

Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama y cáncer colorrectal

IA2010 /01

INVESTIGACIÓN AVALIATIVA

avaliat

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama y cáncer colorrectal

IA 2010/01

Santiago de Compostela, junio de 2010

Dirección avalia-t

Marisa López García

Autores

Paula Cantero Muñoz

M^a Aranzazu Eraso Urién

Alberto Ruano Raviña

Documentalista

Beatriz Casal Acción

Proyecto de investigación financiado con cargo a la convocatoria de proyectos de evaluación de Tecnologías Sanitarias del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) y del Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación para el año 2009 y cofinanciado con Fondos FEDER (PI08/90443).

Para citar este informe:

Cantero Muñoz P, Eraso Urién MA, Ruano Raviña A. Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama y cáncer colorrectal. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2009. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informe de evaluación; IA2010/01.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece al Dr Jose María Borrás Andres, Profesor Agregado del Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Barcelona-IDIBELL su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El revisor externo del documento no suscribe 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, avalia-t, este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

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

Dirección Xeral de Saúde Pública e Planificación

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

Depósito Legal: C 1959-2010

ISBN: 978-84-453-4916-8

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
RESUMEN CÁNCER DE MAMA	11
RESUMEN CÁNCER COLORRECTAL	15
SUMMARY OF BREAST CANCER	19
SUMMARY OF COLORECTAL CANCER	23
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1. CÁNCER DE MAMA	27
1.1.1. Epidemiología del cáncer de mama	27
1.1.2. Mortalidad	28
1.1.3. Supervivencia	29
1.1.4. Estadía de cáncer de mama	30
1.1.5. Tratamiento del cáncer de mama	32
1.2. CÁNCER COLORRECTAL	33
1.2.1. Epidemiología del cáncer colorrectal	33
1.2.2. Mortalidad	34
1.2.3. Supervivencia	35
1.2.4. Estadía de cáncer colorrectal	37
1.2.5. Tratamiento del cáncer colorrectal	38
1.3. RADIOTERAPIA	39
1.4. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA	41
2. OBJETIVOS	45
2.1. CÁNCER DE MAMA	45
2.2. CÁNCER COLORRECTAL	45
3. MÉTODOS	47
3.1. CÁNCER DE MAMA	47
3.1.1. Búsqueda bibliográfica	47
3.1.2. Criterios de selección de los estudios	47
3.1.3. Extracción de datos	49
3.1.4. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios	49
3.2. CÁNCER COLORRECTAL	50
3.2.1. Búsqueda bibliográfica	50
3.2.2. Criterios de selección de los estudios	50
3.2.3. Extracción de datos	51
3.2.4. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios	51
4. RESULTADOS DE CÁNCER DE MAMA	53
4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	53
4.2. RESULTADOS DE EFICACIA/EFFECTIVIDAD	54
4.2.1. Resultados de revisiones sistemáticas	54
4.2.2. Resultados de estudios primarios	56
4.3. RESULTADOS DE SEGURIDAD	60
4.4. RESULTADOS DE LOS PROYECTOS EN MARCHA	65
4.5. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	66
5. DISCUSIÓN CÁNCER DE MAMA	69
5.1. DISCUSIÓN DE LA BÚSQUEDA	69
5.2. DISCUSIÓN DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	69
5.3. DISCUSIÓN DE LA EFICACIA/EFFECTIVIDAD	70
5.4. DISCUSIÓN DE LA SEGURIDAD	76
5.5. DISCUSIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	81
6. RESULTADOS DE CÁNCER COLORRECTAL	83
6.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	83

6.2.	RESULTADOS DE EFICACIA/EFFECTIVIDAD	84
6.2.1	Resultados de revisiones sistemáticas	84
6.2.2	Resultados de estudios primarios	85
6.3.	RESULTADOS DE SEGURIDAD	93
6.3.1	Tumores primarios	93
6.3.2	Tumores recurrentes	98
6.3.3	Tumores primarios y recurrentes	99
6.4.	RESULTADOS DE LOS PROYECTOS EN MARCHA	101
6.5.	VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	102
7.	DISCUSIÓN CÁNCER COLORRECTAL	105
7.1.	DISCUSIÓN DE LA BÚSQUEDA	105
7.2.	DISCUSIÓN DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	105
7.3.	DISCUSIÓN DE LA EFICACIA/EFFECTIVIDAD	107
7.3.1	Tumores primarios	107
7.3.2	Tumores recurrentes	113
7.4.	DISCUSIÓN DE LA SEGURIDAD	115
7.4.1	Tumores primarios	116
7.4.2	Tumores recurrentes	120
7.5.	DISCUSIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	121
8.	CONCLUSIONES	123
8.1.	CONCLUSIONES CÁNCER DE MAMA	123
8.2.	CONCLUSIONES CÁNCER COLORRECTAL	124
9.	RECOMENDACIONES	127
10.	BIBLIOGRAFÍA	129
11.	ANEXOS	139
	ANEXO A. CLASIFICACIÓN TNM PARA EL CÁNCER DE MAMA SEGÚN LA AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER	139
	ANEXO B. CLASIFICACIÓN TNM PARA EL CÁNCER COLORRECTAL SEGÚN LA AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER Y LA INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER	141
	ANEXO C. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	142
	ANEXO D. TABLAS DE EVIDENCIA: RESULTADOS CÁNCER DE MAMA	147
	ANEXO E. TABLAS DE EVIDENCIA: RESULTADOS CÁNCER COLORRECTAL	154
	ANEXO F. ARTÍCULOS EXCLUIDOS CÁNCER DE MAMA	161
	ANEXO G. CRITERIOS DE TOXICIDAD RTOG/EORTC (RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP / EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER)	163
	ANEXO H. CRITERIOS DE TOXICIDAD ESCALA SOMA-LENT (LATE EFFECTS OF NORMAL TISSUE-SUBJECTIVE, OBJECTIVE, MANAGEMENT, AND ANALYTIC)	165
	ANEXO I. ARTÍCULOS EXCLUIDOS CÁNCER COLORRECTAL	167

