cambio porcentual anual de mortalidad era negativo en los períodos 1975-1989 (-1,6), 1989-1999 (-2,3) y 1999-2006 (-0,4) lo

que suponía una reducción de la mortalidad que para el período 2002-2006 presentaba una tasa de mortalidad del 0,6 por 100 000 habitantes/año (3). En Europa la incidencia del cáncer de lengua, entre los hombres, fluctúa entre un 0,8 en Polonia y un 8 en el Bajo Rin Francés, tasas por 100 000 hombres.

En la tabla siguiente (Tabla 1) podemos ver la incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en España en 2012 por sexos en los tumores de la cavidad oral y labio, donde están incluidos los de lengua, son datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (8).

Tabla 1. Estimación sobre incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en tumores de la cavidad oral y labio.

<i>Cáncer cavidad oral y labio</i>	<i>Incidencia</i>			<i>Mortalidad</i>			<i>Prevalencia a 5 años</i>		
	Nº	%	ASR(W)	Nº	%	ASR(W)	Nº	%	ASR(W)
Ambos sexos	4098	1,9	4,7	1117	1,1	1,2	11811	2,0	29,8
Hombres	2879	2,2	7,4	766	1,2	1,9	8450	2,6	43,5
Mujeres	1219	1,4	2,3	351	0,9	0,6	3361	1,3	16,6

Nº: número, ASR (W): tasa ajustada por población mundial

Incidencia y mortalidad para todas las edades, prevalencia a 5 años solo en población adulta.

Las proporciones por 100 000.

Fuente: SEOM (8)

La supervivencia está en relación con el estadio tumoral, y se encuentra entre el 70 y 60% para los estadios I y II, pero bajando hasta el 40 y 30% para los estadios III y IV. La supervivencia media, está aproximadamente sobre el 55% a los 5 años. Es un tumor agresivo, de ahí la trascendencia del diagnóstico precoz (4).

1.2.2. Factores de riesgo

La causa exacta del cáncer de lengua es desconocida, pero se sabe que aparece como resultado de múltiples eventos inducidos por los efectos de varios carcinógenos originados por los hábitos y estilos de vida u otros factores. Los principales factores de riesgo son el consumo de tabaco y alcohol, la dieta malsana con déficit alimentarios, y factores menos relevantes pero también significativos como las infecciones crónicas, candidiasis y algunos tipos de virus (2, 3).

Factores de riesgo:

- **Tabaco:** es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de cáncer oral, 8 de cada 10 pacientes con cáncer oral son fumadores (3, 5, 9). La OMS establece que fumar incrementa el riesgo de cáncer oral en 6 veces (3). En el cáncer de lengua existe una relación clara entre la cantidad consumida de tabaco y el riesgo de padecer cáncer, así, el riesgo relativo

es de 1,52 en fumadores de una cajetilla/día, que pasa a 2,43 con dos cajetillas. (3, 9).

- Alcohol: el consumo de alcohol se relaciona con un incremento de riesgo de padecer cáncer oral, es el segundo agente después del tabaco (9). Existe una relación directa entre la dosis de alcohol consumida y el riesgo de cáncer oral, cáncer de faringe se incrementa en 1 en consumidores de menos de 25 g del alcohol/día y en 125 cuando el consumo es mayor de 100g/día (3, 9).
- Nutrición: las deficiencias nutricionales más importantes asociada al cáncer oral son la disfagia ferropénica y el déficit de vitamina A (3). A su vez, dietas pobres en vitaminas C, E, flavonoides y beta-carotenos también aumentan el riesgo (9), el consumo diario de frutas y verduras disminuye a la mitad el riesgo de padecer este tipo de tumores (5).
- Infecciones víricas: la evidencia epidemiológica sugiere una asociación entre los tumores orales y determinados virus que se pueden aislar en los pacientes (herpes 42%, papiloma humano 30-100% y el virus de la inmunodeficiencia humana 5%), y aunque existen resultados interesantes, todavía no se ha encontrado una relación causal entre el cáncer oral y virus (9).
- Susceptibilidad genética: existe evidencia de la susceptibilidad genética; alteraciones en la capacidad de metabolizar carcinógenos hace que ciertos individuos requieran menor dosis de ellos que otros para desarrollar una neoplasia.

Ayudando a los anteriores factores de riesgo existen otros componentes que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer de lengua, como: ser hombre, mala higiene oral, mayores de 40 años, presentar irritación o úlceras en membranas mucosas de la boca por fumar o beber y tener antecedentes familiares.

1.3. Diagnóstico y estadiaje

1.3.1. Diagnóstico

El cáncer de lengua, puede ser detectado por distintos especialistas como el dentista o el médico de cabecera durante una revisión de rutina. Clínicamente el carcinoma de lengua se presenta como una úlcera, una masa exofítica o una infiltración profunda con distintos grados de inflamación. A menudo, estas lesiones son indoloras lo que explica el retraso en el tratamiento, sobre todo las del tercio posterior (3).

Las lesiones sintomáticas son más fáciles de detectar, debido a que el paciente presenta molestias como dolor lingual, bulto en la lengua, dolor de oídos, sangrado, masa en el cuello, cambios en la voz o disfagia (3).

La SEOM publicó en el 2013 una guía para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello donde se indican los pasos a seguir para realizar un diagnóstico (7):

- Historia clínica completa y un examen físico,
- Examen completo de cabeza y cuello (endoscopia)
- Evaluación de la funcionalidad, deglución, fonación, ...
- Diagnóstico por imagen, de forma general, mediante la tomografía computarizada (TC) que se ha convertido en el método estándar frente a otras técnicas
- Diagnóstico histológico (biopsia tumor primario, laringoscopia...)
- Evaluaciones especiales (psicológica, social...)

1.3.2. Estadíaaje

El estadíaaje del tumor proporciona una guía para definir la extensión, el pronóstico y la gestión. Hay distintos sistemas de clasificación, pero el más utilizado es el TNM de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)/ UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) (7).

La etapa general del tumor (estadio I a IV) se determina por la combinación de la T; N y los grados M. En la tabla 2 podemos ver la clasificación de los tumores de la cavidad oral (7, 10).

Tabla 2. Categorías T para el cáncer de cavidad oral

Estadio	Cavidad oral
T1	Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor > 2 cm y ≤ 4 cm
T3	Tumor ≥ 4 cm
T4a	El tumor invade estructuras adyacentes a través del hueso cortical, músculo profundo de la lengua, seno maxilar o la piel de la cara
T4b	El tumor invade espacio masticatorio, placas pterigoides, base del cráneo o a arteria carótida interna

Con respecto a los ganglios linfáticos regionales (N) o las metástasis a distancia (M), son las mismas para todas las ubicaciones. Clasificación N (7, 10):

- NX: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0: no hay metástasis en ganglios
- N1: metástasis en un solo ganglio, de 3 cm o menos

- N2: a) un solo ganglio unilateral > 3 y < de 6 cm. b) múltiples ganglios ipsilateral ≤ 6 cm. c) contralateral bilateral ≤ 6 cm
- N3: metástasis en un ganglio mayor de 6 cm

Clasificación M (7, 10):

- MX: metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
- M0: no existen metástasis
- M1: existen metástasis

Según las categorías anteriores los grupos de estadificación por la AJCC para los tumores de cabeza y cuello, en general, podemos verla en la tabla siguiente (Tabla 3) (7, 10).

Tabla 3. Agrupación por estadios del AJCC

Estadio	Etapa T	Etapa N	Etapa M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Ningún N	M0
	Ningún T	N3	M0
IVC	Ningún T	Ningún N	M1

Tis: tumor primario no puede ser evaluado
Fuente: (7, 10)

1.3.3. Factores pronóstico

Los tumores de lengua móvil tienen una alta propensión a la recidiva locorregional, a pesar de los tratamientos radicales y generalmente ocurre en los dos primeros años (6). El estadio de los ganglios linfáticos cervicales es el factor pronóstico más importante para el carcinoma oral de células escamosas, ya que el desarrollo de metástasis cervicales reduce la supervivencia a los 5 años en un 50% (3). Las metástasis cervicales son frecuentes y se han descrito en el 57% de los tumores de la lengua.

Tras el tratamiento las metástasis tardías en ganglios linfáticos cervicales son el principal problema en el manejo de los tumores tempranos de lengua (estadio I y II) debido a la elevada incidencia de metástasis ocultas, el pronóstico en este grupo es pobre (3).

El carcinoma de lengua permanece confinado en cabeza y cuello hasta los estadios tardíos, las necropsias han demostrado que aunque la lesión primaria se cure en aproximadamente la mitad de los casos, las metástasis ganglionares regionales estaban presentes en el 71% y las metástasis ganglionares a distancia en un 35,4-58,5% de las necropsias (3).

1.4. Aspectos generales del tratamiento

En todos los casos de tumores de lengua debe hacerse una evaluación multidisciplinar para decidir la mejor opción de tratamiento de cada paciente, esta va a depender de muchos factores, entre ellos, la localización anatómica del tumor, el resultado funcional, los deseos del paciente, la posibilidad de hacer un seguimiento adecuado y el estado general del paciente.

En general, el tratamiento de elección del cáncer de lengua es la cirugía, que según el estadio de la lesión será más o menos conservadora. La radioterapia se reserva, tras la cirugía, para los casos más evolucionados y hoy día la quimioterapia convencional tiene un papel limitado en el manejo primario del carcinoma de lengua (3, 4).

1.4.1. Cirugía

De forma general, la cirugía es el tratamiento primario de los tumores precoces (estadios T1 y T2) de los dos tercios anteriores de la lengua, suelen tratarse con monoterapias. En lesiones de mayor tamaño, de localización más posterior o con histopatología más agresiva, suele combinarse con radioterapia (3).

El objetivo de la cirugía es conseguir la escisión del carcinoma con un margen de tejido normal (2 cm), sin embargo esto en la lengua puede resultar difícil, ya sea porque el tumor puede estar infiltrado profundamente o porque presenta márgenes mal definidos (3).

La diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos es predecible, basándose en la localización anatómica del tumor primario, así en el caso de los tumores de lengua móvil, el riesgo de metástasis regional está asociado significativamente con la profundidad de la invasión tumoral. En general la cirugía presenta un pobre resultado cuando existe diseminación regional (3).

Debido a que la escisión quirúrgica presenta algunas dificultades y dada la elevada incidencia de metástasis regionales, generalmente se aconseja un tratamiento de radioterapia postoperatorio en pacientes con márgenes quirúrgicos involucrados, cuando presentan dos o más metástasis ganglionares y en aquellos con evidencia de diseminación extraganglionar (3).

1.4.2. Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento local que hace posible la destrucción de las células cancerosas mediante la aplicación de radiaciones ionizantes a una zona cuyo tamaño y volumen están determinados por adelantado. La radioterapia se puede aplicar mediante un rayo externo (tele-terapia), mediante un implante radiactivo (braquiterapia), o mediante una combinación de ambos (3).

La radioterapia se puede administrar como monoterapia o como complemento a la cirugía. En tumores pequeños de la lengua es tan eficaz como la cirugía y puede escogerse como tratamiento primario. Sin embargo, de forma general, se usa como complemento a la cirugía y suele administrarse posteriormente a ella. De forma habitual la administración de la radioterapia es debida a una histología desfavorable del tumor (3).

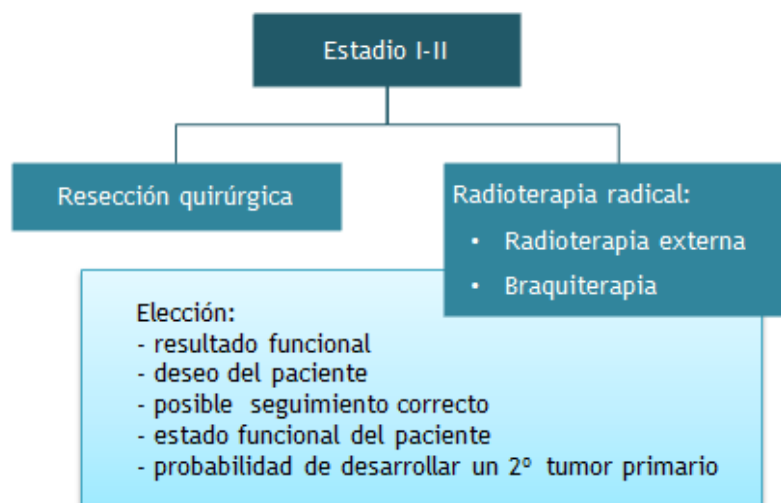
1.4.3. Quimioterapia

Solo en ciertas ocasiones se considera el tratamiento con quimioterapia en el cáncer de lengua, se incluye como un coadyuvante cuando la enfermedad está avanzada, en tumores primarios el papel de la quimioterapia es muy limitado. También se usa combinado con radioterapia para reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante o de inducción) (3).

1.4.4. Recomendaciones de tratamiento de distintos organismos o sociedades

La SEOM publicó en el año 2013 una guía clínica para el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, en ella presentaba varios algoritmos de tratamiento, a continuación podemos ver el algoritmo que incluye la braquiterapia dentro del tratamiento (7).

Figura 2: Algoritmo de tratamiento para el estadio I-II



En la tabla 4 se resumen las recomendaciones de las principales guías y grupos de consenso en cuanto al tratamiento con braquiterapia en tumores de lengua, en muchas de estas guías, las recomendaciones aparecen dentro del tratamiento de la cavidad oral sin especificar la localización concreta.

Tabla 4. Principales recomendaciones de guías y documentos de consenso respecto al tratamiento de tumores de cabeza y cuello.

<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2006) (10)</i>		
Localización	Estadio	Principales recomendaciones
Cavidad oral (lengua, suelo de la boca, mucosa bucal,...)	Estadio I-II	Los pacientes con tumores pequeños y accesibles de la cavidad oral y la orofaringe pueden ser tratados con braquiterapia intersticial a una dosis de 65-70 Gy, preferiblemente con braquiterapia de baja tasa o tasa pulsada con una tasa de dosis menor de 0,55 Gy/hora (grado recomendación: D). La braquiterapia intersticial en pacientes con tumores de cabeza-cuello, debe ser realizada por equipos con experiencia en centros con instalaciones de protección radiológica adecuadas (grado recomendación: consenso)
	Avanzados (III-IV)	Los pacientes con tumores resecables candidatos a cirugía deberán de ser tratados mediante resección quirúrgica con reconstrucción (Grado D). Los pacientes con ganglios positivos deberán de ser tratados con disección radical de cuello (D). Se deberá de considerar QT cisplatino y RTE concomitante si el tumor no se puede resear quirúrgicamente, la condición del paciente contraindica la cirugía o el paciente la rechaza (A). En pacientes no candidatos a QT se deberá de considerar la administración concomitante de cetuximab y RTE (A).
<i>The Management of Head and Neck Cancer in Ontario. A Quality Initiative of the Program in Evidence Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) (2009) (11)</i>		
Localización	Estadio	Principales recomendaciones
Cavidad oral	Estadio I y II	Cuando existe experiencia con braquiterapia, puede utilizarse sola (60 a 70 Gy) para lesiones T1 o como una sobre impresión (20 a 40 Gy) para los tumores T2 de la cavidad oral (lengua móvil, suelo de la boca, mucosa bucal).
	T3, T4a, N0 Cualquier T, N1-N3	Resección quirúrgica con: disección ipsilateral o bilateral (N0, N1, N2a-b, N3); disección bilateral (N2c), con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT.
<i>Recomendaciones del grupo de trabajo de cabeza y cuello del Grupo Europeo de Curiterapia y la Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y Oncológica (GEC ESTRO) (2009) (12)</i>		
Localización	Estadio	Principales recomendaciones
Lengua móvil	T1-2 N0	Se recomienda la braquiterapia (LDR/PDR) en dosis de 65-75 Gy cuando se administra sola o en dosis de 25-30 Gy después de radioterapia externa de 40-45 Gy, en el tratamiento de pacientes T1-2N0, y tumores menores de 4 cm. Después de cirugía, radioterapia externa o dosis de braquiterapia será de 50-60 Gy y 10-24 Gy respectivamente. El uso de la braquiterapia de alta tasa está pendiente de

		validar en estudios prospectivos. De ser la única técnica disponible se deberá de aplicar en fracciones inferiores a 3-4 Gy.
<i>Federación de Sociedades Españolas de Oncología (Basada en la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guideline) (2010) (13)</i>		
Localización	Estadio	Principal/es recomendación/es
Cavidad oral y labio	Estadio I-II	Se puede considerar la braquiterapia en casos seleccionados dependiendo de la extensión y localización del tumor.
	Estadio III	Cirugía, debiéndose valorarse la cirugía selectiva cervical si existen factores de mal pronóstico (QT concomitante). En su ausencia, RT. Tratamiento conservador con QT.
	Estadio IV (resecables)	Cirugía del primario con márgenes libres junto con disección ganglionar ipsilateral±contralateral (posteriormente radioquimioterapia adyuvante); tratamiento conservador con quimioradioterapia para evitar la cirugía mutilante o por deseo del paciente; QT de inducción con TPF + quimioradioterapia.
	Estadio IV (no resecables)	Pacientes con buen pronóstico: QT de inducción seguida de RT definitiva o QT definitiva. Valorar linfadenectomía cervical diferida; pacientes con peor pronóstico: RT±QT concomitante.

LDR: baja tasa; PDR: tasa pulsada.

Fuente: elaboración propia con datos de distintos estudios (10-13)

1.5. Descripción de la técnica de braquiterapia

La palabra braquiterapia procede del griego *brachys* que significa “cercano o próximo”. El término describe un tipo de terapia de radiación, que consiste en la colocación de una fuente radiactiva directamente dentro o en la proximidad del tumor. Las fuentes radiactivas son sólidas y se presentan en forma de hilos, semillas o esferas, van siempre rodeadas de una funda metálica que evita la contaminación en los tejidos que se coloca la fuente. La braquiterapia presenta una ventaja frente a la radioterapia externa, ya que permite una dosis más alta de radiación en un periodo de tiempo más corto y a un volumen bien delimitado alrededor del tumor, además permite una exposición reducida de las estructuras o tejidos circundantes (5).