LISTA DE ABREVIATURAS

Gy: Gray

HDR: High Dose Rate

HDR-IORT (Brachytherapy): Braquitarapia de alta dosis

IOERT: Intra Operative Electron Radiation Therapy

IORT: Intra Operative Radiation Therapy

OMS: Organización Mundial de la Salud.

REF: Radiación Externa Fraccionada (EBRT)

RIO: Radioterapia Intraoperatoria

TLE: Transferencia Lineal de Energía

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Supervivencia del cáncer de mama en mujeres ajustada por edad, sexo y raza a 5 años (1999-2005)	30
Tabla 2. Estadificación del cáncer según el sistema TNM de la AJCC (10)	31
Tabla 3. Clasificación TNM y estadio según la AJCC para el cáncer de mama (12)	31
Tabla 4. Supervivencia del cáncer colorrectal a los 5 años ajustada por edad, sexo y raza .	36
Tabla 5. Clasificación TNM y estadio según la AJCC y la UICC para el cáncer colorrectal (25, 26)	37
Tabla 6. Criterios de calidad para la valoración de los estudios de cáncer de mama	50
Tabla 7. Criterios de calidad para la valoración de los estudios de cáncer colorrectal.....	51
Tabla 8. Resultados de las revisiones sistemáticas sobre cáncer de mama	56
Tabla 9. Resultados de eficacia de los estudios primarios en cáncer de mama	60
Tabla 10. Resultados de toxicidad de los estudios primarios en cáncer de mama.....	64
Tabla 11. Resultados de los ensayos clínicos en cáncer de mama desarrollados en los Estados Unidos.....	65
Tabla 12. Resultado de la aplicación de la escala de valoración de la calidad de los estudios de cáncer de mama	66
Tabla 13. Resultados de la revisión sistemática sobre cáncer colorrectal	85
Tabla 14. Resultados de efectividad en cáncer primario colorrectal avanzado	89
Tabla 15. Resultados de efectividad en cáncer colorrectal recurrente.....	91
Tabla 16. Resultados de efectividad en cáncer colorrectal primario y recurrente.....	93
Tabla 17. Resultados de seguridad en cáncer primario colorrectal	97
Tabla 18. Resultados de seguridad en cáncer colorrectal recurrente.....	98
Tabla 19. Resultados de seguridad en cáncer colorrectal primario y recurrente.....	101
Tabla 20. Resultado de los ensayos clínicos en cáncer colorrectal desarrollados en Estados Unidos sobre cáncer colorrectal.....	102

Tabla 21. Resultado de la aplicación de la escala de valoración de la calidad de los estudios de cáncer colorrectal	102
--	------------

Tabla 22. Porcentaje de recurrencias locales en función del área radiada.....	112
--	------------

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de la tasa mortalidad ajustada por cáncer de mama en España (1992-2006) (7)	29
Figura 2. Supervivencia a los 5 años en Europa para el cáncer de mama	30
Figura 3. Evolución de la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal en España (1992-2005) 35	
Figura 4. Supervivencia a los 5 años en Europa para el cáncer colorrectal	37
Figura 5. Resultados de la búsqueda bibliográfica en cáncer de mama.....	53
Figura 6. Resultados de la búsqueda bibliográfica en cáncer colorrectal	83

RESUMEN CÁNCER DE MAMA

Introducción: el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer, presentando a nivel mundial la mayor incidencia y mortalidad entre las mujeres. La OMS localiza las mayores incidencias (80-90 casos/100 000 mujeres) en países desarrollados como Estados Unidos, Australia y Europa (Norte y Oeste). Se estima que una de cada diez mujeres desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida, produciéndose la mayoría de los casos avanzados en mujeres adultas de más de 50 años de edad, aumentando el riesgo linealmente con la edad. A nivel europeo se calcula que la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8%. El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama dependerá del tamaño y extensión del tumor y de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales o distales. Las tasas de supervivencia han mejorado paulatinamente alcanzando cifras del 85% gracias a las mejoras en el cribado y en el tratamiento. La radioterapia se ha perfilado como una parte esencial del tratamiento combinado del cáncer, produciéndose en las últimas décadas un interés creciente por las técnicas radioterápicas diseñadas para tratar solo la porción de la mama considerada en mayor riesgo de desarrollar recidivas locales, ya que aproximadamente el 85% de las recurrencias locales se producen en las proximidades del tumor primario durante los 5 primeros años tras el diagnóstico. La evolución de las técnicas radioterápicas ha permitido la aplicación de tratamientos técnicamente más sofisticados con la filosofía de alcanzar mayores dosis de radiación eficaces sin aumentar la incidencia de efectos adversos, ya que las estructuras sensibles se desplazan o protegen en el momento de administrar la radiación. Entre estas técnicas se encuentra la RIO, la cual trata de mejorar el control local de la enfermedad mediante la administración visual y directa de una elevada dosis de radiación en el tiempo quirúrgico permitiendo aumentar la dosis y disminuir la toxicidad por menor irradiación de los tejidos sanos.

Objetivos: los objetivos principales de este informe son evaluar la eficacia y efectividad y seguridad de la RIO en pacientes con cáncer de mama en términos de supervivencia y control local de la enfermedad, así como determinar su impacto sobre la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura científica hasta octubre de 2009 en las siguientes bases de datos: (a) bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, tales como HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) y la Biblioteca Cochrane Plus y (b) bases de datos generales, como Medline, Embase, ISI Web of Knowledge (Institute for Scientific Information) e IME (Índice Médico Español). Para completar todo este proceso también se consultaron las bases de datos del Instituto Nacional de Salud de EEUU (Clinicaltrials.gov), registros internacionales como CCT (Current Controlled Trials), Tripdatabase, así como una búsqueda general en internet en páginas de calidad (organizaciones, sociedades científicas, ...) y la revisión manual de la bibliografía referida en los mismos. Dos revisores independientes y ciegos revisaron y seleccionaron los artículos de manera independiente siguiendo unos criterios de inclusión y

exclusión previamente establecidos. Esta información se sintetizó en tablas de evidencia. La valoración de la calidad de los estudios fue realizada por dos investigadores mediante el empleo de una escala específica adaptada para ello.

Resultados: la búsqueda bibliográfica recuperó 394 estudios de los que se incluyeron 14 que cumplieron los criterios de selección. Ningún estudio presentó un diseño comparativo. Se localizaron 3 revisiones sistemáticas, siendo el resto de los estudios series de casos. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes en los estadios iniciales del cáncer de mama (T0-T2) llegando algunos a evaluar el T3. La dosis de RIO utilizada osciló entre los 10Gy y los 24Gy combinándose con la administración posterior de EBRT (45-50Gy en la mayoría de los casos). Dos estudios administraron exclusivamente RIO sin EBRT postoperatoria, utilizando las mayores dosis de RIO (20-24Gy). De forma global el control local de la enfermedad alcanzó cifras superiores al 98% al año y 4 años mostrando una supervivencia global del 99% a los 5 años y del 90,9% a los 7 años. En el caso de los estudios que utilizaron exclusivamente RIO el control local de la enfermedad fue aproximadamente del 98% a los 2-4 años y la supervivencia global del 99% a los 2 años, aunque este dato fue aportado por sólo un estudio. Para valorar la toxicidad se utilizaron las escalas RTOG/EORTC y SOMA-LENT. En cuanto a las complicaciones agudas la mayoría fueron de carácter leve-moderado (grado 0-2) principalmente de tipo cutáneo, fibrosis, retracción de la piel y atrofia, aunque también se desarrollaron casos de necrosis, telangiectasia o dolor moderado (grado 2-3). La incidencia de complicaciones crónicas severas fue escasa, destacando un caso de necrosis de grado IV. En el resto de los casos fueron mayoritariamente de grado moderado o leve destacando la fibrosis localizada o en toda la mama, y las complicaciones de tipo dermatológico (cambios de pigmentación, retracción o atrofia) como las más frecuentes. También se presentaron casos de dolor, edema e infección.