La braquiterapia puede dividirse en distintos tipos en función de las fuentes de radiación, la intensidad de la dosis o la duración de la liberación de la dosis (Tabla 5) (14, 15).

Tabla 5. Clasificación de la Braquiterapia

<i>Clasificación de la braquiterapia según distintas perspectivas</i>		
Según la colocación de las fuentes de radiación	<i>BT Intersticial</i> : los implantes radioactivos se colocan directamente en el tejido diana de la zona afectada.	
	<i>BT de contacto</i> : la fuente de radiación se coloca en un espacio junto al tejido diana. Este espacio puede ser:	BT Intracavitaria: una cavidad corporal
		BT Endoluminal: un cuerpo lumen
		BT de Contacto superficial: en el exterior
Según la tasa o 'intensidad' de la dosis de radiación liberada al tumor*	<i>BT Baja tasa</i> (LDR-BT): 0,4-2 Gy.hr-1.	
	<i>BT Media tasa</i> (MDR-BT): 2-12 Gy.hr-1.	
	<i>BT de alta tasa</i> (HDR-BT): > 12 Gy.hr-1.	
	<i>BT de tasa pulsada</i> (PDR-BT): pulsos cortos de radiación, en general una vez por hora, para simular la tasa general y la eficacia del tratamiento de LDR-BT.	
Según la duración de la liberación de la dosis	<i>BT Temporal</i> : se refiere al uso de implantes que se colocan durante un tiempo determinado, después de que se haya terminado el tratamiento estas fuentes se retiran. La BT temporal se puede administrar a baja o alta tasa de dosis (LDR-BT o HDR-BT).	
	<i>BT Permanente</i> : implica la colocación de implantes permanentes, también conocidos como semillas radiactivas de baja tasa o pellets, donde se quedan permanentemente hasta su decadencia gradual.	
Según la fuente empleada	<i>Iridio 192</i> (Ir^{192}): la energía media de emisión de radiación gamma es de 0,38 Mev y el periodo de semidesintegración es de 74,02 días. - LDR-BT: diámetro total entre 0,3-0,6 mm, funda de platino de 0,1 mm. Los hilos tienen una longitud de 14-50 cm. - HDR-BT: diámetro total entre 1,0-0,9 mm, funda de acero inoxidable de 0,1 mm. Longitud de la fuente 10-3,5 mm.	
	<i>Yodo 125</i> (I^{125}): emite radiación gamma con una energía de 35,5 kev y una vida media de 60,1 días. Se administra en semillas de entre 4,5-0,8 mm.	
	<i>Cesio 137</i> (Cs^{137}): emite radiación gamma con una energía media de 0,662 Mev y radiación beta. Presenta una vida media de 30,18 años.	
	<i>Cobalto-60</i> (Co^{60}): fuentes de radiación están disponibles en forma de gránulos con una actividad típica de 18,5 GBq (0,5 Ci) por gránulo.	

BT: braquiterapia; LDR-BT: braquiterapia baja tasa. HDR-BT: braquiterapia de alta tasa

*La tasa o 'intensidad' de la dosis de radiación liberada al tumor, se refiere al nivel o la 'intensidad' con que la radiación es liberada al medio circundante, y se expresa en Grays por hora (Gy/h).

Fuente: elaboración propia

1.5.1. Características de la braquiterapia de alta tasa

Se denomina braquiterapia de alta tasa (HDR-BT, *High Dose Rate-Brachytherapy*) porque la fuente radiactiva empleada es capaz de administrar una elevada dosis de radiación en un intervalo de tiempo corto (>12 Gy/hora). La HDR-BT usa

fuentes de Iridio-192 (Ir^{192}) que se mueve por los aplicadores colocados en el paciente. Presentan un tamaño de fuente de poco volumen (1 x 3,5 mm), por lo que se puede introducir por tubos muy finos automáticamente, pudiendo ser controlado desde un ordenador y desde otra habitación.

Los implantes siempre son temporales porque la fuente de radiación vuelve a la unidad de tratamiento una vez finalizado el mismo (14). Cada sesión de tratamiento dura muy pocos minutos, generalmente menos de 10 minutos, y esto permite mantener la actividad diaria del paciente. Por otra parte, el personal sanitario no se irradia durante la introducción de los isótopos radioactivos.

Los equipos comúnmente comercializados son el MicroSelectron HDR (Nucletron), el Varisource (Varian) y el Bebig Co-60, ambos se emplean para tratamientos intracavitarios, intraluminales e intraoperatorios, sin embargo mientras el primero también realiza tratamiento intersticiales, el segundo los hace vasculares.

La HDR-BT presenta algunas ventajas de tipo práctico con respecto a otras técnicas de braquiterapia, así:

- Debido a que el tratamiento se realiza con una fuente única y está unida a la unidad por un cable, la fuente retorna a la unidad al finalizar el tratamiento, lo que hace que el paciente no lleve ninguna fuente de radiación y por tanto no puede irradiar a otras personas, evitando así los controles y las precauciones que son necesarios con los implantes permanentes.
- Como el tratamiento se realiza en una habitación plomada y con el paciente aislado, el personal sanitario no se ve expuesto a la radiación.
- El tratamiento es ambulatorio, por lo cual se reducen los costes por hospitalización, y el paciente puede volver a su rutina una vez finalizado.
- Las sesiones duran pocos minutos, y el número de sesiones son reducidas
- No siempre es necesario anestesia, existen muchos tipos de aplicación donde no se utiliza.

El Informe del Comité de Radioterapia de la *American Association of Physicists in Medicine* (16), establece en un documento las principales ventajas e inconvenientes que existen sobre al HDR-BT frente a la braquiterapia de baja tasa (LDR-BT, *Low Dose Rate-Brachytherapy*), estas podemos verlas en la tabla siguiente (Tabla 6) (5).

Tabla 6. Principales ventajas e inconvenientes de la HDR-BT frente a la LDR-BT

<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
- Mayor facilidad de conseguir una distribución de dosis optimizada - Tratamiento ambulatorio en la mayoría de los casos - Evita la inmovilización prolongada del paciente y el aislamiento entre sesiones - Menor dolor al utilizar aplicadores de pequeño tamaño - No requiere habitaciones protegidas - Evita la anestesia general - Ofrece mayor radioprotección del personal y los familiares al utilizar un equipo de carga diferida	- Sistemas complicados y difíciles de operar. Para un radiofísico experimentado se estiman entre 1-3 semanas de entrenamiento. El dosimetrista deberá de tener al menos 2 años de experiencia en tratamiento de braquiterapia. El cálculo de la distribución de dosis se reconoce difícil incluso con experiencia. - Problemas de seguridad. Dado que las dosis son altas el procedimiento debe realizarse rápidamente para prevenir el movimiento del paciente. - Dedicación importante del radiofísico. Se estima que el procedimiento entero (planeación, colocación, supervisión) puede durar 1 hora o más y cada paciente puede recibir hasta 10 tratamientos separados durante una o varias sesiones. - Mayor toxicidad que los tratamientos LDR y mayor riesgo de complicaciones - Para mantener las dosis por debajo de los niveles que pueden comprometer a los tejidos sanos se requiere una información anatómica y geométrica exacta. - Elevada exposición a radiación en caso de fallos en el sistema retráctil.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Evaluación de la seguridad y efectividad de la braquiterapia de alta tasa en el tratamiento de tumores de lengua móvil, respecto a otros tratamientos.

2.2 Objetivos específicos

- Valorar la seguridad mediante el estudio de la toxicidad, complicaciones o efectos secundarios
- Valorar la efectividad en base a los resultados de supervivencia, control local-locorregional y metástasis.
- Valorar las repercusiones en la calidad de vida de los pacientes
- Valorar el impacto económico

3. MÉTODOS

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para intentar dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática de la literatura científica, se ha llevado a cabo una búsqueda de los estudios publicados hasta julio de 2014 y se ha realizado una actualización en octubre del 2014, en las siguientes bases de datos biomédicas:

- Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas: HTA (*Health Technology Assessment*), INAHTA, DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), NEED (*NHS Economic Evaluation Database*) y Cochrane
- Bases de datos generales: como Medline, Embase y en ISI Web of Science
- Proyectos de investigación en marcha: Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (*ClinicalTrials.gov*) y Base de datos Cochrane.

La estrategia de búsqueda combinaba palabras claves que hacen referencia a los tumores de lengua, como “*tongue*” OR “*lingua*”, y términos que hacen referencia a la técnica, tales como: “*high dose*” OR “*HRD*” OR “*iridium-192*” OR “*192 IR*”. En el Anexo A figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos y los resultados obtenidos.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

Los artículos potencialmente relevantes fueron seleccionados a través de la lectura de los resúmenes disponibles electrónicamente. En caso de no existir información suficiente para evaluar la relevancia, se examinaron los artículos completos.

3.2 Selección de los estudios

La selección se realizó en base a unos criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos y los artículos seleccionados fueron leídos a texto completo para valorar su inclusión definitiva en la revisión sistemática. Los criterios de inclusión/exclusión se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Criterios de selección de los estudios

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Idioma	<i>Incluidos:</i> estudios en castellano, francés, inglés, italiano y portugués
Tipo de estudio	<i>Incluidos:</i> revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos <i>Excluidos:</i> revisiones narrativas
Tipo de publicación	<i>Incluidos:</i> estudios publicados en revistas con revisión por pares <i>Excluidos:</i> cartas al director, editoriales, comentarios y actas de congresos
Población	<i>Incluidos:</i> estudios que evalúan tumores de lengua móvil <i>Excluidos:</i> estudios en otras localizaciones
Tipo de intervención	<i>Incluidos:</i> estudios que evalúan las diferentes técnicas de braquiterapia de alta tasa <i>Excluidos:</i> estudios sobre LDR-BT, MDR-BT o PDR-BT, así como estudios que analizan conjuntamente diferentes técnicas de braquiterapia y no proporcionan análisis por subgrupos
Tamaño muestral	<i>Incluidos:</i> cualquier tamaño muestral <i>Excluidos:</i> series de un único caso
Tiempo seguimiento	<i>Excluidos:</i> estudios con un tiempo de seguimiento menor de 1 año
Medición de resultados	<i>Incluidos:</i> estudios que evalúan el control del tumor (local, regional, a distancia), la supervivencia, las complicaciones, la calidad de vida o los costes

3.3 Evaluación de la calidad de la evidencia y síntesis de la información

La calidad del nivel de evidencia de los estudios incluidos se valoró según la clasificación de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 50) (17) que se detalla en el Anexo B.

Los datos de los estudios incluidos fueron recogidos en tablas de evidencia (Anexo C) que fueron diseñadas para abarcar los aspectos más relevantes relacionados con las características generales de los estudios. Los estudios fueron resumidos y sintetizados de forma cualitativa.

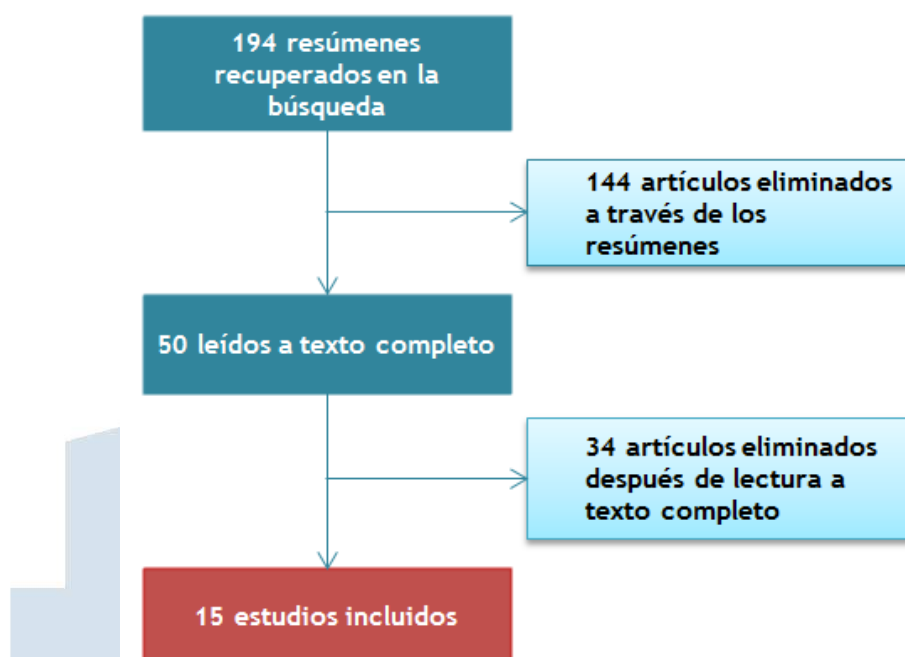
4. RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda

Después de eliminar duplicados, la búsqueda primaria en las bases de datos proporcionó un total de 190 referencias bibliográficas. Tras la lectura de los resúmenes se seleccionó una revisión sistemática publicada por Yamazaki *et al* en el 2013 titulada “*High dose rate brachytherapy for oral cancer*” donde existe un apartado exclusivo para el tratamiento del cáncer de lengua (18) y 15 estudios originales que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión (19-33).

En el Anexo D figuran los motivos de exclusión de los estudios descartados.

Figura 3: Resultados de la búsqueda bibliográfica



4.2 Resultados de los estudios

✓ Características de los estudios y pacientes

Se han recuperado quince publicaciones (19-33) que presentan resultados de la HDR-BT en tumores localizados en la lengua móvil, trece (19, 21-29, 31-33) están incluidos en la revisión de Yamazaki *et al* 2013 (18) y dos son posteriores publicados en el 2014 (20, 30). De las publicaciones incluidas, nueve (19, 20, 22, 23, 27, 28, 31-33) están realizadas en población japonesa y seis de estas (19, 20, 22, 23, 32, 33) hacen referencia a una misma institución (Hospital Universitario de Osaka) y a una misma cohorte de pacientes que se solapa en algunos años en los estudios. El resto de publicaciones están realizadas en Canadá (24), en China (25, 26), India (29) República Checa (30) y España (21).

De las siete publicaciones realizadas en Osaka, una es un ensayo clínico de fase III, Inoue *et al* 2001 (22), tres son estudios de casos-controles (23, 32, 33) que evalúan HDR-BT frente a LDR-BT, y los otros son series de casos (19, 20); todos excepto el ensayo clínico son evaluaciones retrospectivas. El resto de las publicaciones incluidas son también retrospectivas, y se clasifican en un estudio de casos-control (Umeda *et al* 2005 (31)), y ocho series de casos (21, 24-30).

Del total de publicaciones incluidas, nueve (19, 20, 22, 24-26, 30-32) administran la HDR-BT como único tratamiento, de estos nueve estudios tres (22, 31, 32) presentaban grupo control frente a LDR-BT, uno de ellos también frente a cirugía (31). Otros cuatro estudios (21, 23, 29, 33) administraban la HDR-BT conjuntamente con radioterapia externa (RTE), dentro de estos cuatro, dos (23, 33) presentan grupo control frente a LDR-BT y por último dos estudios (27, 28) administran conjuntamente HDR-BT con RTE y quimioterapia (QT), ninguno de ellos presenta grupo de comparación.

El total de pacientes recogidos en los quince estudios es de 1616, de ellos 474 reciben HDR-BT, de los cuales 262 es como tratamiento único, 177 reciben HDR-BT más RTE (radioterapia externa) y 32 además reciben QT. Como comentamos anteriormente, solo 5 publicaciones presentaban grupo de comparación, estas incluyen un total de 203 pacientes tratados con HDR-BT (HDR-BT 109 y RTE+HDR-BT 94), 1074 pacientes tratados con LDR-BT (LDR-BT 445 y RTE+LDR-BT 629) y 71 con cirugía.

Las publicaciones incluyen pacientes en estadios tempranos (T1T2T3N0) y solo el estudio de Nishioka *et al* 2006 (27) incluía pacientes en estadio T4 (3 pacientes) y 4 estudios (21, 23, 27, 29), de los 16, incluían pacientes con ganglios positivos, 41 pacientes en el grupo de RTE+HDR-BT y 11 en el de RTE+LDR-BT.

Las características generales de los estudios incluidos podemos verlas en la tabla 8.

Tabla 8. Características generales de los pacientes de los estudios

Autor, año, ref	Técnica	N	T1	T2	T3	T4	N+	Edad M	Hombres	Mujeres	T° seg M
Lau 1996 (24)	HDR-BT	27	10	15	2			58	18	9	36
Leung 1997 (26)	HDR-BT	8	5	3				60	4	4	26
Inoue 2001 (22)	HDR-BT	25	14	11				58	19	6	71
	LDR-BT	26	14	12				53	18	8	81
Leung 2002 (25)	HDR-BT	19	10	9				60	10	9	42
Yamazaki 2003 (32)	HDR-BT	58	22	36				57	49	9	37,2
	LDR-BT	341	171	170				55	224	117	156
Umeda 2005 (31)	HDR-BT	26	8	18				59,7	19	7	61
	LDR-BT	78	42	36				59,1	42	36	98
	Cirugía	71	42	29				62	39	32	57
Akiyama 2012 (19)	HDR-BT	34	16	18				54	26	8	52
		17	7	10				56	12	5	44
Akiyama 2014 (20)	HDR-BT	18	3	11	4			61	10	8	49
Petera 2014 (30)	HDR-BT	30	22	7	1			60	15	15	40
Kakimoto 2003 (23)	RTE + HDR-BT	14			14		5	55	12	2	21
	RTE + LDR-BT	61			61		11	58	40	21	49
Yamazaki 2007 (33)	RTE + HDR-BT	80	24	47	9			56	63	17	48
	RTE + LDR-BT	568	188	305	75			55,5	358	210	156
Patra 2009 (29)	RTE + HDR-BT	33/20 cavidad oral	7	19	7		18	65	22	11	18-40
Guinot 2010 (21)	RTE + HDR-BT	50/17 solo HDR-BT	17	25	8		16	58	33	17	>6
Ohga 2003 (28)	RTE + HDR-BT + QT	28	8	15	5						
Nishioka 2006 (27)	RTE + HDR-BT + QT	4			1	3	2		1	3	

HDR-BT: braquiterapia alta tasa; N: número; M: media; T°: tiempo; seg: seguimiento; Frac: fracción; LDR-BT: braquiterapia baja tasa, RTE: radioterapia externa, QT: quimioterapia

Los estudios presentan similares características a nivel de edad media con un rango entre los 53-62 años y una media global de 58,4 años, y en cuanto al sexo, la mayoría de estudios incluyen mayor número de hombres que de mujeres; solamente dos estudios (Leung *et al* 1997 (26) y Petera *et al* 2014 (30)) incluyen el mismo número de hombres que de mujeres y solo Nishioka *et al* 2006 (27) evalúan mas mujeres que hombres (3:1, del total de 4 pacientes).