Discusión: la mayoría de los estudios evalúan la eficacia de la asociación de la RIO a la EBRT en el tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de mama sobre pacientes de bajo riesgo, con tumores invasivos de tamaño no superior a 2-3cm. Ningún estudio evaluó el estadio T4 y el T3 fue analizado por solo dos estudios. El resto de los estudios consideraron los estadios T1-2 indicando un control local de la enfermedad a los 4 años superior al 98% y una incidencia de metástasis a distancia del 5% a los 4 años. Los estudios que utilizaron exclusivamente la RIO como único tratamiento radioterápico, aunque fueron escasos, indicaron un control local de la enfermedad del 99% a los 2 años disminuyendo a un 95% a los 4 años. Para valorar los resultados de toxicidad se han utilizado diferentes escalas de gradación, principalmente la escala RTOG/EORTC y LENT-SOMA lo cual podría representar una posible limitación de este informe, aunque en el caso de la toxicidad tardía se ha relatado una buena correlación entre ambas escalas. La incidencia de complicaciones agudas no superó el 9% aunque algunos estudios mostraron incidencias superiores, próximas al 60%, siendo mayoritariamente de carácter leve-moderado destacando las reacciones dermatológicas (fibrosis, edema, eritema o liponecrosis). Los estudios que utilizaron la RIO como único tratamiento radioterápico (21-24Gy) mostraron las menores incidencias de complicaciones agudas, aunque estos datos proceden de un reducido número de estudios. Las complicaciones crónicas más severas (grado 3) como la fibrosis y las alteraciones de la piel (cambios de pigmentación

o telangiectasia) se asociaron con las radiaciones más altas (24Gy). Las mujeres tratadas con dosis de 24Gy desarrollaron fibrosis de grado 3 en el 30% de los casos, disminuyendo notablemente su incidencia al disminuir la dosis (2% con 20Gy). Al comparar los resultados radiológicos (mamográficos y ecocardiográficos) de la RIO (22-24Gy) con la EBRT, se observó mayor número de distorsiones estructurales y edema con la RIO siendo estas diferencias especialmente evidentes a partir de los 12 meses con la adición de necrosis y calcificaciones.

Conclusiones: a pesar de que la evidencia sobre la utilización de la RIO en el cáncer de mama es escasa y de que los estudios disponibles son de baja calidad, las pacientes tratadas con RIO parecen tener una supervivencia ligeramente superior a aquellas en las que se aplican otras terapias. Por otra parte, la RIO aparece como una técnica relativamente segura, ya que los efectos adversos observados son comparables al tratamiento con radioterapia externa.

NOTA: En la fase de edición de este informe ha salido publicado en el Lancet un ensayo clínico aleatorizado comparando RIO con radioterapia externa con unos 1.000 pacientes en cada brazo. Los resultados indican unas recurrencias locales a 4 años muy similares y que la toxicidad de RIO es ligeramente inferior. Estos resultados suponen añadir un fuerte componente a favor del uso de RIO en cáncer de mama en fases iniciales al conseguir resultados similares con ambos tratamientos, además de aumentar en gran manera la calidad de la evidencia disponible.

RESUMEN CÁNCER COLORRECTAL

Introducción: el cáncer colorrectal en términos de incidencia ocupa a nivel mundial la cuarta posición entre los hombres y la tercera entre las mujeres y en términos de mortalidad la cuarta posición tanto en hombres como en mujeres. En España, a diferencia de los registros internacionales, su incidencia no ha surgido grandes variaciones en las últimas décadas situándose en la zona media-baja europea. Gracias a los avances en las técnicas de detección y las mejoras en los tratamientos la mortalidad en nuestro país se ha estabilizado en los últimos años, mostrando supervivencias superiores al 60% entre hombres adultos de 60-64 años de edad. La supervivencia a los 5 años en las etapas iniciales es próxima al 90% aunque disminuye drásticamente si éste se ha diseminado o presenta metástasis a un 69% y 11% respectivamente. La radioterapia es uno de los factores fundamentales del tratamiento del cáncer colorrectal, ya que es capaz de eliminar tumores localizados y administrada antes de la cirugía es capaz de reducir el tamaño del tumor y facilitar la cirugía. Aproximadamente el 88% de los pacientes con cáncer de recto podrían precisar radioterapia. En las últimas décadas se han producido importantes avances en las técnicas de radiación intraoperatoria como parte integrante del tratamiento combinado en diversos tipos de tumores especialmente en los estadios localmente avanzados, en asociación con la radioterapia convencional. Uno de los principales inconvenientes del cáncer colorrectal son las recidivas locales, por lo que la RIO al permitir administrar dosis superiores de radiación teóricamente mejora el control local de la enfermedad sin aumentar la toxicidad asociada, por lo que se presenta como una alternativa prometedora.

Objetivos: los objetivos principales de este informe son evaluar la efectividad y seguridad de la RIO en pacientes con cáncer colorrectal en términos de supervivencia y control local de la enfermedad, así como determinar su impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer colorrectal.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura científica hasta octubre de 2009 en las siguientes bases de datos: (a) bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, tales como HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) y la Biblioteca Cochrane Plus y (b) bases de datos generales, como Medline, Embase, ISI Web of Knowledge (Institute for Scientific Information) e IME (Índice Médico Español). Para completar todo este proceso también se consultaron las bases de datos del Instituto Nacional de Salud de EE.UU (Clinicaltrials.gov), registros internacionales como CCT (Current Controlled Trials), Tripdatabase, así como una búsqueda general en internet en páginas de calidad (organizaciones, sociedades científicas, ...) y la revisión manual de la bibliografía referida en los mismos. Dos revisores independientes y ciegos revisaron y seleccionaron los artículos de manera independiente siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Esta información se sintetizó en tablas de evidencia. La valoración de la calidad de los estudios fue realizada por ambos investigadores mediante el empleo de una escala específica adaptada especialmente para ello.

Resultados: la búsqueda bibliográfica recuperó 426 estudios de los que se incluyeron 14 que cumplieron los criterios de selección. Se localizaron una

revisión sistemática y tres estudios comparativos correspondiendo el resto de los estudios con series de casos. La efectividad de la RIO en el tratamiento de los estadios localmente avanzados del cáncer colorrectal (T3-4) fue evaluada por 6 estudios, relatando un control local de la enfermedad superior al 80% a 5-6 años y una supervivencia global próxima al 65% a 5 años. El protocolo de tratamiento sufrió modificaciones en diversas ocasiones, aunque de forma general la dosis de RIO administrada fue determinada en función del estado de los márgenes de resección, liberándose entre 7,5-10Gy en caso R0, entre 10-15Gy en caso R1 y entre 15-20Gy en caso R2. La eficacia de la RIO en el tratamiento de los pacientes con recurrencias fue del 60% a 5 años mostrando una supervivencia global ligeramente superior al 30% a 5 años, procediendo estos resultados de tan solo dos estudios. Los restantes estudios evaluaron de forma conjunta pacientes con tumores primarios y recurrentes obteniendo de forma global similares resultados. Las complicaciones más destacadas a corto plazo fueron de tipo gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos) presentándose casos de infección en el acceso quirúrgico, pequeñas obstrucciones intestinales o alteraciones de la funcionalidad anorrectal, asociando los mayores grados de incapacidad intestinal con las mayores dosis de radiación. A largo plazo la neuropatía periférica y la estenosis de los uréteres fueron las complicaciones más relevantes y frecuentes presentando de manera global una morbilidad superior al 40%-50%. La calidad de vida fue evaluada únicamente por un estudio en el que se revelan serias limitaciones sobre el estado funcional, social, urogenital y sexual siendo ligeramente superior en el caso de presentar recurrencias tumorales.

Discusión: la heterogeneidad encontrada en diversas características de los pacientes así como en aspectos asociados a la realización de la técnica considerados relevantes y la calidad media-baja que de forma general presentan los estudios podría limitar el establecimiento de conclusiones definitivas. De forma global la dosis de RIO se determinó en función de la afectación de los márgenes de resección (R0: 7,5-10Gy, R1: 10-15Gy, R2: 15-20Gy), obteniendo un control local de la enfermedad localmente avanzada entre el 80%-98% aunque es necesario resaltar que más de la mitad de los estudios modificaron el protocolo de tratamiento lo cual podría justificar parte de la variabilidad encontrada, ya que la quimiorradiación neoadyuvante presenta por sí misma un efecto beneficioso sobre el control local por lo que los resultados podrían estar sobreestimados. Sin embargo al utilizar dosis superiores (15-20Gy) se obtiene un control local ligeramente superior a pesar de que el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento neoadyuvante fue menor, por lo que se podría sugerir un efecto positivo de la RIO sobre el control local ya que además se observó menor porcentaje de recidivas locales en el área radiada con RIO en comparación con las desarrolladas en el campo tratado con EBRT. Otro aspecto de especial relevancia es el estado de los márgenes de resección considerado como un factor predictor independiente de control local y de supervivencia, ya que las mayores recurrencias y las peores supervivencias se asocian con la presencia de márgenes positivos (R1, R2). La supervivencia obtenida fue un 10% superior a la indicada por el estudio EURO CARE-4, en el que la cobertura poblacional no superó el 35% (pacientes diagnosticados entre 1995 y 2002). Los pacientes con recurrencias tumorales representan un grupo bastante heterogéneo en cuanto a la carga tumoral y al tratamiento previo recibido. El control local en estos pacientes fue

del 54%-68% a 3-5 años con la utilización de tratamiento combinado con cirugía, RIO (10-20Gy) y quimiorradiación. Para evaluar la toxicidad se han utilizado diferentes escalas, lo cual podría representar una limitación de este trabajo. La adición de la RIO al tratamiento quirúrgico muestra mayor número de complicaciones aunque ésta no aumenta la gravedad de las mismas. La morbilidad aguda osciló entre el 30%-40% siendo principalmente de grado leve-moderado. Se indica que la función anorrectal es dosis dependiente ya que las mayores dosis de radiación se asociaron a las mayores incapacidades intestinales. A largo plazo las complicaciones más destacadas fueron la neuropatía periférica y la estenosis de los uréteres, indicando que dosis $\leq 12,5$ Gy se asocian con menor frecuencia de complicaciones pélvicas. En cuanto a la calidad de vida se observó a largo plazo un deterioro significativo del estado funcional y social así como de la función urogenital y sexual, sin embargo estos resultados son aportados sólo por un estudio, considerando además los autores que podría también deberse a la influencia del daño quirúrgico producido sobre los nervios autónomos pélvicos.