Sin embargo; cuando comparamos estadio, los pacientes tratados con LDR-BT y los tratados con cirugía presentan con mayor frecuencia estadio T1 que T2, mientras que en los pacientes tratados con HDR-BT en combinación con otros tratamientos (RTE y/o QT), es mayor la proporción de pacientes con estadio T2 que T1. De los estudios que administraban braquiterapia sola ya fuera de alta o baja tasa, solo tres, Lau *et al* 1996 (24), Akiyama *et al* 2012 (19) y Petera *et al* 2014 (30) presentaban pacientes con estadio T3 (7 en total), lo que supone solo un 1% del total de pacientes tratados con braquiterapia, sin embargo pacientes tratados con RTE y HDR-BT presentaban mayor proporción de pacientes con estadio T3, aproximadamente un 20% tanto en el grupo de alta como de baja tasa. El estudio de Nishioka *et al* 2006 (27) mostraban pacientes con estadio T3 y T4 exclusivamente.

Con respecto a los ganglios, mientras en los pacientes tratados con braquiterapia de forma exclusiva, no había ningún paciente con ganglios positivos, en el grupo de pacientes tratados con braquiterapia y RTE se encontraron un total de 32 pacientes con ganglios positivos.

En la tabla siguiente podemos ver las características de los pacientes incluidos en los estudios con grupo control.

Tabla 9. Características de los pacientes de los estudios con grupo de comparación

	HDR BT	LDR BT	RTE +HDR BT	RTE + LDR BT	Cirugía
Nº pacientes	109	445	94	629	71
T1	44 (40,4%)	227 (51%)	24 (25,5%)	188 (29,9%)	42 (59,2%)
T2	65 (59,6%)	218 (49%)	47 (50%)	305 (48,5%)	29 (40,8%)
T3	0	0	23 (24,5%)	136 (21,6%)	0
T4	0	0	0	0	0
Edad media (años)	58,2	55,7	55,5	56,8	62
Hombres	87 (79,8%)	284 (63,8%)	75 (79,8%)	398 (63,3%)	39 (54,9%)
Mujeres	22 (20,2%)	161 (36,2%)	19 (20,2%)	231 (36,7%)	32 (45,1%)
Tiempo seguimiento medio (meses)	56,4	111,7	34,5	102,5	57

Fuente: estudios de (22, 23, 31-33)

Como podemos ver en la tabla 9, los estudios con grupo de comparación, presentan características similares a las encontradas en el análisis general, edad media entre 55,7-62 (media 57,6 años), mayor proporción de hombres que de mujeres. Con respecto al estadio, tanto los pacientes tratados con HDR-BT de

forma única o con RTE presentaban mayor número de pacientes en estadio T2 que T1, además pacientes con RTE también estadio T3, sin embargo pacientes tratados únicamente con LDR-BT o con cirugía presentaban mayor número de T1 que T2.

Si analizamos de forma separada el ensayo clínico (22), por ser el de mayor nivel de evidencia, nos encontramos que las características de los pacientes del grupo tratado con HDR-BT son similares a las de los incluidos en las series de casos o a los de los dos estudios de casos-controles. Si comparamos los pacientes de ambos grupos (HDR-BT vs LDR-BT), este no presenta diferencias estadísticamente significativas a nivel de edad, sexo o estadio, datos recogidos en la tabla 8. El estudio también recoge que no existen diferencias significativas entre los grupos a nivel de tamaño del tumor.

✓ *Características del tratamiento*

En las tablas siguientes podemos ver las pautas de tratamiento empleadas en cada uno de los estudios. Los estudios que aplican HDR-BT de forma aislada administraban una dosis media de 6 Gy con un rango de 8-10 fracciones, en la mayoría de estudios (19, 20, 22, 26, 31, 32). El estudio de Petera *et al* 2014 (30) administrada dosis de 3 Gy/fracción a pacientes que han recibido previamente cirugía y en el estudio de Guinot *et al* 2010 (21) da una dosis de 4 Gy/fracción, este mismo estudio aplicaba dosis de 3 Gy cuando la braquiterapia era complementaria a la RTE. Todos los estudios administraban dos fracciones diarias con intervalo de tiempo mínimo de 6 horas.

Tabla 10. Pautas de tratamiento de los estudios que solo administran HDR-BT

<i>Autor, año, ref</i>	<i>Técnica</i>	<i>Dosis Media</i>	<i>Fracción</i>
Lau 1996 (24)	HDR-BT	6,5	7
Leung 1997 (26)	HDR-BT	6	10
Inoue 2001 (22)	HDR-BT	6	10
Leung 2002 (25)	HDR-BT	5,5	10
Kakimoto 2003 (34)	HDR-BT	6	10
Yamazaki 2003 (32)	HDR-BT	6	8-9
Umeda 2005 (31)	HDR-BT	6	9
Guinot 2010 (21)	HDR-BT (17 pacientes)	4	11
Akiyama 2012 (19)	HDR-BT	6	9-10
Akiyama 2014 (20)	HDR-BT	6	9
Petera 2014 (30)	HDR-BT	3	18

Ref: referencia; HDR-BT: braquiterapia de alta tasa

Fuente: elaboración propia.

Los estudios que administraban la braquiterapia como complemento a la RTE, podemos dividirlos en dos bloques, los que emplean menos dosis de RTE (30-

37 Gy) y mayor tasa de dosis de braquiterapia (6 Gy) y los que administran mayor dosis de RTE (50-52 Gy) con menor dosis en HDR-BT 3-3,5 Gy.

Tabla 11. Pautas de tratamiento de los estudios que administran RTE + HDR-BT

<i>Autor, año, ref</i>	<i>Dosis RTE</i>	<i>Dosis/fracción HDR BT</i>
Kakimoto 2003 (23)	30 Gy	6 Gy x 10 fracciones
Yamazaki 2007 (33)	37 Gy	6 Gy x 6-10 fracciones
Patra 2009 (29)	50 Gy	3-3,5 Gy x 4-7 fracciones
	T1-2: 46-50 Gy	T1-2: 3-3,5 Gy (15-21 dosis total)
	T3: 54-66 Gy	T3: 3-3,5 Gy (14-18 dosis total)
Guinot 2010 (21)	50 Gy	3 Gy x 6 fracciones

Ref: referencia; RTE: radioterapia externa; HDR-BT: braquiterapia de alta tasa

Con respecto a la dosis y a las fracciones utilizadas en pacientes tratados con HDR-BT de las publicaciones con grupo de comparación son similares a las sin grupo control (dosis media 6 Gy/9,3 fracciones frente a dosis media 6 Gy/9 fracción respectivamente). El ensayo clínico (22) administra una dosis media de 60 Gy/10 fracciones en 6-9 días en el tratamiento con HDR-BT, dos veces al día, con un intervalo de tiempo mínimo de 6 horas.

La dosis administrada por la LDR-BT se situaba entre 61 y 70 Gy. El ensayo clínico (22) administraba en el grupo de LDR-BT una dosis media de 70 Gy.

En los dos estudios que evalúan HDR-BT en combinación con RTE y QT, tabla 12, los tratamientos son muy heterogéneos, tanto a nivel de RTE, HDR-BT y QT, sin poder realizar un análisis conjunto.

Tabla 12. Pautas de tratamiento de los estudios que administran RTE+HDR-BT+QT

<i>Autor, año, ref</i>	<i>Dosis RTE</i>	<i>Dosis/fracción HDR BT</i>	<i>Quimioterapia</i>
Ohga 2003 (28)	40-65 Gy	4-5 Gy x 2-4 fracciones	Bleomicina (16-20 mg)
Nishioka 2006 (27)	30 Gy	6 Gy x 7 fracciones	Cisplatino (100-120 mg)

Ref: referencia; RTE: radioterapia externa; HDR-BT: braquiterapia de alta tasa

Los estudios utilizan un blindaje mandibular en la mayoría de los pacientes para salvaguardar la mandíbula de la radiación. Todas las publicaciones utilizan implantes de un plano, de dos planos o de volumen. La fuente de radiación utilizada para la administración de HDR-BT es siempre Ir¹⁹², mientras que la fuente de radiación en el caso de la LDR-BT varía, y así Umeda *et al* 2005 (31) utiliza Ra²²⁶ o Cs¹³⁷, Inoue *et al* 2001 (22) y Kakimoto *et al* 2003 (23) solo emplean Ir¹⁹² como en el caso de la HDR-BT y Yamazaki *et al* 2007 (33) utiliza tanto el Ir¹⁹² como el Ra²²⁶.

✓ **Resultados de seguridad**

Tanto los resultados de seguridad, como los de efectividad vamos a analizarlos según la pauta de tratamiento recibida por los pacientes, HDR-BT único, RTE + HDR-BT y RET + HDR-BT + QT.

- HDR-BT como único tratamiento

En la tabla 13 se detallan las complicaciones secundarias que se asocian al tratamiento con HDR-BT en los nueve estudios (19, 20, 22, 24-26, 30-32) que administran HDR-BT como único tratamiento. Hay que reseñar que únicamente cinco estudios las describen, la mayoría hablan de toxicidad en tejido blando u óseo de forma general.

Las principales complicaciones que se describen en la literatura son en tejido blando mucositis que se resuelve a las 9-14 semanas y úlceras. En tejido óseo, osteomielitis y osteonecrosis, donde algunas se resuelven tras del tratamiento médico, con medicamentos y/o terapia de oxígeno hiperbárico (18, 20).

La toxicidad en tejidos blandos (úlceras y mucositis), en los estudios de series de casos van desde el 100% de mucositis encontrada en el estudio de Leung *et al* 2002 (25), hasta el 0% referida en el estudio de Akiyama *et al* 2012 (19) en el grupo de dosis 60 Gy en 10 sesiones. En la publicación de Yamazaki *et al* 2003 (32), el único estudio caso-control que presenta resultados de toxicidad, ya que el estudio de Umeda *et al* 2005 (31) no los facilita, los autores encuentran que 2% de pacientes tratados con HDR-BT presentan toxicidad en tejidos blandos, frente al 3% del grupo de LDR-BT; mientras en el ensayo clínico (22), refiere una toxicidad en tejido blando similar en ambos grupos (HDR-BT 4% vs LDR-BT 3,8%).

La toxicidad en tejidos óseos (osteomielitis y osteonecrosis), presenta también un amplio espectro en los estudios de series de casos, y van desde el 4,2% de la publicación de Petera *et al* 2014 (30), al 6% encontrado por Akiyama *et al* 2012 (19) en el grupo de dosis 60 Gy en 10 sesiones. La toxicidad en tejido óseo en el estudio de caso-control de Yamazaki *et al* 2003 (32), es similar en el grupo de LDR-BT (3%) que los tratados con HDR-BT (2%). Sin embargo, el ensayo clínico (22), presenta en el grupo de HDR-BT, dos pacientes con necrosis ósea (uno de ellos sin protección mandibular), lo que supone un 8%, mientras que en el grupo de LDR-BT, ningún paciente desarrolló toxicidad ósea.

Además, algunos estudios ofrecían datos de toxicidad general, y así, pacientes tratados con HDR-BT presentan toxicidades del 28% en el estudio de Akiyama *et al* 2014 (serie de casos) (20) y 10% de complicaciones generales en el estudio de Yamazaki *et al* 2003 (32) o del 15%, referidos en el ensayo clínico (22), mientras pacientes tratados con LDR-BT presentaban menores complicaciones generales, Yamazaki *et al* 2003 (32), un 6%.

El estudio de Akiyama *et al* 2012 (19) que realizaba un análisis del efecto de la reducción de dosis en HDR-BT 60 Gy vs 54 Gy para los tumores tempranos de cáncer de lengua no encontró asociación significativa entre la dosis total y las complicaciones tardías.

Tabla 13. Resultados de seguridad de estudios administran HDR-BT como único tratamiento

Autor, ref, año	Técnica	Nº	T categoría	Toxicidad
Lau 1996 (24)	HDR-BT	27	T1-T2-T3	TB (mucositis) 37%
Leung 1997 (26)	HDR-BT	8	T1-T2	1 paciente grado 3 toxicidad en tejido blando y óseo
Inoue 2001 (22)	HDR-BT	25	T1-T2	15% toxicidad general TB (úlceras, 1 paciente) 4%, TO (necrosis 2 pacientes) 8%
	LDR-BT	26	T1-T2	TB (úlceras 1 paciente) 3,8%
Leung 2002 (25)	HDR-BT	19	T1-T2	TB (mucositis) 100% (remite 6-20 semanas), necrosis de grado 2 en TB y TO en 1 paciente
Yamazaki 2003 (32)	HDR-BT	58	T1-T2	Toxicidad general 10% TB 2%, TO 2%, TA 1%
	LDR-BT	341	T1-T2	Toxicidad general 6% TB 3%, TO 3%, TA 1%
Umeda 2005 (31)	HDR-BT	26	T1-T2	No presenta datos de toxicidad
	LDR-BT	78	T1-T2	
	Cirugía	71	T1-T2	
Akiyama 2012 (19)	HDR-BT 60 Gy	17	T1-T2	TB 0%, TO 6%, TA 12% Tasas libres de complicaciones a los 1-2 años del tratamiento era del 97 y 91%
	HDR-BT 54 Gy	34	T1-T2	TB (úlceras) 3%, TO 3%, TA 6% Tasas libres de complicaciones 83% en ambos períodos
Akiyama 2014 (20)	HDR-BT	18	T1-T2-T3	Toxicidad general 28%
Petera 2014 (30)	HDR-BT	30	T1-t2-T3	TB (mucositis y radionecrosis) 13%, TO (osteonecrosis) 4,2%

Ref: referencia; Nº: número pacientes, TB: tejido blando; TO: tejido óseo; TA: ambos tejidos.
HDR-BT: braquiterapia de alta tasa,; LDR-BT: braquiterapia de baja tasa
Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos

- RTE + HDR-BT

En la tabla 14 podemos ver las toxicidades encontradas en los estudios que administran conjuntamente HDR-BT y RTE.

La toxicidad referida por los estudios es muy heterogénea, mientras Yamazaki *et al* 2007 (33) presentaba toxicidad similar en pacientes tratados con RTE+HDR-BT (29%) que los tratados por RTE+LDR-BT (24%) sin diferencias significativas, sin embargo; el estudio de Kakimoto *et al* 2003 (23), presentaba menor toxicidad en tejido blando en pacientes tratados con RTE+LDR-BT (3/61) frente a los tratados con RTE+HDR-BT (3/14), mientras que se encontraba mayor toxicidad en tejido óseo en pacientes tratados con RTE+LDR-BT (12/61) frente a los tratados con RTE + HDR-BT (0/14); no hubo diferencias significativas en la incidencia de la úlcera en tejido blando y la exposición de hueso entre los grupos de LDR-BT y HDR-BT ($p = 0,13$ y $p = 0,16$, respectivamente), hay que tener en cuenta que los primeros pacientes tratados con LDR-BT no usaban espaciador.

El estudio de Guinot *et al* 2010 (21) resolvió una de las necrosis ósea mediante terapia de oxígeno e intervención quirúrgica.

Tabla 14. Resultados de seguridad de estudios administran conjuntamente HDR-BT y RTE

Autor, ref, año	Técnica	Nº	T categoría	Toxicidad
Kakimoto 2003 (23)	RTE+HDR-BT	14	T3	TB (3 pacientes), TO 0%
	RTE+LDR-BT	61	T3	TB (3 pacientes), TO 20% (12 pacientes)
Yamazaki 2007 (33)	RTE+HDR-BT	80	T1-T2-T3	29% toxicidad general
	RTE+LDR-BT	568	T1-T2-T3	24% toxicidad general
Patra 2009 (29)	RTE+HDR-BT	33	T1-T2-T3	12% grado 3 de mucositis. Hemorragia transitoria en 9% (3 pacientes) Xerostomía grave grado 3-4 15% (5 pacientes)
Guinot 2010 (21)	RTE+HDR-BT	50	T1-T2-T3	Complicaciones tardías 20% (10 pacientes) Necrosis TB 16% (8 pacientes), necrosis TO 4% (2 pacientes)

Ref: referencia; Nº: número pacientes, TB: tejido blando; TO: tejido óseo; TA: ambos tejidos; HDR-BT: braquiterapia de alta tasa,; LDR-BT: braquiterapia de baja tasa, RTE: radioterapia externa

- RTE + HDR-BT + QT

Mientras el estudio de Ohga *et al* 2003 (28) que administraba bleomicina más 40-65 Gy de RTE y 2-4 fracciones de 4-5 Gy de HDR-BT encontraba una toxicidad tardía en el 18% de los pacientes, con toxicidades del 15% en tejido blando y 4% en tejido óseo, el estudio de Nishioka *et al* 2006 (27) realizado en un total de 4 pacientes y que administraba cisplatino, presentaba toxicidad de grado 3 de mucositis en el 100% de los pacientes.

✓ Resultados de efectividad

- HDR-BT como único tratamiento

En la tabla 15 se resumen los principales resultados de efectividad que hacen referencia al control local, control locorregional, recidiva local, metástasis y supervivencia que se obtienen de los estudios que administran HDR-BT como único tratamiento.

Tanto el ensayo clínico (22), con un valor de control local del 87%, como el estudio de casos-controles realizado por Yamazaki 2003 (32), 84% y las series de casos (19, 20, 24-26, 30), con valores entre 82 y 100% muestran tasas de control local a 2-5 años altas con una media aproximada general del 84,4%, solo el estudio de Umeda 2005 (31) presentaba tasas más bajas con valor de 65% de control local.

Las tasas de control local obtenidas en el ensayo clínico y en los estudios de caso-control para los pacientes tratados con LDR-BT son similares a los de HDR-BT, 84% para el ensayo y valores entre 79% y 83% en los estudios. Sin embargo, mientras el ensayo clínico de Inoue *et al* 2001 (22) y el estudio de Yamazaki *et al* 2003 (32) ambos realizados en el mismo centro de Osaka, presentaban datos de control local similares en pacientes tratados con HDR-BT frente a los tratados con LDR-BT sin diferencias significativas ($87\% > 84\%$ y $84\% > 79\%$, respectivamente), el estudio de comparación realizado en Kobe (Umeda *et al* 2005 (31)) presentaba mayor control local en pacientes tratados con LDR-BT (83%) frente a HDR-BT (65%) con diferencia significativa, este mismo estudio presenta una tasa de control local de 94% superior a ambas técnicas de braquiterapia cuando los pacientes son tratados con cirugía (31).

Los datos sobre control locorregional, solo son aportadas por dos estudios, uno es el ensayo clínico (22), con valores del 76% para pacientes tratados con HDR-BT y el otro el estudio de caso-control realizado por Yamazaki *et al* 2003 (32), en el mismo centro, con valores del 67% tanto en pacientes tratados con HDR-BT como con LDR-BT. Las recidivas locales se presentan en cuatro de los ocho estudios incluidos (19, 20, 24, 31) para pacientes tratados con HDR-BT y solo en uno tratados con LDR-BT o cirugía; las tasas muestran valores similares entre HDR-BT vs LDR-BT (20,8% vs 17% respectivamente), mientras que los datos de recidiva local en pacientes que sufren cirugía es solo del 6%. En el caso del estudio de Umeda *et al* 2005 (31) la terapia de rescate logró una cura final en el 91% de los pacientes en el grupo de LDR-BT, 85% en el grupo de HDR-BT y del 100% en el grupo de cirugía.

El estudio de Akiyama *et al* 2012 (19) sobre el efecto de la reducción de dosis no encontró diferencias a nivel de control local (88% en ambos) o supervivencia global 88% vs 82% respectivamente.

Con respecto a las metástasis, ningún estudio encontró metástasis a distancia, pero si metástasis locales, los estudios aportan cifras que van desde el 15% de pacientes del estudio de Umeda *et al* 2005 (31) al 56% en el estudio de Akiyama *et al* 2012 (19). Los datos mostrarían una media de 31,7% de metástasis locales, valores muy similares a los recogidos por los estudios con LDR-BT 28%. El ensayo clínico (22) presentaba metástasis nodal en 12 pacientes, 6 del grupo de LDR-BT y 6 del de HDR-BT, las tasas del control nodal a los 5 años fueron de LDR-BT 77% y HDR-BT 76% por lo tanto, son similares, sin diferencias entre los dos grupos.

La supervivencia global a 2-5 años fue del 62-88%, presentando una media de 80% en los pacientes tratados con HDR-BT y del 76,1% en población tratada con LDR-BT, lo que suponía supervivencias similares (diferencias no significativas). El análisis comparativo efectuado en el ensayo clínico (22) a los 7 años, obtiene también similares resultados (87% versus 84%). En el estudio de casos-controles de Umeda *et al* 2005 (31) tampoco se obtienen diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años con LDR-BT frente a HDR-BT (76,1% versus 62%), pero el grupo tratado con cirugía presentaba tasas de 94,6% que eran superiores tanto a LDR-BT como a HDR-BT. De forma general, la supervivencia específica también fue similar en los dos grupos HDR-BT vs LDR-BT (86% y 84% respectivamente), con datos obtenidos de cuatro estudios (19, 22, 33, 34) en un total de 206 pacientes para el grupo de HDR-BT y de dos publicaciones, una de ellas en ensayo clínico, y en 372 pacientes en el grupo de LDR-BT.

Por subgrupos, la supervivencia en pacientes en estadio T1 era superior a los estadios T2, tanto en pacientes tratados con HDR-BT como con LDR-BT.

Tabla 15. Resultados de efectividad de los estudios incluidos sobre cáncer de lengua tratados únicamente con HDR-BT

<i>Autor, ref, año</i>	<i>Técnica</i>	<i>años</i>	<i>CL</i>	<i>CLR</i>	<i>RL</i>	<i>ML</i>	<i>SG</i>	<i>SE</i>	<i>SLE</i>	<i>Muertes</i>
Lau 1996 (24)	HDR-BT	5			25,9%		66%		92%	
Leung 1997 (26)	HDR-BT		100%							
Inoue 2001 (22)	HDR-BT	5	87%	76%		24%		88%		12%
	LDR-BT	5	84%			23%		86%		23%
Leung 2002 (25)	HDR-BT	4	94%						94,7%	26,3%
Yamazaki 2003 (32)	HDR-BT	3-5	84%	67%				T1 83% T2 82%		
	LDR-BT	3-5	85%-80%	67%				T1 85% T2 79%		
Umeda 2005 (31)	HDR-BT	5	65%		35%	15%	T1 72,9% T2 51,5%			23%
	LDR-BT	5	83%		17%	33%	T1 80% T2 72,2%			42%
	Cirugía	5	94%		6%	15%	T1 95,4% T2 93,8%			4%
Akiyama 2012 (19)	HDR-BT 60 Gy	2	88%		11,8%	53%	82%	83%		23%
	HDR-BT 54 Gy	2	88%		14,7%	38%	88%	91%		15%
Akiyama 2014 (20)	HDR-BT	2	82%		16,7%	56%	83%			
Petera 2014 (30)	HDR-BT después de cirugía	3	85,4%				73%	73%	65,4%	

Ref: referencia; N°: número pacientes, CL: control local; CLR: control locorregional; RL: recidiva local; ML: metástasis local; SG: supervivencia global; SE: supervivencia específica; SLE: supervivencia libre de enfermedad

- RTE + HDR-BT

En la tabla 16 podemos ver los resultados de efectividad obtenidos por los estudios que aplicaban conjuntamente braquiterapia de alta o baja tasa y RTE.

Tabla 16. Resultados de efectividad de estudios administran conjuntamente HDR-BT y RTE

Autor, ref, año	Técnica	Años	CL	CLR	SG	SE	SLE
Kakimoto 2003 (23)	RTE+HDR-BT	2-3	71%	Fracaso(1/9) 11%	46%	57%	51%
	RTE+LDR-BT	2-3	67%	Fracaso (18/50) 36%	64-61%	68-64%	49-46%
Yamazaki 2007 (33)	RTE+HDR-BT	5	84% T1 87%, T2 79%, T3 89%	67%		82%	
	RTE+LDR-BT	5	79% T1 82%, T2 74%, T3 63%			T1 85% T2 79%	
Patra 2009 (29)	RTE+HDR-BT		100% tempranos 78% avanzados	Fracaso local después de respuesta completa 13 pacientes (9%)			
Guinot 2010 (21)	RTE+HDR-BT	3-5	80%-69%	Fracaso local 7 pacientes	86-70%		74-69%

Ref: referencia; N°: número pacientes, CL: control local; CLR: control locorregional; RL: recidiva local; ML: metástasis local; SG: supervivencia global; SE: supervivencia específica; SLE: supervivencia libre de enfermedad

La HDR-BT en combinación con RTE consigue respuestas completas de control local del orden del 70-80% aproximadamente, sin observarse diferencias estadísticamente significativas con respecto a la LDR-BT en ninguno de los estudios de comparación. Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas a nivel de control locorregional y supervivencia entre los dos grupos de tratamiento.

Por edad, según el estudio realizado por Yamazaki *et al* 2007 (33), el control local fue significativamente superior en los pacientes menores de 65 años (< 65 años: 87%; ≥ 65 años: 66%); sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de supervivencia.

- RTE + HDR-BT + QT

El estudio de Ohga *et al* 2003 (28) presentaba una supervivencia libre de recidiva del 96% a los dos años de tratamiento, con valores del 100% par tumores de estadio T1 y T2 y del 80% para los T3. El estudio de Nishioka *et al* 2006 (27) presentaba valores del 100% de control locorregional.

✓ **Resultados de calidad de vida**

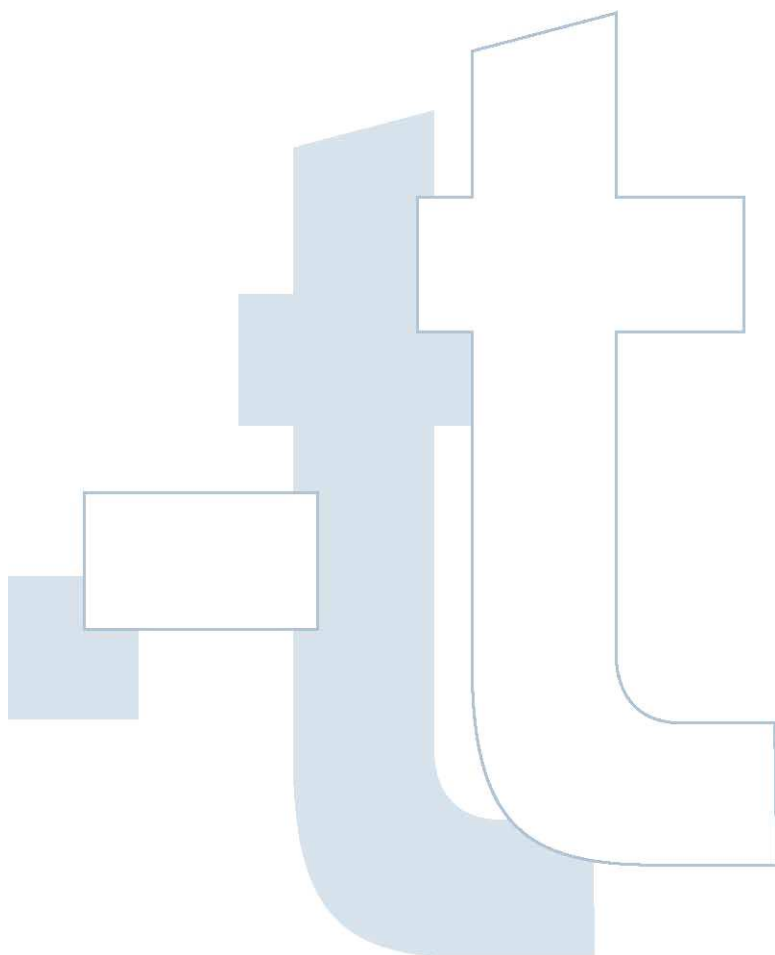
No se han encontrado resultados sobre calidad de vida.

✓ **Resultados sobre costes**

No se han localizado estudios de costes específicos para tumores de lengua.

4.3 Calidad de los estudios

La calidad de la evidencia científica de los artículos de esta revisión se valoró siguiendo la clasificación hecha por el SIGN 50 (17). Teniendo en cuenta esta clasificación, la calidad metodológica de los artículos sobre HDR-BT incluidos en esta revisión es heterogénea. En su mayoría, los estudios incluidos son series de casos retrospectivas que representan un nivel de evidencia 3 (20, 24, 25, 34), solamente se ha localizado un ensayo clínico (22) de pequeño tamaño muestral que presenta alta probabilidad de sesgos (nivel SIGN: 1+), y 3 estudios de casos-controles (19, 31, 33) todos retrospectivos con un nivel de evidencia 2+.



5. DISCUSIÓN

La lengua es esencial en la coordinación de funciones complejas como el habla, masticación y deglución. La conservación de la función debe ser un reto en el abordaje del tratamiento de tumores en esta localización. Las modalidades de tratamiento disponibles incluyen cirugía, radioterapia externa, braquiterapia o una combinación de ellas. Dado que la braquiterapia, ya sea de alta o baja tasa, preserva la forma y funciones de la lengua se considera una alternativa de tratamiento.

Las localizaciones anatómicas susceptibles de ser tratadas con braquiterapia incluyen entre otras la lengua móvil, la ventaja es la aplicación de una alta dosis de radiación al tumor minimizando a la vez la dosis en los tejidos adyacentes (3). Actualmente, a pesar de no existir ensayos clínicos aleatorizados que garanticen la mayor efectividad y seguridad de la braquiterapia frente a la resección quirúrgica o radioterapia externa, el uso de la LDR-BT está muy extendido y las guías nacionales e internacionales plantean que es una opción de tratamiento a considerar cuando se trata de tumores tempranos de cavidad oral y orofaringe (estadio I y II), accesibles y bien delimitados (10-13, 35).

Las principales ventajas de la HDR-BT sobre la LDR-BT vienen derivadas de la duración del tratamiento. Así, mientras los tratamientos con LDR-BT se realiza de forma continua a lo largo del día, por lo que requiere de una hospitalización en una habitación con un blindaje adecuado, y una vigilancia continua; los tratamientos con HDR-BT duran unos pocos minutos, se aplican una o varias sesiones a la semana y su administración no precisa que el paciente esté inmovilizado y aislado durante largos períodos de tiempo (36). Otra de las ventajas de la HDR-BT sobre la LDR-BT es evitar la irradiación del personal sanitario durante la introducción de los isótopos radioactivos y una mejor optimización de la dosis (37, 38).

No obstante, la aplicación de la HDR-BT se considera más compleja y por tanto, todo el personal debe estar entrenado (39), una de las limitaciones de la HDR-BT es la falta de experiencia (18). La SEOR considera imprescindible que se realice un mínimo de implantes para superar la curva de aprendizaje (aproximadamente 10 implantes junto a un braquiterapeuta formado para cada una de las localización a tratar), además también plantean la necesidad de realizar un número mínimo de implantes al año, para mantener la destreza (mínimo de 10 en localizaciones poco frecuentes como cabeza-cuello) (39). El estudio de Petera *et al* 2014 realizado en la República Checa (30) especifica como una limitación del estudio por un lado el carácter retrospectivo y por otro el pequeño número de pacientes, este último viene generado porque los pacientes se diagnostican con la enfermedad localmente avanzada y no son candidatos para braquiterapia. Los autores encuentran que la incidencia de cáncer de lengua en fase T1-2N0M0 en su región (500 000 habitantes) es sólo tres pacientes nuevos por año.

Según la SEOR, la evolución lógica es la desaparición de las unidades de LDR-BT y su sustitución por HDR-BT, por criterios de dosimetría y radioprotección (39); sin embargo, a pesar de ser una técnica que se implementó a principios de los 90, no existen estudios de calidad publicados y la mayoría son de carácter retrospectivo. La ASTRO en su guía del 2011 sobre HDR-BT, señalaba que la optimización de la dosis, los avances en seguridad y la mejor atención tanto a pacientes como a facultativos, son importantes para que la LDR-BT este siendo sustituida por la HDR-BT en los tumores de cabeza-cuello (40). Sin embargo, en tumores de cabeza-cuello, el uso de la HDR-BT disminuyó en los centros de países de mayor PIB (5% 2002, 2% 2007), se utilizó la LDR-BT y la PDR-BT. En consecuencia, la HDR-RT no ha llegado a ser ampliamente utilizada en los profesionales radioterapéuticos para el tratamiento del cáncer de cabeza-cuello debido a la falta de experiencias y preocupaciones biológicas (18). Sin embargo, hospitales de Japón han suspendido el tratamiento con LDR-BT ya que plantea problemas en la exposición del personal médico a la radiación y por la necesidad de aislar a los pacientes, y han optado por la HDR-BT entre otras razones (31).

La actual revisión sistemática ha encontrado evidencia de nivel media-baja lo que no permite despejar las dudas que existen respecto a la efectividad y seguridad de la HDR-BT frente a la LDR-BT. Con la excepción de un ensayo clínico de pequeño tamaño muestral (Inoue *et al* 2001 (22)), todos los estudios comparativos (31, 33) presentan alta probabilidad de sesgos al estar basados en análisis retrospectivos de datos históricos y el resto de las publicaciones eran series de casos sin grupo control (19, 20, 24, 25, 34). Además, nueve de los dieciséis estudios están realizados en Japón y seis de ellos en el mismo centro.

En línea con la revisión sistemática realizada por Mohanti *et al* 2014 (41), los resultados apuntan a que la efectividad de la HDR-BT es similar a la de la LDR-BT. Los estudios incluidos refieren un control local del orden del 85% con HDR-BT a los 5 años y una supervivencia media del 80%. Tanto los estudios de casos y controles como el ensayo clínico (22), incluido en la revisión encuentra que la tasa de control local, así como las complicaciones tardías fueron similares entre los pacientes tratados con HDR-BT frente a LDR-BT.

Los estudios incluidos dejan lugar a importantes incertidumbres respecto a las complicaciones secundarias. Dos de las publicaciones incluidas en esta revisión y realizadas en dos poblaciones de Japón presentan resultados contradictorios. Mientras que los datos del centro de Osaka (19, 20, 22, 33, 34) apuntan a que las tasas de control local y complicaciones podrían ser similares entre la HDR-BT y tratamiento con LDR-BT, en el estudio realizado en el Kobe (31), se observa que el control local es significativamente superior con la LDR que con la HDR (83% versus 65%), pero la HDR-BT muestra una tasa elevada de osteonecrosis (20% versus 8%). En este centro los mejores resultados se obtuvieron con la resección quirúrgica. El estudio de Lau *et al* 1996 (24) en la Clínica Vancouver de Canadá, alertaba acerca del uso de la HDR-BT al observar que no sólo el control local de los tumores tempranos de lengua móvil era ligeramente inferior que en pacientes tratados con LDR-BT, sino que el riesgo de complicaciones graves era

superior, debemos señalar que el estudio de Lau *et al* es el más antiguo de los estudios incluidos.

La amplia gama de tratamientos empleados en los estudios (HDR-BT única, HDR-BT más RTE o conjuntamente con RTE y QT), así como la heterogeneidad en cuanto a las dosis y fracciones administrados, entre los grupos, también constituye una importante limitación a la hora de valorar los beneficios del tratamiento combinado y genera gran incertidumbre en cuanto al tratamiento de elección. Los dos estudios que administran QT conjuntamente con RTE y HDR-BT presentan una reducción de dosis de HDR-BT al administrar la quimioterapia. Estudios que administran conjuntamente HDR-BT con RTE presentan resultados de dosis diferentes, así Guinot *et al* 2010 (21) encuentra que dosis de 3-4 Gy/fracción son factibles, Yamazaki *et al* 2003 (32) encuentra que en pacientes con estadio T1 y T2 la administración de HDR-BT o LDR-BT como único tratamiento presentan resultados similares, este mismo autor en un estudio del año 2007 (33) y el trabajo de KaKimoto *et al* 2003 (23) incluye el estadio T3 cuando se administra conjuntamente la HDR-BT con la RTE. Otros trabajos como el realizado por Teshima *et al* 1992 (42) habla de dosis de 6 Gy/10 fracciones.