Conclusiones: la evidencia disponible sobre el uso de RIO en cáncer colorrectal avanzado o recurrente es de baja calidad. Los resultados indican que en general, la supervivencia global es similar a la obtenida con tratamientos convencionales (cirugía, radioterapia externa y quimioterapia), aunque el control local de la enfermedad parece ligeramente superior en cánceres localmente avanzados. Para tumores recurrentes, la evidencia disponible, además de tener baja calidad, es escasa. En cuanto a la seguridad, la RIO en cáncer colorrectal presenta efectos adversos a corto y medio plazo equiparables a los que presenta la radioterapia externa.

SUMMARY OF BREAST CANCER

Introduction: Breast cancer is the leading malignant neoplasm in women, registering the highest female incidence and mortality worldwide. According to the World Health Organisation, the highest incidences (80-90 cases/100,000 women) are to be found in developed countries, such as the USA, Australia and Europe (northern and western). It is estimated that one out of every ten women will develop breast cancer over her lifetime, with the most advanced cases occurring among adult women aged over 50 years and risk increasing linearly with age. At a European level, the probability of developing breast cancer before reaching 75 years of age is put at 8%. Prognosis of patients with breast cancer depends on tumour size and spread, and the presence of metastasis in regional or distal lymph nodes. Survival rates have gradually improved, rising to figures of 85% thanks to improvements in screening and treatment. Radiotherapy has shown itself to be an essential part of combined cancer treatment. Indeed, recent decades have witnessed a growing interest in radiotherapy techniques designed to treat only the portion of the breast deemed to be at greatest risk of developing local relapse, since approximately 85% of local recurrences occur in the proximity of the primary tumour within the first 5 years of diagnosis. Progress in radiotherapy techniques has allowed for the application of technically more sophisticated treatments, based on the philosophy of administering higher doses of effective radiation without increasing the incidence of adverse effects, inasmuch as sensitive structures are mobilised and shielded when radiation is administered. Such techniques include intraoperative radiotherapy (IORT), which seeks to improve local control of the disease by visual and direct administration of a high dose of radiation at the time of surgery, thereby enabling dosages to be increased and healthy tissue preserved.

Objectives: The principal objectives of this report were: to assess the efficacy, effectiveness and safety of IORT in patients with breast cancer, in terms of survival and local control of the disease; and to ascertain its impact on the quality of life of such patients.

Methods: A systematic review of the scientific literature published until October 2009 was conducted in the following databases: (a) specialised systematic-review databases, such as Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) and the Cochrane Plus Library; and, (b) general databases, such as Medline, Embase, ISI Web of Knowledge (Institute for Scientific Information) and *Índice Médico Español* (IME). To complete this process, we also: consulted the databases of the US National Institute of Health (Clinicaltrials.gov) and international registers such as Current Controlled Trials (CCT) and Tripdatabase; conducted a general search of quality Internet web pages (organisations, scientific societies, etc.); and carried out a manual review of the references cited in the studies included. Two independent, blinded reviewers examined and selected the papers separately in accordance with pre-established inclusion and exclusion criteria. This information was then summarised in evidence tables. Study quality was assessed by both researchers, using a specific scale specially adapted for the purpose.

Results: The bibliographic search retrieved 394 studies. Of these, 14 that met the selection criteria were included. No study displayed a comparative design. Three systematic reviews were located, and the remainder were case-series studies. While most of the studies included patients in the initial stages of breast cancer (T0-T2), some also evaluated T3. IORT dosages ranged from 10Gy to 24Gy, with these being combined with subsequent administration of external beam radiation therapy (EBRT) (dosages of 45Gy-50Gy in most cases). Two studies exclusively administered IORT without postoperative EBRT, and used the highest IORT doses (20Gy to 24Gy). Overall local control of the disease surpassed 98% at 1 and 4 years, and overall survival was 99% at 5 years and 90.9% at 7 years. In the case of those studies that exclusively used IORT, local control of the disease was approximately 98% at 2-4 years, and overall survival was 99% at 2 years, though the latter finding was based on only one study. Toxicity was assessed using the Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) and Late Effects Normal Tissue Task Force/Subjective, Objective, Management, Analytic (LENT/SOMA) scales. Insofar as acute complications were concerned, most were mild-to-moderate (grades 0-2) and cutaneous in nature (fibrosis, skin retraction and atrophy), though there were also cases of necrosis, telangiectasia or moderate pain (grades 2-3). Incidence of severe chronic complications was low, though mention should be made of one case of grade IV necrosis; in all the remaining cases, they were mainly mild-to-moderate, with the most frequent being fibrosis, whether localised or affecting the whole breast, and dermatological-type complications (changes of pigmentation, retraction or atrophy). There were also cases of pain, oedema and infection.