La Sociedad Americana de Braquiterapia recoge que tanto la HDR-BT como la LDR-BT pueden emplearse como tratamiento único o en combinación con la radioterapia externa en tumores de la cavidad oral, donde incluyen lengua. Recomendaba una dosis de 40-50 Gy de radioterapia externa seguido de 20-35 Gy HDR-BT (43). Sin embargo, el consenso actual de la GEC-ESTRO (*Groupe Européen de Curiethérapie* (GEC) and the *European Society for Radiotherapy & Oncology* (ESTRO)) (12) concluye que el uso de la HDR-BT está pendiente de validar en estudio prospectivos y recomienda la braquiterapia sola (LDR-BT, PDR-BT, dosis de 65-75 Gy) para tumores T1-3 más pequeños de 5 cm, y dosis de 25-30 Gy, después de radioterapia externa de 40-45 Gy. Cuando la HDR-BT es la única técnica disponible, no se debe aplicar en fracciones superiores a 3-4 Gy. En este caso, de tumores mayores o lesiones N1, a menudo se prefiere la cirugía. Cuando se administra radioterapia después de la cirugía, generalmente en el caso de márgenes estrechos o positivos, la dosis se reducen a 50-60 Gy para la RTE y a 10-24 Gy en la braquiterapia (12). Una guía francesa recientemente publicada por Lapeyre *et al* 2013 (44), sobre propuestas de dosis, recomienda dosis de HDR-BT de 45-55 Gy (4,5-5,5 Gy/fracción) cuando se administra de forma única en lengua móvil y dosis de 18-21 Gy (3 Gy/fracción) después de RTE (40-50 Gy). Todas las recomendaciones hacen referencia a dos fracciones diarias.

Los estudios incluidos en esta revisión, referían una dosis media de 6 Gy y 9-10 fracciones cuando la HDR-BT se realizaba sola. Estudios donde se administra la HDR-BT después de la cirugía (45) o con radioterapia externa (antes o después) (21, 29, 46) la media de dosis administrada es de 3 Gy en 4-7 fracciones. En todos los estudios, tanto en tratamientos únicos como combinados se administraban dos fracciones diarias con intervalo de tiempo mínimo de 6 horas, para posibilitar que el tejido normal repare todo el daño y todas las sesiones se realizaban con Ir¹⁹² (19, 20, 22, 24, 25, 31, 33, 34).

Solo se ha localizado un estudio realizado en España (Guinot *et al* 2010 Valencia (21)), incluido en la revisión sistemática de Yamazaki *et al* 2013 (18). El estudio se realizaba en 50 pacientes con cáncer de lengua en estadio T1-3, la HDR-BT era administrada en 6 fracciones de 3 Gy un máximo de 12-24,5 Gy y después de 50 Gy de RTE. El estudio presentaba un control local del 94% para pacientes con estadio T1, 84% para estadio T2 y un 0% en T3. Una toxicidad del 16% en tejidos blandos y un 4% en tejido óseo. Los autores concluían que dosis de 3-4 Gy/fracción son factibles.

El análisis de los factores pronóstico sobre la LDR-BT permitió mejorar la técnica y delimitar tanto los volúmenes, así como la protección necesaria, los márgenes de seguridad o las tasas de dosis eficaces. Estos factores aún están por determinar para la HDR-BT (18). Hay que tener en cuenta que el tratamiento con HDR-BT debe ejecutarse con cuidado, ya que los tiempos de tratamiento son cortos y esto no permite margen para corrección de errores que podrían resultar fatales para el paciente. De ahí, que todo el personal involucrado en la HDR-BT debe estar capacitado y en constante alerta durante la administración del tratamiento (47).

No se han localizado estudios específicos sobre costes en tumores de lengua móvil. La revisión realizada en avalia-t en el año 2012 titulada “Braquiterapia de alta tasa para tumores de cabeza y cuello” (5), los estudios identificados que comparan costes de diferentes opciones de tratamiento con braquiterapia en tumores de cabeza y cuello presentaban costes muy variables dependiendo del tumor y esquema de tratamiento aplicado. Según el Decreto 56/2014, de 30 de abril, publicado el 21 de mayo del citado año en el Diario Oficial De Galicia en el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias, la braquiterapia presenta un coste de 1140,66€. La Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), en el Libro Blanco SEOR XXI, recoge que los mayores costes en braquiterapia son los generados por la hospitalización, por lo que el gasto se estima que es menor en HDR-BT que con LDR-BT, ya que la mayoría de tratamientos se realizan de forma ambulatoria (39).

La revisión realizada por Yamazaki *et al* 2013 (18), referente al grupo de Osaka, concluye que debido a la escasez de pruebas en la literatura, el futuro de la HDR-BT es incierto. Muchas de las publicaciones incluidas concluyen con la necesidad de realizar estudios de mayor nivel de evidencia, debido a que la HDR-BT podría ser una opción importante para el tratamiento del cáncer oral.

En resumen, aunque se postula que la HDR-BT podría constituir una opción para el tratamiento del cáncer oral en un futuro próximo, la evidencia disponible no es suficiente para esclarecer las dudas que existen sobre la seguridad de esta técnica. Aunque los ensayos clínicos se reclaman como la única forma válida para evaluar la seguridad y efectividad de la HDR-BT frente a otros tratamientos (31), no existe ninguno en marcha y se reconoce que podrían pasar muchos años antes de disponer de estos resultados o que incluso nunca se lleguen a realizar (48).

6. CONCLUSIONES

El potencial de la braquiterapia de alta tasa frente a la de baja tasa se basa fundamentalmente en dos puntos, primero evitar la inmovilización y aislamiento del paciente y segundo evitar la irradiación del personal sanitario.

La aplicación de la braquiterapia de alta tasa es compleja y todo el personal involucrado necesita cursos de formación y curva de aprendizaje elevada.

La evidencia científica actual sobre la seguridad y la efectividad de la braquiterapia de alta tasa en el cáncer temprano de lengua móvil se basa en un ensayo clínico de pequeño tamaño muestral, 4 estudios retrospectivos de casos-controles con distintos tratamientos y el resto son series de casos con poco rigor metodológico.

De forma general, los resultados globales apuntan a que la efectividad de la braquiterapia de alta tasa podría ser similar a la de la baja tasa; sin embargo, a día de hoy todavía existen dudas sobre la posibilidad de mayor tasa de complicaciones respecto a la braquiterapia de baja tasa, con altos porcentajes de toxicidad en algunos estudios.

La amplia gama de tratamientos empleados en los estudios (braquiterapia de alta tasa única, o conjuntamente con radioterapia externa o con quimioterapia), así como la heterogeneidad en cuanto a las dosis y fracciones entre los distintos grupos de tratamiento administrados también genera gran incertidumbre en cuanto al tratamiento de elección.

7. RECOMENDACIONES

1. Teniendo en cuenta el nivel de evidencia científica existente y las dudas que existen sobre la seguridad de la técnica, la braquiterapia de alta tasa no debería ser recomendada en pacientes con tumores de lengua móvil candidatos a cirugía o a otros tratamientos radioterapéuticos.
2. De valorar la realización de braquiterapia de alta tasa en pacientes altamente seleccionados, que por sus características no son candidatos a otros tratamientos disponibles. Se requiere:
 - Una valoración individual de cada paciente, por un equipo multidisciplinar (cirujanos, oncólogos radioterapeutas, radiofísico...)
 - Deberá diseñarse un protocolo de trabajo por el equipo multidisciplinar y al cual deberá haber una estricta adherencia por parte de todo el equipo
 - Dada la previsible baja frecuencia de casos, sería recomendable una centralización de la técnica. De esta manera, se minimizaría la curva de aprendizaje y se aseguraría la destreza técnica de los profesionales
 - Debido al pequeño número de casos esperados y a la incertidumbre existente sobre la toxicidad, debería establecerse dentro del protocolo de trabajo, la correspondiente notificación de los casos realizados con su oportuno seguimiento de efectos adversos.
3. Para conocer la verdadera seguridad y efectividad de la braquiterapia de alta tasa en tumores de lengua móvil sería recomendable poner en marcha ensayos clínicos aleatorizados y con tamaños de muestra óptimos que comparen la braquiterapia de alta tasa con otras opciones.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ash D, Gerbaulet A. Oral tongue cancer. 2002. En: Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron J-J, Meertens H, Limbergen EV editores. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy [Internet]. Brussels: ESTRO; 2002, [05 ago 2014]; [237-51]. Disponible en: <http://estro-education.org/publications/Documents/GEC%20ESTRO%20Handbook%20of%20Brachytherapy.html>.
2. Torres Salcines J. Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de base de lengua en hospitales públicos de Madrid [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2012.
3. García Kass AL, Domínguez Gordillo AA, García Núñez JA, Cancela Rivas G, Torres Salcines J, Esparza Gómez GC. Revisión y puesta al día en cáncer de lengua. Av Odontoestomatol. 2013;29(5):255-69.
4. Martínez Machuca S, Alonso Babarro A, Aparicio Jabalquinto G, Parga Soler N, Prieto Checa I. Cambios epidemiológicos en el cáncer epidermoide de lengua. A propósito de un caso. Medifarm. 2003;13(4):320-4.
5. Varela Lema L. Braquiterapia de alta tasa de tumores de cabeza y cuello. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2012. Informe N°.: CT2012/03.
6. Córdoba S, Romero J, Valcárcel F, Magallón R, Regueiro CA, García Berrocal MI, et al. Observación frente al tratamiento electivo en cáncer de lengua móvil con cuello clínicamente negativo: resultados de una serie de 243 pacientes. Oncología (Barcelona). 2004;27(1):13-20.
7. Mesía R, Pastor M, Grau JJ, del Barco E. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. Clin Transl Oncol. 2013;15:1018-24.
8. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2014 [Monografía en Internet]. Madrid: SEOM; 2014. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.
9. Gallegos Hernández JF. Factores de riesgo en cáncer de cavidad oral (lengua). AAPAUNAM [Internet]. 2011; 3(2):[92-9 pp.]. Disponible en: <http://www.mediagraphic.com/aapaunam/contenidos2011-02.html#>.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline Scottish Intercollegiate

Guidelines Network; 2006 [citado 01 dic 2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>

11. Gilbert R, Devries-Aboud M, Winquist E, Waldron J, McQuestion M, Head and Neck Disease Site Group. The management of head and neck cancer in Ontario. Toronto: Cancer Care Ontario; 2009. (Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series; 5-3).

12. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C, Kovacs G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol.* 2009;91(2):150-6. PubMed PMID: 19329209.

13. Hitt R, Homet B, Jesús Cruz J, Mesía R, García Sáenz JA, Berrocal A, et al. Guías de Práctica Clínica para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Madrid: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Society; 2010. (Clin. Transl. Oncol.; 2010/1).

14. Guinot Rodríguez JL, Lanzós González E, Muñoz Garzón V, Polo Rubio A, Ramos Aguerri A. Guía de Braquiterapia. 2008.

15. Suntharalingam N, Podgorsak EB, Tölli H. Brachytherapy: Physical and Clinical Aspects. [14 sept 2014]. Disponible en: <http://www-naweb.iaea.org/nahu/DMRP/documents/Chapter13.pdf>.

16. Kubo HD, Glasgow GP, Pethel TD, Thomadsen BR, Williamson JF. High dose rate brachytherapy treatment delivery: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59. *Med Phys.* 1998;24(4):375-403.

17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Forming guideline recommendations. En: SIGN 50: A guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN; 2001.

18. Yamazaki H, Yoshida K, Yoshioka Y, Shimizutani K, Furukawa S, Koizumi M, et al. High dose rate brachytherapy for oral cancer. *J Radiat Res.* 2013;54(1):1-17.

19. Akiyama H, Yoshida K, Shimizutani K, Yamazaki H, Koizumi M, Yoshioka Y, et al. Dose reduction trial from 60 Gy in 10 fractions to 54 Gy in 9 fractions schedule in high-dose-rate interstitial brachytherapy for early oral tongue cancer. *J Radiat Res.* 2012;53(5):722-6. PubMed PMID: 22843365.

20. Akiyama H, Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, Kotsuma T, Masui K, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: preliminary results of a dose reduction trial. *J Contemp Brachytherapy.* 2014;6(1):10-4. PubMed PMID: 24790616.

21. Guinot JL, Santos M, Tortajada MI, Carrascosa M, Estelles E, Vendrell JB, et al. Efficacy of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. *Brachytherapy*. 2010;9(3):227-34. PubMed PMID: 20116340.
22. Inoue T, Yoshida K, Yoshioka Y, Shimamoto S, Tanaka E, Yamazaki H, et al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1):171-5. PubMed PMID: 11516867.
23. Kakimoto N, Inoue T, Murakami S, Furukawa S, Yoshida K, Yoshioka Y, et al. Results of low- and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. *Radiother Oncol*. 2003;68(2):123-8. PubMed PMID: 12972306.
24. Lau HY, Hay JH, Flores AD, Threlfall WJ. Seven fractions of twice daily high dose-rate brachytherapy for node-negative carcinoma of the mobile tongue results in loss of therapeutic ratio. *Radiother Oncol*. 1996;39(1):15-8. PubMed PMID: 8735489.
25. Leung TW, Wong VY, Kwan KH, Ng TY, Wong CM, Tung SY, et al. High dose rate brachytherapy for early stage oral tongue cancer. *Head Neck*. 2002;24(3):274-81. PubMed PMID: 11891960.
26. Leung TW, Wong VY, Wong CM, Tung SY, Lui CM, Leung LC, et al. High dose rate brachytherapy for carcinoma of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(5):1113-20. PubMed PMID: 9392552.
27. Nishioka T, Homma A, Furuta Y, Aoyama H, Suzuki F, Ohmori K, et al. A novel approach to advanced carcinoma of the tongue: cases successfully treated with combination of superselective intra-arterial chemotherapy and external/high-dose-rate interstitial radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(12):822-6. PubMed PMID: 17060408.
28. Ohga S, Uehara S, Miyoshi M, Jingu K. [High-dose-rate brachytherapy with local injection of bleomycin for N0 oral tongue cancer--possibilities of the control of tumor implant by inserting applicators and the decrease in tumor dose]. [Abstract]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 2003;63(1):47-50. PubMed PMID: 12645123.
29. Patra NB, Goswami J, Basu S, Chatterjee K, Sarkar SK. Outcomes of high dose rate interstitial boost brachytherapy after external beam radiation therapy in head and neck cancer-An Indian (single institutional) learning experience. *Brachytherapy*. 2009;8(2):248-54.
30. Petera J, Sirak I, Laco J, Kasaova L, Tucek L, Dolezalova H. High-dose-rate brachytherapy in early oral cancer with close or positive margins. *Brachytherapy*. 2014. PubMed PMID: 25264037.

31. Umeda M, Komatsubara H, Ojima Y, Minamikawa T, Shibuya Y, Yokoo S, et al. A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34(7):739-44. PubMed PMID: 15921890.

32. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, Yoshioka Y, Furukawa S, Kakimoto N, et al. Brachytherapy for early oral tongue cancer: low dose rate to high dose rate. *J Radiat Res*. 2003;44(1):37-40. PubMed PMID: 12841597.

33. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, Yoshioka Y, Furukawa S, Kakimoto N, et al. Comparison of three major radioactive sources for brachytherapy used in the treatment of node negative T1-T3 oral tongue cancer: influence of age on outcome. *Anticancer Res*. 2007;27(1B):491-7. PubMed PMID: 17348432.

34. Kakimoto N, Inoue T, Murakami S, Furukawa S, Yoshida K, Yoshioka Y, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: influence of the non-irradiated period. *Anticancer Res*. 2006;26(5B):3933-7. PubMed PMID: 17094424.

35. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck cancers. Version 1.2012.; 2012 [citado 5 ago 2014]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

36. Nose T, Peiffert D, Lapeyre M, Hoffstetter S, Koizumi M, Nishiyama K. Late effects of post-high-dose-rate brachytherapy for oropharyngeal carcinoma: are they severer than post-low-dose-rate? *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft*. 2004 (12):776-82.

37. Nose T, Koizumi M, Nishiyama K. High-dose-rate interstitial brachytherapy for oropharyncifeal carcinoma: Results of 83 lesions in 82 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(4):983-91.

38. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, Kotsuma T, Yoshioka Y, Koizumi M, et al. Assessment of influence of smoking, drinking, leukoplakia and dental irritation on local control of early oral tongue carcinoma treated with brachytherapy: Age and dental factors are potential prognostic factors. *Tumori*. 2009;95(4):461-6.

39. Guinot Rodríguez J, Bilbao Zulaica P, Guedea Edo F, Herruzo Cabrera I, Hervás Morón A, Muñoz Garzón V, et al. Análisis de la práctica clínica. Braquiterapia. Análisis de la situación, necesidades y recursos de la oncología radioterápica. Libro Blanco, SEOR XXI,. Madrid: Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR); 2010.

40. Erickson BA, Demanes DJ, Ibbott GS, Hayes JK, Hsu ICJ, Morris DE, et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of

Radiology (ACR) Practice Guideline for the performance of High-Dose-Rate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(3):641-9.

41. Mohanti BK, Sahai P, Thakar A, Sikka K, Bhasker S, Sharma A, et al. Institutional Experience of Interstitial Brachytherapy for Head and Neck Cancer with a Comparison of High- and Low Dose Rate Practice. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):813-8.

42. Teshima T, Inoue T, Ikeda H, Murayama S, Furukawa S, Shimizutani K. Phase I/II study of high-dose rate interstitial radiotherapy for head and neck cancer. *Strahlenther Onkol.* 1992;168(11):617-21. PubMed PMID: 1455289.

43. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B, Amer Brachytherapy S. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1190-8.

44. Lapeyre M, Coche-Dequeant B, Moreira JF, Le Bourhis J, Peiffert D. Brachytherapy for head and neck cancers. *Cancer Radiother.* 2013;17(2):130-5.

45. Petera J, Sirak I, Tucek L, Hodek M, Paluska P, Kasaova L, et al. Predicting factors for locoregional failure of high-dose-rate brachytherapy for early-stage oral cancer. *Per Med.* 2012;9(8):879-87.

46. Kellas-Slecza S, Bialas B, Fijalkowski M, Skladowski K, Szlag M, Cholewka A. Interstitial HDR brachytherapy (HDR-BT) in early stage mobile tongue cancers in young patients - Gliwice experience. *Journal of Contemporary Brachytherapy.* 2010;2(2):61-3.

47. Nag S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines. *Technol Cancer Res Treat.* 2004;3(3):269-87. PubMed PMID: 15161320.

48. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, Imai A, Yoshioka Y, Tanaka E, et al. Influence of age on the results of brachytherapy for early tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):931-6. PubMed PMID: 11240233.

ANEXOS

ANEXO A. Búsqueda bibliográfica

Protocolo de consultas técnicas

1- Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias

INAHTA: <http://www.inahta.org>

HTA: <http://www.nhs.uk/nhs.uk/hta>

2- Bases de datos de resúmenes de revisiones sobre efectividad

DARE: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>

NEED: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>

3- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Base de datos COCHRANE: <http://www.update-software.com>

4- Bases de datos generales

MEDLINE ON LINE: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

EMBASE ON LINE: <http://194.224.36.209:8590>

Base de datos ISI: <http://access.isiproducts.com/FECYT>

Bases de datos IME:

5- Ensayos Clínicos

Instituto Nacional de Salud de U.S.: <http://clinicaltrials.gov>

CENTRAL Base de datos Cochrane: <http://www.update-software.com>

Estrategias de búsqueda

HTA: fecha 06_07_2014, ref 0

#1 ("brachytherapy" OR "internal radiation therapy" OR "interstitial radiotherapy" OR "internal radiotherapy" OR "curietherapy" OR "endocurietherapy" OR "sealed source radiotherapy") ti,ab,kw

#2 ("high dose" OR "HRD" OR "iridium-192" OR "iridium 192" OR "192 iridium" OR "192-Iridium" OR "192 IR") ti, ab, kw

#3 1 AND 2

#4 (Tongue* OR lingua*) ti,ab,kw

#5 3 AND 4

Cochrane Wiley: fecha 06_07_2014, ref 10

#1 ("brachytherapy" OR "internal radiation therapy" OR "interstitial radiotherapy" OR "internal radiotherapy" OR "curietherapy" OR "endocurietherapy" OR "sealed source radiotherapy") ti,ab,kw

#2 ("high dose" OR "HRD" OR "iridium-192" OR "iridium 192" OR "192 iridium" OR "192-Iridium" OR "192 IR") ti, ab, kw

#3 1 AND 2

#4 (Tongue* OR lingua*) ti,ab,kw

#5 3 AND 4

Pubmed: fecha 06_07_2014, ref 119

#1 "brachytherapy" [TW] OR "internal radiation therapy" [TW] OR "interstitial radiotherapy" [TW] OR "internal radiotherapy" [TW] OR "curietherapy" [TW] OR "endocurietherapy" [TW] OR "sealed source radiotherapy" [TW] 19089

#2 "high dose" [TW] OR "HRD" [TW] OR "iridium-192" [TW] OR "iridium 192" [TW] OR "192 iridium" [TW] OR "192-Iridium" [TW] OR "192 IR" [TW] 78870

#3 #1 AND #2 3757

#4 "tongue" [TW] OR "tongues" [TW] OR "lingua" [TW] 41284

#5 #3 AND #4 120

#6 "tumor" [TW] OR "tumors" [TW] OR neoplasm* OR "cancer" [TW] OR "cancers" [TW] OR carcinom* OR oncolog* 2920444

#7 #5 AND #6 119

#8 editorial* OR letter* OR congress* OR meetting* OR proceeding* 1407930

#9 #7 NOT #8 116

Embase Ovid: fecha 06_07_2014, ref 99

1. (brachytherapy or "internal radiation therapy" or "interstitial radiotherapy" or "internal radiotherapy" or curietherapy or endocurietherapy or "sealed source radiotherapy").ti,sh,hw,ab,kw,tw.

2. (high adj3 dose).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

3. (high adj3 doses).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

4. HRD.ti,sh,hw,ab,kw,tw.

5. (iridium adj3 "192").ti,sh,hw,ab,kw,tw.

6. (IR adj3 "192").ti,sh,hw,ab,kw,tw.

7. 2 or 3 or 4 or 5 or 6

8. 1 and 7

9. (tongue or tongues OR lingua) .ti,ab,kw,

10. 8 AND 9

11. (tumor or tumors or neoplasm* or cancer or cancers or carcinom* or oncolog*).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

12. 10 and 11

13. (letter* or editorial* or congress* or meetting* or conference*).af,ti,sh,hw,ab,kw,tw.

14. 12 NOT 13

WEB of Science: fecha 07/07/2014, ref 90

#1 TS=(brachytherapy OR "internal radiation therapy" OR "interstitial radiotherapy" OR "internal radiotherapy" OR curiethery OR endocuriethery OR "sealed source radiotherapy")

#2 TS=("high dose" OR HRD OR "iridium-192" OR "iridium 192" OR "192 iridium" OR "192-Iridium" OR "192 IR")

#3 #2 AND #1

#4 TS=(tongue or tongues or lingua)

#5 TS=(tumor OR tumors OR neoplasm* OR cancer OR cancers OR carcinom* OR oncolog*)

#6 #5 AND #4

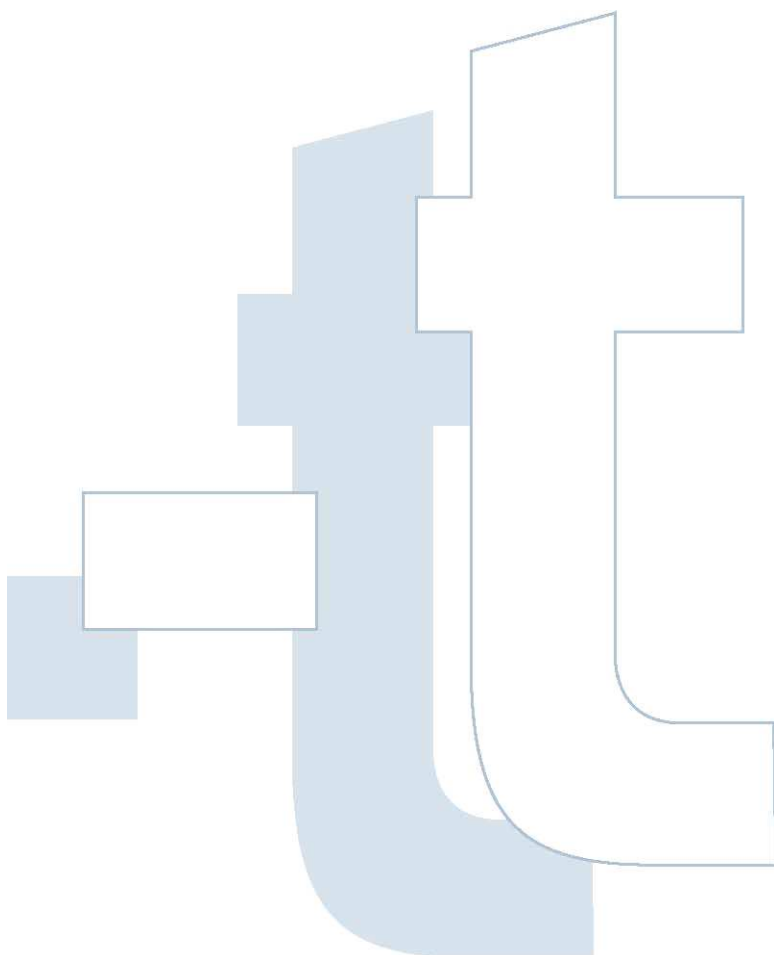
#7 #6 AND #3

#8 TS=(conference or proceeding* or meetting* or letter* or editorial)

#9 #7 NOT #8

IME: ref 3

Braquiterapia AND lengua



ANEXO B. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes o casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos)
4	Opiniones de expertos

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 50) (17)

ANEXO C. Tablas de evidencia

Tabla resumen de evidencia de revisiones sistemáticas

Referencia	Estudio	Población	Intervención/ Comparación	Resultados	Conclusiones/ comentarios	NE
Yamazaki 2013 (18)	<u>Objetivos</u> Revisar los resultados de la HDR-BT en tumores orales para investigar la aproximación de HDR-BT con imagen guiada <u>Diseño</u> Revisión sistemática <u>Periodo de búsqueda</u>	<u>Población</u> Tumores de lengua Tumores suelo de la boca Tumores de labio Tumores de la mucosa bucal	<u>Intervención</u> HDR-BT con o sin RTE o QT <u>Comparación</u> LDR-BT o cirugía	<u>Magnitud del efecto, N° de estudios y pacientes</u> Tumores de lengua <u>14 estudios</u> - Inoue 2001: ECA HDR-BT vs LDR-BT (25/26 pacientes) Estudio prospectivo pacientes T1-2N0 similares resultados de efectividad y seguridad entre HDR-BT vs LDR-BT - Umeda 2005: caso-control HDR-BT vs LDR-BT vs cirugía (26/78/71) Pacientes T1-2N0, menor toxicidad y mejores resultados con cirugía - Yamazaki 2003: caso-control HDR-BT vs LDR-BT (58/341) T1-2N0 similares resultados de efectividad y seguridad entre HDR-BT vs LDR-BT - Akiyama 2012: caso-control HDR-BT dosis (17/34) Pacientes T1-2, dosis 6 Gy79 fracciones es similar a 6 Gy710 fracciones - Lau 1996: series de casos: HDR-BT (27 pacientes) Pacientes T1-3, HDR-BT presenta peor control local que LDR-BT y mayores tasas de complicaciones	<u>Conclusiones</u> Debido a la escasez de pruebas en la literatura y que existen pocas instituciones equipadas para la realización de la HDR-BT, el futuro de la HDR-BT es incierto. Muchas de las publicaciones incluidas concluyen con la necesidad de realizar estudios de mayor nivel de evidencia. En resumen, es necesaria mayor evidencia, ya que la HDR-BT puede ser una opción importante de tratamiento del cáncer oral.	1+

Referencia	Estudio	Población	Intervención/ Comparación	Resultados	Conclusiones/ comentarios	NE
				• Leung 1997: series de casos: HDR-BT (8 pacientes) Pacientes T1-2, HDR-BT factible • Leung 2002: series de casos: HDR-BT (19 pacientes) Pacientes T1-2, HDR-BT factible • Yamazaki 2007: caso-control RTE+HDR-BT vs RTE+LDR-BT (80/568) Pacientes T1-3 similares resultados de efectividad y seguridad entre HDR-BT vs LDR-BT. RTE aumento toxicidad • Kakimoto 2003: caso-control RTE+HDR-BT vs RTE+LDR-BT (14/61) Pacientes T3 únicamente similares resultados de efectividad y seguridad entre HDR-BT vs LDR-BT. • Patra 2009 y Gunot 2010: serie de casos RTE+HDR-BT (33 y 50 pacientes respectivamente) Pacientes T1-3 dosis de 3-4 Gy/ fracción son factibles • Ohga 2003 y Nishioka 2006: series de casos RTE+HDR-BT+QT (28 y 4 pacientes respectivamente) Pacientes T1-4, la administración de QT (bleomicina o cisplatino) reduce la dosis necesaria de HDR-BT <u>Pacientes</u> HDR-BT: 279 pacientes HDR-BT+RTE: 160		

Referencia	Estudio	Población	Intervención/ Comparación	Resultados	Conclusiones/ comentarios	NE
				HDR-BT+RTE+QT: 32 LDR-BT: 445 LDR-BT+RTE: 629 Cirugía: 71		

HDR-BT: braquiterapia alta tasa; LDR-BT: braquiterapia baja tasa, RTE: radioterapia externa, QT: quimioterapia; ECA: ensayo clínico aleatorizado

Tabla resumen de evidencia de ECAs

Referencia	Estudio	Población	Intervención Comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
Inoue 2001 (22)	Objetivos: Comparar HDR-BT vs LDR-BT en cáncer lengua temprano Diseño: ECA fase III Periodo 1992-96 Criterios de inclusión: Tumor lateral borde de la lengua, menor de 10mm	Participantes / grupo: HDR-BT: 25 LDR-BT: 26 Características de los participantes: HDR-BT T1N0: 25, T2N0: 11 Sexo: H: 19, M:6 Edad media: 58 LDR-BT T1: 14, T2: 12 H: 18, M:8 Edad media: 53	Intervención experimental: HDR-BT Intervención control: LDR-BT Seguimiento medio HDR-BT: 71 m LDR-BT: 81 m Pérdidas post aleatorización: HDR-BT: 5 LDR-BT: 3	Variables de resultados 5 años (NS HDR-BT vs LDR-BT) HDR-BT Cl: 87%, CLR: 76% Metástasis nodal 6 pacientes Tasa control nodal 76% SE: 88%, Muertes: 12% LDR-BT CL: 84%, Metástasis nodal 6 pacientes Tasa control nodal 77% SE: 86%, Muertes: 23% Efectos adversos: (NS HDR-BT vs LDR-BT) HDR-BT 15% toxicidad general 1 paciente úlcera TB 2 pacientes necrosis ósea, uno de ellos sin protección LDR-BT 1 paciente úlcera TB	Tasas de control local en tumores tempranos de lengua son similares a tratamientos con HDR-BT y LDR-BT HDR-BT con dosis de 60 Gy / 10 fracciones durante 1 semana tiene mismos efectos que LDR-BT 70 Gy por más de una semana	Comentarios: Bajo nº de pacientes, recomiendan nuevos estudios con mayor nº pacientes Conflicto de intereses: No menciona	1+

HDR-BT: braquiterapia alta tasa; LDR-BT: braquiterapia baja tasa, ECA: ensayo clínico aleatorizado; H: hombres; M: mujeres; NS: no significativo; TB: tejido blando; CL: control local; SE: supervivencia específica

Tabla resumen de evidencia estudios casos-controles

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
Yamazaki 2003 (32)	Objetivos: Análisis de pacientes tratados con HDR-BT con frente a pacientes reciben LDR-BT Diseño: Casos-controles retrospectivo Periodo 1967-1999	Número de participantes / grupo: HDR-BT: 58 LDR-BT: 341 Características de casos: T1N0: 22, T2N0: 36 Sexo: H: 49, M:9 Edad media: 57 Tiempo seguimiento medio: 37,2 m Características de controles: T1N0: 171, T2N0: 170 Sexo: H: 224, M:117 Edad media: 55 Tiempo seguimiento medio: 156 m	Efectividad HDR-BT (5 años) Cl: 84% (T1: 82%, T2: 79%) Metástasis nodal 67% 5 años SE: T1: 83%, T2: 82% LDR-BT (3 y 5 años) CL: 85% y 80% Metástasis nodal 67% 5 años SE: T1: 85%, T2: 79% Complicaciones HDR-BT General 10% (6/58) TO con o sin necrosis 2 (3%) Úlcera TB 2 (3%) Toxicidad ambos tejidos 2 (3%) LDR-BT General 6% (19/34) TO con o sin necrosis 8 (2%) Úlcera TB 8 (2%) Toxicidad ambos tejidos 3 (1%) (NS en TB y TO)	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre HDR-BT vs LDR-BT a nivel de efectividad y toxicidad	Conflicto de intereses: No menciona	2+
Umeda 2005 (31)	Objetivos: Estudio compara eficacia de HDR-BT vs LDR-	Número de participantes / grupo: HDR-BT: 26 LDR-BT: 78	Efectividad (5 años) HDR-BT CL: 65%, recidiva local : 35%, metástasis: 15%	Cirugía es el método de tratamiento óptimo para pacientes con cáncer de lengua en	Comentarios: Sesgo por su carácter retrospectivo	2+

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
	BT y cirugía para cáncer temprano de lengua <u>Diseño:</u> Casos-contróles retrospectivo <u>Periodo</u> 1980-2002	Cirugía: 71 <u>Características de casos:</u> HDR-BT T1N0: 8, T2N0: 18 Sexo: H: 19, M:7 Edad media: 59,7 Tiempo seg medio: 61 m <u>Características de controles:</u> LDR-BT T1N0: 42, T2N0: 36 Sexo: H: 42, M:36 Edad media: 59,1 Tiempo seg medio: 98 m Cirugía T1N0: 42, T2N0: 29 Sexo: H: 39, M:32 Edad media: 62 T seg medio: 57 m	SG: T1: 72,9%, T2: 51,5% Muertes: 23% LDR-BT CL: 83%, recidiva local : 17%, metástasis: 33% SG: T1: 80%, T2: 72,2% Muertes: 42% Cirugía CL: 94%, recidiva local : 6%, metástasis: 15% SG: T1: 95,4%, T2: 93,8% Muertes: 4%	estadio I-II	<u>Conflicto de intereses:</u> No menciona	
Kakimoto 2003 (23)	<u>Objetivos:</u> Investigar el papel de la HDR-BT y LDR-BT en tumores de lengua en estadio t3 <u>Diseño:</u> Casos-contróles retrospectivo	<u>Número de participantes / grupo:</u> HDR-BT: 14 RTE+HDR-BT: 13 HDR-BT: 1 LDR-BT: 61 RTE+LDR-BT: 53 LDR-BT: 8 <u>Características de casos:</u>	<u>Efectividad</u> RTE+HDR-BT (2-3 años) CL: 71% NO, CLR: 1/9 SG: 57%, SE: 46%, SLE: 51% RTE+LDR-BT (2-3 años) CL: 67%, NO, CLR: 18/50 SG: 64%-61%, SE: 68%-64%, SLE:	Los resultados con tratamiento de HDR-BT vs LDR-BT fueron similar para tumores de lengua móvil en estadio T3. Sin embargo, son necesarios más estudios para HDR-BT debido al corto seguimiento y el	<u>Conflicto de intereses:</u> No menciona	2+