Discussion: Most of the studies assessed the efficacy of the association between IORT and EBRT for treating the initial stages of breast cancer in low-risk patients with invasive tumours of a size not exceeding 2-3 cm. No study assessed stage T4, and only two studies analysed stage T3. The remaining studies considered stages T1-2, reporting local control of the disease of over 98% at 4 years and incidence of distal metastases of 5% at 4 years. The studies, albeit few in number, that exclusively used IORT as the sole radiotherapy treatment, reported local control of the disease of 99% at 2 years, declining to 95% at 4 years. Toxicity results were assessed using different grading scales, principally the RTOG/EORTC and LENT-SOMA scales, and though this might constitute one possible limitation of this report, good correlation was nevertheless observed between the two scales in the case of late toxicity. Incidence of acute complications did not exceed 9%, though some studies reported higher incidences of close on 60%: these were mainly mild-to-moderate in nature, with dermatological reactions (fibrosis, oedema, erythema or fat necrosis) prevailing. The studies that used IORT as sole radiotherapy treatment (21-24Gy) reported the lowest incidences of acute complications, though these data were based on a small number of studies. The most severe chronic complications (grade 3), such as fibrosis and skin alterations (pigmentation changes or telangiectasia) were associated with the highest radiation dosages (24Gy). Women treated with doses of 24Gy developed grade-3 fibrosis in 30% of cases, with incidence declining sharply as dosage was reduced (2% with 20Gy). When radiological (mammography and echocardiography) results of IORT (22Gy-24Gy) were

compared against those of EBRT, IORT was observed to result in a higher number of structural distortions and oedema, and these differences became especially evident after 12 months with the addition of necrosis and calcifications.

Conclusions: Despite the fact that there is little evidence of the use of IORT in breast cancer and that the studies available are of low quality, patients treated with IORT appear to display a slightly better survival rate than do patients to whom other therapies are administered. Moreover, IORT would seem to be a relatively safe technique, since the adverse effects observed are comparable to those of treatment with external radiotherapy.

SUMMARY OF COLORECTAL CANCER

Introduction: Colorectal cancer ranks fourth among men and third among women in terms of worldwide incidence, and fourth in both sexes in terms of mortality. In contrast to international registers, incidence in Spain has not suggested wide variations in recent decades and lies within the medium-low European stratum. Thanks to advances in detection techniques and improvements in treatment, mortality in Spain has stabilised in recent years, with survival rates among adult males aged 60-64 years exceeding 60%. In the initial stages of the disease, survival at 5 years is close on 90%, though in cases where the disease has spread or shows metastasis, survival falls sharply to 69% and 11% respectively. Radiotherapy is a fundamental factor in colorectal cancer treatment, since it is capable of eliminating localised tumours and, if administered preoperatively, can reduce tumour size and facilitate surgery. Approximately 88% of patients with rectal cancer may require radiotherapy. In recent decades, important advances have been made in intraoperative radiation techniques as an integral part of combined treatment of various types of tumours, particularly in locally advanced stages, in association with conventional radiotherapy. One of the principal drawbacks of colorectal cancer is local recidivation, so that by enabling higher doses of radiation to be administered, intraoperative radiotherapy (IORT) theoretically improves local control of the disease without increasing associated toxicity, and would thus seem to offer a promising alternative.

Objectives: The main objectives of this report were: to assess the effectiveness and safety of IORT in patients with colorectal cancer, in terms of survival and local control of the disease; and to ascertain its impact on the quality of life of such patients.

Methods: A systematic review of the scientific literature published until October 2009 was conducted in the following databases: (a) specialised systematic-review databases, such as Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) and the Cochrane Plus Library; and, (b) general databases, such as Medline, Embase, ISI Web of Knowledge (Institute for Scientific Information) and *Índice Médico Español* (IME). To complete this process, we also: consulted the databases of the US National Institute of Health (Clinicaltrials.gov) and international registers such as Current Controlled Trials (CCT) and Tripdatabase; conducted a general search of quality Internet web pages (organisations, scientific societies, etc.); and carried out a manual review of the references cited in the studies included. Two independent, blinded reviewers examined and selected the papers separately in accordance with pre-established inclusion and exclusion criteria. This information was then summarised in evidence tables. Study quality was assessed by both researchers, using a specific scale specially adapted for the purpose.