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
	Periodo 1974-1992	T3: 14, N+: 5 Sexo: H: 12, M:2 Edad media: 55 Tiempo seg medio: 21 m Características de controles: T3: 61, N+: 11 Sexo: H: 40, M:21 Edad media: 58 Tiempo seg medio: 49 m	49%-46% Complicaciones HDR-BT TB úlcera 3/14 LDR-BT TO 12/61 TB úlcera 3/61 (NS, TB p= 0,13, TO p=0,16)	pequeño número de casos del estudio.		
Yamazaki 2007 (33)	Objetivos: Estudiar la eficacia de las principales fuentes radiactivas utilizadas en la braquiterapia (LDR-BT Ra e Ir vs HDR-BT) y la influencia de la edad. Diseño: Casos-controles retrospectivo Periodo 1967-1999	Número de participantes / grupo: HDR-BT: 80 HDR-BT: 59 RTE+HDR-BT: 21 LDR-BT: 568 LDR-BT, Ra: 217 LDR-BT: 116 RTE+LDR-BT: 101 LDR-BT, Ir: 351 LDR-BT: 230 RTE+LDR-BT: 121 Características de casos: T1:24, T2: 47, T3: 9 Sexo: H: 63, M:17 Edad media: 56 Tiempo seg medio: 48 m	Efectividad NS HDR vs LDR HDR-BT o RTE+HDR-BT: (5 años) CL: 82% CL T1: 87%, T2:79%, T3:89% CLR: 66% SE: 89% LDR-BT o RTE+LDR-BT Ra: CL: 75%, CL T1:87%, T2:74%, T3:60% CLR: 63% SE: 86% Ir: CL: 75%, CL T1:79%, T2:73%, T3:65% CLR: 67% SE: 81%	Las tres principales fuentes radiactivas producen resultados que no fueron significativamente diferentes, y la edad resultó ser un factor que influye en los resultados	Conflicto de intereses: No menciona	2+

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
		<u>Características de controles:</u> Tiempo seg medio: 156 m <u>LDR-BT, Ra: 217</u> T1N0:77, T2N0: 103, T3N0: 37 Sexo: H: 146, M:71 Edad media: 56 <u>LDR-BT, Ir: 351</u> T1N0:111, T2N0: 202, T3N0: 38 Sexo: H: 212, M:139 Edad media: 55	<u>Análisis multivariado</u> Cl: T1 83%, T2 75%, T3 64% CLR: T1 74%, T2 64%, T3 54% Estadio T: T1 vsT2: OR 1,61 T1 vs T3: OR 2,27 Edad: <64 años vs >65: OR 1,63 <u>Complicaciones</u> HDR-BT o RTE+HDR-BT: Generales 17/80 (21%) HDR-BT: TO (4/59), TB (1/59), TA (6/59) RTE+HDR-BT: TO (2/21), TB (4/24) LDR-BT o RTE+LDR-BT <u>Ra:</u> Generales 34/217 (16%) LDR-BT: TO (4/116), TB (5/116), TA (1/116) RTE+LDR-BT: TO (11/101), TB (12/101), TA (1/101) <u>Ir:</u> Generales 57/351 (16%) LDR-BT: TO (6/230), TB (14/230), TA (3/230) RTE+LDR-BT: TO (20/121), TB (11/121), TA (3/121)			

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
			Pacientes RTE incremento de complicaciones			
Akiyama 2012 (19)	Objetivos Comparar los efectos de 60 Gy/10 fracciones (dos veces al día) con los de 54 Gy / 9 fracciones de HDR-BT en cáncer temprano de lengua. Diseño: Casos-contróles, análisis pareado retrospectivo Periodo 1996-2005	Número de participantes / grupo: HDR-BT 54 Gy: 17 HDR-BT 60 Gy: 34 Características HDR-BT 54 Gy T1N0: 7, T2N0: 10 Sexo: H: 12, M:5 Edad media: 56 Tiempo seg medio: 44 m HDR-BT 60 Gy T1N0: 16, T2N0: 18 Sexo: H: 26, M:8 Edad media: 54 Tiempo seg medio: 52 m	Efectividad (2-3 años) HDR-BT 54 Gy CL: 88%, Metástasis nodal: 9 pacientes Fallo local: 2 pacientes Muerte: 4 pacientes HDR-BT 60 Gy CL: 88%, Metástasis nodal: 13 pacientes Fallo local: 5 pacientes Muerte: 5 pacientes Complicaciones HDR-BT 54 Gy TB úlcera: 1 paciente TA: 2 pacientes HDR-BT 60 Gy TB úlcera: 1 paciente TO: 1 paciente TA: 2 pacientes	No se encontró asociación significativa entre la dosis total y la tasa de CL y complicaciones. El resultado de 54 Gy/9 frac fue similar a la de 60 Gy/10 fracciones en pacientes con cáncer temprano de lengua.	Conflicto de intereses: No menciona	2+

HDR-BT: braquiterapia alta tasa; LDR-BT: braquiterapia baja tasa, RTE: radioterapia externa, QT: quimioterapia; seg: seguimiento; H: hombre; M: mujer; TB: tejido blando; TO: tejido óseo; TA: ambos tejidos; CL: control local; CLR: control locorregional; RL: recidiva local; ML: metástasis local; SG: supervivencia global; SE: supervivencia específica; SLE: supervivencia libre de enfermedad; NS: no significativo

Tabla resumen de evidencia de estudios de series de casos

Referencia	Estudio	Población/ Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
Lau 1996 (24)	Objetivos: El objetivo es reducir la exposición a la radiación del personal que participa en el procedimiento y mantener un control local y tasas de complicaciones similares a las de HDR-BT Diseño: Serie de casos retrospectiva Periodo 1989-1993	Número de participantes: 27 pacientes Características T1N0:10, T2N0: 15 T3N0: 2 Sexo: H: 18, M:9 Edad media: 58 T seg medio: 36 m Intervención: HDR-BT	Efectividad (5 años) CL: 53% CLR: 1/9 SG: 66%, SE: 92%, SLE: 53% Complicaciones 25 pacientes TB: Grado 1 17 pacientes Grado 2 7 pacientes Grado 3 1 3 pacientes TO severa	Se observó una tendencia a una mayor incidencia de complicaciones graves en pacientes tratados con HDR-BT en comparación con controles históricos tratados con HDR-BT. No se recomienda la HDR-BT sin estudios de mayor nivel de evidencia	Comentarios: Las series de control histórico no están reflejadas en el estudio Conflicto de intereses: No menciona	3
Leung 1997 (26)	Objetivos: Evaluar la viabilidad de tratar los tumores de lengua con HDR-BT. Diseño: Serie de casos retrospectiva Periodo: 1994 and 1995	Número de participantes: 8 pacientes Características T1N0: 5, T2N0: 3 Sexo: H: 4, M:4 Edad media: 60 T seg medio: 26 m Intervención: HDR-BT	Efectividad CL: 100% Metástasis: 2 pacientes Complicaciones 1 paciente grado 3 necrosis del tejido blando y el hueso Mucositis resuelve 6-20 semanas	Tratamiento con HDR-BT es factible, presenta tasa de CL de 100%, con una morbilidad aceptable. Son necesarios más estudios para delinear el programa óptimo para esta modalidad de tratamiento.	Comentarios: Datos recogidos del resumen y RS de Yamazaki 2013 Conflicto de intereses: No menciona	3

Referencia	Estudio	Población/ Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
Leung 2002 (25)	Objetivos: Evaluar los resultados de los pacientes con cáncer de lengua temprano, tratados con HDR-BT Diseño: Serie de casos retrospectiva Periodo: 1991-2000	Número de participantes: 19 pacientes Características T1N0: 10, T2N0: 9 Sexo: H: 10, M: 9 Edad media: 60 T seg medio: 42 m Intervención: HDR-BT	Efectividad (4 años) CL: 94% SLE: 94,7% Muertes: 5 pacientes Complicaciones Todos los pacientes presentaron mucositis remite en 9 semanas $\pm$. TB: 2 pacientes necrosis grado 2 TO: 1 paciente	Nuestra experiencia con HDR-BT en tumores tempranos de lengua es alentadora, debido a una tasa de CL del 94,7% a los 4 años con una morbilidad aceptable. Son necesarios otros estudios para delinear el programa óptimo para este nuevo tratamiento.	Conflicto de intereses: No menciona	3
Akiyama 2014 (20)	Objetivos: Resultados preliminares sobre tratamiento con HDR-BT para el cáncer de lengua móvil usando el protocolo de dosis reducida (54 Gy) Diseño: Serie de casos retrospectiva Periodo: 2001-2009	Número de participantes: 18 pacientes Características: T1N0: 3, T2N0: 11, T3N0: 4 Sexo: H: 10, M: 8 Edad media: 61 T seg medio: 49 m Intervención: HDR-BT	Efectividad (2 años) CL: 82%, (T1: 100%, T2:72%, T3:100%) Recidiva local: 3 casos Metástasis cuello: 10 casos SG: 83%, (T1: 67%, T2:90%, T3:75%) Muertes: 5 pacientes Complicaciones Tox tardía moderada 5 pacientes Incluye necrosis TB y TO se controlan en todos los pacientes, excepto en uno	En conclusión, se encontró que una reducción de la dosis de 54 Gy en 9 fracciones durante 7 días en HDR-BT para el cáncer de lengua móvil es factible, especialmente para T1T2N0, tumores superficiales, para reducir la incomodidad del paciente	Comentarios: Autores comentan que confirma estudio anterior Akiyama 2012 Conflicto de intereses: Declaran no tener	3

Referencia	Estudio	Población/ Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
Petera 2014 (30)	Objetivos: Evaluación retrospectiva de HDR BT en pacientes con cáncer temprano de la cavidad oral y los factores que influyen en control tumoral. Diseño: Serie de casos retrospectiva Periodo: 2002-2013	Número de participantes: 29 pacientes lengua y 1 paciente suelo de la boca Características: T1N0: 22, T2N0: 7, T3: 1 Sexo: H: 15, M: 15 Edad media: 60 T seg medio: 40 m Intervención: HDR-BT después de cirugía	Efectividad (3 años) CL: 85,4% SG: 73%, SE: 73%, SLE: 65,4% Muertes: 8/30 Complicaciones TB: 13% (mucositis y radionecrosis) TO: 4,2% (osteonecrosis)	La HDR BT (18 x 3 Gy) es un tratamiento seguro para el cáncer oral con un buen CL.	Comentarios: Limitaciones retrospectivo y pequeño tamaño Mayoría pacientes estado avanzado, no candidatos para barquiterapia. Conflicto de intereses: Declaran no tener	3
Patra 2009 (29)	Objetivos: Evaluar la efectividad y toxicidad asociada con la RTE y la HDR-BT con Iridio-192 intersticial (192Ir) para el tratamiento del carcinoma epidermoide de la cavidad oral y orofaringe. Diseño: Serie de casos retrospectivo Periodo de realización: 2004-2006	Número de participantes / grupo: 33 pacientes, de ellos 20 son de cavidad oral (18 lengua móvil y 2 de base de la lengua) Características participantes: T1: 7, T2: 19, T3: 7 N+: 18 Sexo: H: 22, M: 11	Efectividad Datos sobre 20 pacientes de cavidad oral Respuesta completa: 90% Respuesta parcial: 10% Complicaciones TB: 12% mucositis de grado 3 Xerostomía grave grado 3-4 en 5 pacientes Hemorragia transitoria en 3 paciente	Los tumores de la cavidad oral y orofaringe se puede tratar con eficacia con HDR-BT tras la RTE. El CL es excelente y las tasas de complicaciones son aceptables.	Conflicto de intereses: No mencionan	3

Referencia	Estudio	Población/ Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
		Edad media: 65 T seg medio: 18-40 m <u>Intervención:</u> RTE HDR-BT				
Guinot 2010 (21)	<u>Objetivos:</u> Evaluar los resultados de la HDR-BT en carcinomas la lengua <u>Diseño:</u> Serie de casos, retrospectiva <u>Periodo:</u> 1999-2007	<u>Número de participantes:</u> 50 pacientes HDR-BT: 17 RTE+HDR-BT: 33 <u>Características:</u> T1: 17, T2: 25, T3: 8 N+: 16 Sexo: H: 33, M: 17 Edad media: 58 T seg medio: mínimo 6 meses <u>Intervención:</u> RTE+HDR-BT	<u>Efectividad</u> (3-5 años) <u>HDR-BT</u> CL:100%-100% SLE: 94%-82% <u>RTE+HDR-BT</u> CL:80%-69% SLE: 74%-69% <u>Efectividad según estadio</u> T1-2 (CL: 94,5%-91% y SLE: 92%-84%) T3 (CL: 43%-0%, SLE: 30%-30%) <u>Complicaciones</u> Tox tardía 10 pacientes TB necrosis: 8 pacientes TO necrosis: 2 pacientes	HDR-BT es un método efectivo para el tratamiento de tumores de lengua en los casos de bajo riesgo. Resultados de Cl y tasas de complicaciones similares a LDR-BT. La técnica promete resultados alentadores.	<u>Conflicto de intereses:</u> No mencionan	3

Referencia	Estudio	Población/ Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios y Conflictos de interés	NE
Ohga 2003 (28)	Objetivos: Pacientes con tumores de lengua uso de HDR-BT combinado con Bleomicina y RTE Diseño: Serie de casos retrospectiva Periodo:	Número de participantes: 28 Características p: T1N0: 8, T2N0: 15, T3N0: 5 Intervención: RTE+HDR-BT+QT	Efectividad (2 años) SLE: 96% (T1-2: 100%, T3: 80%) Complicaciones TB úlcera lengua: 11% (3/28) TB úlcera bucal baja: 4% (1/28) TO osteonecrosis: 4% (1/28)	La administración de bleomicina, permite la reducción de dosis al tumor (<60 Gy)	Comentarios: Basado en resumen, artículo en japonés	3
Nishioka 2006 (27)	Objetivos: Este estudio trata de evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo régimen de tratamiento, intra-arterial cisplatino mas RTE, más HDR-BT Diseño: Serie de casos retrospectiva Periodo: 2002	Número de participantes: 4 pacientes Características: T3: 1, T4: 3 N+: 2 Sexo: H: 1, M: 3 T seg medio: 35 m Intervención: RTE+HDR-BT+QT	Efectividad CLR: 100% Complicaciones TB: mucositis grado 3 100% No complicaciones vasculares o neurológicas	La combinación de la administración semanal de cisplatino intraarterial más RTE y HDR-BT parece eficaz para el carcinoma de lengua avanzado. Se necesitan más estudios con más pacientes para evaluar plenamente este nuevo tipo de régimen, en particular respecto a la eficacia y la toxicidad a largo plazo.	Comentarios: Estudio apoyado por Ayudas a la Investigación Científica (B18390325), del Ministerio de Educación, Ciencia y Cultura de Japón. Conflicto de intereses No mencionan	3

HDR-BT: braquiterapia alta tasa; LDR-BT: braquiterapia baja tasa, RTE: radioterapia externa, QT: quimioterapia; seg: seguimiento; H: hombre; M: mujer; TB: tejido blando; TO: tejido óseo; TA: ambos tejidos; CL: control local; CLR: control locorregional; RL: recidiva local; ML: metástasis local; SG: supervivencia global; SE: supervivencia específica; SLE: supervivencia libre de enfermedad; NS: no significativo

ANEXO D. Artículos incluidos y excluidos

Artículo	Situación
C. Stannard, G. Maree, S. Tovey, A. Hunter and J. Wetter. Iodine-125 brachytherapy in the management of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Brachytherapy 2014; 13: 405-12	Excluido, analiza Iodo y no da resultados separados para lengua móvil
B. K. Mohanti, P. Sahai, A. Thakar, K. Sikka, S. Bhasker, A. Sharma, et al. Institutional Experience of Interstitial Brachytherapy for Head and Neck Cancer with a Comparison of High- and Low Dose Rate Practice. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2014; 15: 813-818	Excluido, el estudio primario que realiza no da resultados por separado sobre el cáncer de lengua y los artículos incluidos en la revisión ya están incluidos en la de Yamazaki 2013.
H. Akiyama, K. Yoshida, H. Yamazaki, T. Takenaka, T. Kotsuma, K. Masui, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: preliminary results of a dose reduction trial. J Contemp Brachytherapy 2014; 6: 10-4	Incluido
Petera J, Sirak I, Laco J, Kasaova L, Tucek L, Dolezalova H. High-dose-rate brachytherapy in early oral cancer with close or positive margins. Brachytherapy. 2014 Sep 26.	Incluido
Yoshida K, Takenaka T, Akiyama H, Yamazaki H, Yoshida M, Masui K, et al. Three-dimensional image-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer. J Radiat Res. 2014;55(1):154-61.	Excluido, analiza dosis-volumen
H. Yamazaki, K. Yoshida, Y. Yoshioka, K. Shimizutani, S. Furukawa, M. Koizumi, et al. High dose rate brachytherapy for oral cancer. Journal of Radiation Research 2013; 54: 1-17	Incluido, revisión sistemática
Z. Liu, S. Huang and D. Zhang. High dose rate versus low dose rate brachytherapy for oral cancer - a meta-analysis of clinical trials (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2013: e65423	Excluido, no proporciona resultados separados para lengua móvil
Lapeyre M, Coche-Dequeant B, Moreira JF, Le Bourhis J, Peiffert D. Brachytherapy for head and neck cancers. Cancer Radiother. 2013;17(2):130-5.	Guía dosimétrica
J. Petera, I. Sirak, L. Tucek, M. Hodek, P. Paluska, L. Kasaova, et al. Predicting factors for locoregional failure of high-dose-rate brachytherapy for early-stage oral cancer. Personalized Medicine 2012; 9: 879-887	Excluido, pacientes incluidos en Petera 2014
A. Bartochowska, M. Wierzbicka, J. Skowronek, M. Leszczynska and W. Szyfter. High-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy in palliative treatment of head and neck cancers. Brachytherapy 2012; 11: 137-143	Excluido, no proporciona resultados separados para lengua móvil
H. Akiyama, K. Yoshida, K. Shimizutani, H. Yamazaki, M. Koizumi, Y. Yoshioka, et al. Dose reduction trial from 60 Gy in 10 fractions to 54 Gy in 9 fractions schedule in high-dose-rate interstitial brachytherapy for early oral tongue cancer. J Radiat Res 2012; 53: 722-6	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
L. Tucek, J. Petera, I. Sirak, M. Vosmik, H. Dolezalova, S. Brokesova, et al. Hyperfractionated high-dose rate brachytherapy in the treatment of oral tongue cancer. Rep Pract Oncol Radiother 2011; 16: 243-7	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Petera 2012
R. Khalilur, K. Hayashi and H. Shibuya. Brachytherapy for tongue cancer in the very elderly is an alternative to external beam radiation. Br J Radiol 2011; 84: 747-9	Excluido, pacientes tratados con LDR

Artículo	Situación
N. V. Sresty, T. Ramanjappa, A. K. Raju, K. R. Muralidhar and G. Sudarshan. Acquisition of equal or better planning results with interstitial brachytherapy when compared with intensity-modulated radiotherapy in tongue cancers. <i>Brachytherapy</i> 2010; 9: 235-8	Excluido, artículo dosimétrico y no aporta resultados en salud
J. L. Guinot, M. Santos, M. I. Tortajada, M. Carrascosa, E. Estelles, J. B. Vendrell, et al. Efficacy of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. <i>Brachytherapy</i> 2010; 9: 227-34	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
H. Yamazaki, T. Inoue, K. Yoshida, T. Kotsuma, Y. Yoshioka, M. Koizumi, et al. Assessment of influence of smoking, drinking, leukoplakia and dental irritation on local control of early oral tongue carcinoma treated with brachytherapy: Age and dental factors are potential prognostic factors. <i>Tumori</i> 2009; 95: 461-466	Excluido, pacientes con distintos tratamientos administrados, no ofrece resultados por separado
J. Petera, P. Matula, P. Paluska, I. Sirak, Z. Macingova, L. Kasaova, et al. High dose rate versus low dose rate brachytherapy in the treatment of tongue carcinoma - a radiobiological study. <i>Neoplasma</i> 2009; 56: 163-8	No se pudo acceder al texto completo
N. B. Patra, J. Goswami, S. Basu, K. Chatterjee and S. K. Sarkar. Outcomes of high dose rate interstitial boost brachytherapy after external beam radiation therapy in head and neck cancer-An Indian (single institutional) learning experience. <i>Brachytherapy</i> 2009; 8: 248-254	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
H. Yamazaki, T. Inoue, K. Yoshida, Y. Yoshioka, S. Furukawa, N. Kakimoto, et al. Comparison of three major radioactive sources for brachytherapy used in the treatment of node negative T1-T3 oral tongue cancer: influence of age on outcome. <i>Anticancer Res</i> 2007; 27: 491-7	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
M. Umeda, H. Komatsubara, Y. Ojima, T. Minamikawa, Y. Shibuya, S. Yokoo, et al. A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. <i>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> 2006; 34: 739-744	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
J. Petera, M. Dolezel, Z. Jirousek, L. Tucek, J. Bedrosova and T. Frgala. High dose rate brachytherapy in the treatment of oral cancer--the preliminary one institution experience. <i>Neoplasma</i> 2006; 53: 232-6	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Petera 2012
T. Nishioka, A. Homma, Y. Furuta, H. Aoyama, F. Suzuki, K. Ohmori, et al. A novel approach to advanced carcinoma of the tongue: cases successfully treated with combination of superselective intra-arterial chemotherapy and external/high-dose-rate interstitial radiotherapy. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2006; 36: 822-6	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
N. Kakimoto, T. Inoue, S. Murakami, S. Furukawa, K. Yoshida, Y. Yoshioka, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: influence of the non-irradiated period. <i>Anticancer Res</i> 2006; 26: 3933-7	Excluidos
K. Shimizutani, T. Inoue, Y. Yoshioka, N. Kakimoto, S. Murakami, S. Furukawa, et al. Late complications after high-dose-rate interstitial brachytherapy for tongue cancer. <i>Oral Radiology</i> 2005; 21: 1-5	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Kakimoto 2006
H. Yamazaki, T. Inoue, K. Yoshida, E. Tanaka, Y. Yoshioka, H. Nakamura, et al. Lymph node metastasis of early oral tongue cancer after interstitial radiotherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2004; 58: 139-46	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Yamazaki 2007, administra braquiterapia más radioterapia externa

Artículo	Situación
H. Yamazaki, T. Inoue, K. Yoshida, Y. Yoshioka, S. Furukawa, N. Kakimoto, et al. Brachytherapy for early oral tongue cancer: low dose rate to high dose rate. J Radiat Res 2003; 44: 37-40	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
J. C. Wadsley, M. Patel, C. D. Tomlins and J. Q. Gildersleve. Iridium-192 implantation for T1 and T2a carcinoma of the tongue and floor of mouth: retrospective study of the results of treatment at the Royal Berkshire Hospital. Br J Radiol 2003; 76: 414-7	Excluido, no ofrece resultados por separado sobre lengua móvil
N. Kakimoto, T. Inoue, S. Murakami, S. Furukawa, K. Yoshida, Y. Yoshioka, et al. Results of low- and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. Radiother Oncol 2003; 68: 123-8	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
Ohga S, Uehara S, Miyoshi M, Jingu K. [High-dose-rate brachytherapy with local injection of bleomycin for N0 oral tongue cancer--possibilities of the control of tumor implant by inserting applicators and the decrease in tumor dose]. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 2003;63(1):47-50. PubMed PMID: 12645123.	Incluido en la RS y desarrollado en el texto, pero datos solo de resumen, artículo en japonés
T. W. Leung, V. Y. Wong, K. H. Kwan, T. Y. Ng, C. M. Wong, S. Y. Tung, et al. High dose rate brachytherapy for early stage oral tongue cancer. Head Neck 2002; 24: 274-81	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
M. Glatzel, J. Buntzel, D. Schroder, K. Kuttner and D. Frohlich. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent and residual head and neck cancer. Laryngoscope 2002; 112: 1366-71	Excluido, no ofrece resultados por separado sobre lengua móvil
Y. Yoshioka, K. Yoshida, K. Shimizutani, S. Furukawa, T. Inoue, T. Teshima, et al. Proposal of a new grading system for evaluation of tongue hemiatrophy as a late effect of brachytherapy for oral tongue cancer. Radiother Oncol 2001; 61: 87-92	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Kakimoto 2006
H. Yamazaki, T. Inoue, K. Yoshida, A. Imai, Y. Yoshioka, E. Tanaka, et al. Influence of age on the results of brachytherapy for early tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 931-6	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Yamazaki 2003,
K. Shimizutani, Y. Koseki, T. Inoue, K. Yoshida, N. Kakimoto, S. Murakami, et al. Interstitial brachytherapy for carcinoma of the tongue using microSelectron-HDR. Oral Radiology 2001; 17: 95-101	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Shimizutani 2005
B. K. Mohanti, M. Bansal, S. Bahadur, N. K. Shukla, S. V. S. Deo, R. Prabhakar, et al. Interstitial brachytherapy with or without external beam irradiation in head and neck cancer: Institute rotary cancer hospital experience. Clinical Oncology 2001; 13: 345-352	Excluido, pacientes tratados con LDR
T. Inoue, K. Yoshida, Y. Yoshioka, S. Shimamoto, E. Tanaka, H. Yamazaki, et al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 171-5	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
M. Umeda, H. Komatsubara, N. Nishimatsu, S. Yokoo, Y. Shibuya and T. Komori. High-dose rate interstitial brachytherapy for stage I-II tongue cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 90: 667-70	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Umeda 2005
T. Inoue and T. Teshima. High dose rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: Part 1. Phase I/II study of HDR hyperfractionated interstitial brachytherapy for oral cancer. Gan To Kagaku Ryoho 2000; 27 Suppl 2: 287-90	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Inoue 2001

Artículo	Situación
T. Inoue. High-dose rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: Part 2. Phase III trial of HDR versus LDR interstitial brachytherapy for T1-T2N0 carcinoma of the mobile tongue. Gan To Kagaku Ryoho 2000; 27 Suppl 2: 291-5	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Inoue 2001
A. P. Sandhu, A. G. Robertson, D. S. Soutar, M. H. Webster, S. G. McNee, C. Deehan, et al. Interstitial iridium-192 implantation for recurrent and/or locally advanced head and neck cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999; 11: 371-8	Excluido, no ofrece resultados por separado sobre lengua móvil
M. S. Rudoltz, R. S. Perkins, R. W. Luthmann, T. D. Fracke, T. M. Green, L. Moye, et al. High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx. Laryngoscope 1999; 109: 1967-1973	Excluido, no ofrece resultados sobre lengua móvil
J. J. Mazon, A. Gerbaulet, J. M. Simon and C. Hardiman. How to optimize therapeutic ratio in brachytherapy of head and neck squamous cell carcinoma? Acta Oncologica 1998; 37: 583-591	Excluido, LDR y no ofrece resultados sobre lengua móvil
T. W. Leung, V. Y. Wong, C. M. Wong, S. Y. Tung, A. Tsang, M. Lowes, et al. Technical hints for high dose rate interstitial tongue brachytherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1998; 10: 231-6	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Leung 2002
T. W. Leung, V. Y. Wong, C. M. Wong, S. Y. Tung, C. M. Lui, L. C. Leung, et al. High dose rate brachytherapy for carcinoma of the oral tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 1113-20	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
M. Pernot, S. Hoffstetter, D. Peiffert, P. Aletti, M. Lapeyre, C. Marchal, et al. Role of interstitial brachytherapy in oral and oropharyngeal carcinoma: reflection of a series of 1344 patients treated at the time of initial presentation. Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 115: 519-26	Excluido, pacientes tratados con LDR
H. Y. Lau, J. H. Hay, A. D. Flores and W. J. Threlfall. Seven fractions of twice daily high dose-rate brachytherapy for node-negative carcinoma of the mobile tongue results in loss of therapeutic ratio. Radiother Oncol 1996; 39: 15-8	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
T. Inoue, T. Teshima, S. Murayama, K. Shimizutani, H. Fuchihata and S. Furukawa. Phase III trial of high and low dose rate interstitial radiotherapy for early oral tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 1201-4	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Inoue 2001
R. E. Friedrich, A. Krull, D. Hellner, R. Schwarz, D. Heyer, K. Plambeck, et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy with Ir-192 in patients with oral squamous-cell carcinoma. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 1995; 23: 238-242	Excluido, no ofrece resultados separados sobre lengua móvil
T. J. Podd, A. T. M. Carton, R. Barrie, P. Dawes, J. T. Roberts, L. F. A. Stassen, et al. Treatment of oral cancers using Ir-192 interstitial irradiation. British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery 1994; 32: 207-213	Excluido, no ofrece resultados separados sobre lengua móvil
Teshima T, Inoue T, Ikeda H, Murayama S, Furukawa S, Shimizutani K. Phase I/II study of high-dose rate interstitial radiotherapy for head and neck cancer. Strahlenther Onkol. 1992;168(11):617-21. PubMed PMID: 1455289.	Excluido, no ofrece resultados separados sobre lengua móvil

Artículo	Situación
H. Yamazaki, T. Inoue, K. Yoshida, Y. Yoshioka, S. Furukawa, N. Kakimoto, et al. Brachytherapy for early oral tongue cancer: low dose rate to high dose rate. J Radiat Res 2003; 44: 37-40	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
J. C. Wadsley, M. Patel, C. D. Tomlins and J. Q. Gildersleve. Iridium-192 implantation for T1 and T2a carcinoma of the tongue and floor of mouth: retrospective study of the results of treatment at the Royal Berkshire Hospital. Br J Radiol 2003; 76: 414-7	Excluido, no ofrece resultados por separado sobre lengua móvil
N. Kakimoto, T. Inoue, S. Murakami, S. Furukawa, K. Yoshida, Y. Yoshioka, et al. Results of low- and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. Radiother Oncol 2003; 68: 123-8	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
Ohga S, Uehara S, Miyoshi M, Jingu K. [High-dose-rate brachytherapy with local injection of bleomycin for N0 oral tongue cancer--possibilities of the control of tumor implant by inserting applicators and the decrease in tumor dose]. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 2003;63(1):47-50. PubMed PMID: 12645123.	Incluido en la RS y desarrollado en el texto, pero datos solo de resumen, artículo en japonés
T. W. Leung, V. Y. Wong, K. H. Kwan, T. Y. Ng, C. M. Wong, S. Y. Tung, et al. High dose rate brachytherapy for early stage oral tongue cancer. Head Neck 2002; 24: 274-81	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
M. Glatzel, J. Buntzel, D. Schroder, K. Kuttner and D. Frohlich. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent and residual head and neck cancer. Laryngoscope 2002; 112: 1366-71	Excluido, no ofrece resultados por separado sobre lengua móvil
Y. Yoshioka, K. Yoshida, K. Shimizutani, S. Furukawa, T. Inoue, T. Teshima, et al. Proposal of a new grading system for evaluation of tongue hemiatrophy as a late effect of brachytherapy for oral tongue cancer. Radiother Oncol 2001; 61: 87-92	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Kakimoto 2006
H. Yamazaki, T. Inoue, K. Yoshida, A. Imai, Y. Yoshioka, E. Tanaka, et al. Influence of age on the results of brachytherapy for early tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 931-6	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Yamazaki 2003,
K. Shimizutani, Y. Koseki, T. Inoue, K. Yoshida, N. Kakimoto, S. Murakami, et al. Interstitial brachytherapy for carcinoma of the tongue using microSelectron-HDR. Oral Radiology 2001; 17: 95-101	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Shimizutani 2005
B. K. Mohanti, M. Bansal, S. Bahadur, N. K. Shukla, S. V. S. Deo, R. Prabhakar, et al. Interstitial brachytherapy with or without external beam irradiation in head and neck cancer: Institute rotary cancer hospital experience. Clinical Oncology 2001; 13: 345-352	Excluido, pacientes tratados con LDR
T. Inoue, K. Yoshida, Y. Yoshioka, S. Shimamoto, E. Tanaka, H. Yamazaki, et al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 171-5	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
M. Umeda, H. Komatsubara, N. Nishimatsu, S. Yokoo, Y. Shibuya and T. Komori. High-dose rate interstitial brachytherapy for stage I-II tongue cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 90: 667-70	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Umeda 2005
T. Inoue and T. Teshima. High dose rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: Part 1. Phase I/II study of HDR hyperfractionated interstitial brachytherapy for oral cancer. Gan To Kagaku Ryoho 2000; 27 Suppl 2: 287-90	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Inoue 2001

Artículo	Situación
T. Inoue. High-dose rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: Part 2. Phase III trial of HDR versus LDR interstitial brachytherapy for T1-T2N0 carcinoma of the mobile tongue. Gan To Kagaku Ryoho 2000; 27 Suppl 2: 291-5	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Inoue 2001
A. P. Sandhu, A. G. Robertson, D. S. Soutar, M. H. Webster, S. G. McNee, C. Deehan, et al. Interstitial iridium-192 implantation for recurrent and/or locally advanced head and neck cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999; 11: 371-8	Excluido, no ofrece resultados por separado sobre lengua móvil
M. S. Rudoltz, R. S. Perkins, R. W. Luthmann, T. D. Fracke, T. M. Green, L. Moye, et al. High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx. Laryngoscope 1999; 109: 1967-1973	Excluido, no ofrece resultados sobre lengua móvil
J. J. Mazon, A. Gerbaulet, J. M. Simon and C. Hardiman. How to optimize therapeutic ratio in brachytherapy of head and neck squamous cell carcinoma? Acta Oncologica 1998; 37: 583-591	Excluido, LDR y no ofrece resultados sobre lengua móvil
T. W. Leung, V. Y. Wong, C. M. Wong, S. Y. Tung, A. Tsang, M. Lowes, et al. Technical hints for high dose rate interstitial tongue brachytherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1998; 10: 231-6	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Leung 2002
T. W. Leung, V. Y. Wong, C. M. Wong, S. Y. Tung, C. M. Lui, L. C. Leung, et al. High dose rate brachytherapy for carcinoma of the oral tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 1113-20	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
M. Pernot, S. Hoffstetter, D. Peiffert, P. Aletti, M. Lapeyre, C. Marchal, et al. Role of interstitial brachytherapy in oral and oropharyngeal carcinoma: reflection of a series of 1344 patients treated at the time of initial presentation. Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 115: 519-26	Excluido, pacientes tratados con LDR
H. Y. Lau, J. H. Hay, A. D. Flores and W. J. Threlfall. Seven fractions of twice daily high dose-rate brachytherapy for node-negative carcinoma of the mobile tongue results in loss of therapeutic ratio. Radiother Oncol 1996; 39: 15-8	Incluido en la RS y desarrollado en el texto
T. Inoue, T. Teshima, S. Murayama, K. Shimizutani, H. Fuchihata and S. Furukawa. Phase III trial of high and low dose rate interstitial radiotherapy for early oral tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 1201-4	Excluido, pacientes incluidos en el estudio de Inoue 2001
R. E. Friedrich, A. Krull, D. Hellner, R. Schwarz, D. Heyer, K. Plambeck, et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy with Ir-192 in patients with oral squamous-cell carcinoma. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 1995; 23: 238-242	Excluido, no ofrece resultados separados sobre lengua móvil
T. J. Podd, A. T. M. Carton, R. Barrie, P. Dawes, J. T. Roberts, L. F. A. Stassen, et al. Treatment of oral cancers using Ir-192 interstitial irradiation. British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery 1994; 32: 207-213	Excluido, no ofrece resultados separados sobre lengua móvil
Teshima T, Inoue T, Ikeda H, Murayama S, Furukawa S, Shimizutani K. Phase I/II study of high-dose rate interstitial radiotherapy for head and neck cancer. Strahlenther Onkol. 1992;168(11):617-21. PubMed PMID: 1455289.	Excluido, no ofrece resultados separados sobre lengua móvil

galicia



Consellería
de Sanidade

Innovación e Xestión
da Saúde Pública

Análise e Estudos

32

E



XUNTA
DE GALICIA