Results: The bibliographic search retrieved 426 studies. Of these, 14 that met the selection criteria were included. One systematic review and three comparative studies were located, and the remainder were case-series studies. Six studies evaluated the effectiveness of IORT for treating locally advanced stages of colorectal cancer (T3-4), reporting local control of the disease of over 80% at 5-6 years and overall survival of just under 65% at 5 years. Although the

treatment protocol was amended on an number of occasions, the IORT dose administered was generally decided on the basis of resection margin status, with 7.5-10Gy being released in the event of R0, 10-15Gy in the event of R1, and 15-20 Gy in the event of R2. The efficacy of IORT for treatment of patients with recurrences was 60% at 5 years, with an overall survival of slightly over 30% at 5 years, though these results were drawn from just two studies. The remaining studies assessed patients with primary and recurrent tumours jointly, obtaining similar results overall. The main short-term complications were of a gastrointestinal nature (diarrhoea, nausea, vomiting): patients presented with cases of infection in surgical access, small intestinal obstructions or alterations of anorectal function, with the highest degrees of incapacity of the intestine being associated with the highest doses of radiation. Peripheral neuropathy and stenosis of the ureters were the most relevant and frequent long-term complications, registering an overall morbidity in excess of 40%-50%. Quality of life was assessed by only one study, in which serious limitations in functional, social, argental and sexual status were revealed, with these proving slightly greater in cases of tumour recurrence.

Discussion: The heterogeneity observed in different patient characteristics and in those aspects of the technique's performance deemed relevant, plus the medium-low quality generally displayed by the studies, could limit the possibilities of arriving at any final conclusions. Although IORT dosages were generally decided on the basis of resection margin status (R0: 7.5-10Gy; R1: 10-15Gy; R2: 15-20Gy), thereby obtaining local control of locally advanced primary disease in the order of 80%-98%, it must be stressed that over half of the studies amended the treatment protocol. This might account for part of the variability observed, inasmuch as neoadjuvant chemoradiation has a beneficial effect on local control *per se*, so that the results might possibly be overestimated. Nonetheless, the use of higher doses (15-20Gy) would lead to slightly better local control being achieved despite the fact that a lower percentage of patients might be receiving neoadjuvant treatment. Accordingly, a positive effect of IORT on local control might be suggested, bearing in mind, moreover, that the percentage of local relapses was lower in the area irradiated with IORT than in the treatment field targeted by external beam radiation therapy (EBRT). Another aspect of special relevance is resection margin status, regarded as an independent predictive factor of local control and survival, since the highest numbers of recurrences and worst survivals are associated with the presence of positive margins (R1, R2). The survival rate obtained was 10% higher than that indicated by the EURO CARE-4 study, in which population coverage did not exceed 35% (and patients were diagnosed from 1995 to 2002). Patients with tumour recurrences represent a fairly heterogeneous group in terms of tumour burden and previous treatment received. Local control in such patients was 54%-68% at 3-5 years using treatment combined with surgery, IORT (10-20Gy) and chemoradiation. Toxicity was assessed using different scales, which may amount to a study limitation. While the addition of IORT to surgical treatment displays a greater number of complications, it does not increase their severity. Acute morbidity ranged from 30%-40% and was mainly of mild-to-moderate. Anorectal function appears to be dose-dependent, since higher doses of radiation were associated with greater intestinal incapacities. The most serious long-term

complications were peripheral neuropathy and stenosis of the ureters, indicating that doses $\leq 12.5\text{Gy}$ are associated with a lower frequency of pelvic complications. In terms of quality of life, there was significant long-term deterioration in functional and social status and in urogenital and sexual function, yet these results were furnished by only one study, with the authors considering, moreover, that such deterioration might be due to the influence of surgical damage on the pelvic autonomic nerves.

Conclusions: Available evidence on the use of IORT for advanced or recurrent colorectal cancer is of low quality. The results indicate that, in general, overall survival is similar to that obtained with conventional treatments (surgery, external radiotherapy and chemotherapy), though local control of the disease appears to be slightly better in locally advanced cancers. For recurrent tumours, little evidence is available and of low quality. Insofar as safety is concerned, in the case of colorectal cancer IORT displays short- and medium-term adverse effects comparable to those observed for external radiotherapy.

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud, define el cáncer como un término genérico que engloba más de 200 enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Lo que le confiere la característica de malignidad es la proliferación de células anormales que crecen más allá de sus límites normales y tienen la capacidad de invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos o tejidos, dando lugar a la formación de metástasis. Se producen alteraciones en el material genético que son el resultado de la interacción de factores genéticos propios del individuo con factores externos llamados carcinógenos, que pueden ser de tipo físico (luz ultravioleta o radiación ionizante), químico (asbesto, humo del tabaco) o biológico (infecciones causadas por virus, bacterias o parásitos).

La transformación de una célula normal en tumoral abarca varias etapas consistentes en la progresión de una lesión preinvasiva en tumor maligno. En primer lugar se produce la exposición al agente carcinogénico (iniciación) que implica la presencia de un daño latente. A continuación interviene un segundo agente que estimula la manifestación del daño inicial y que desemboca en la aparición de un tumor detectable (promoción) y finalmente se produce la división y multiplicación celular (progresión) (1).

Dos de los tumores más frecuentes en los países desarrollados y por tanto en España son el cáncer de mama y el cáncer colorrectal, por lo que la mejora en su prevención o en su tratamiento tendría una gran repercusión siendo por ello objetivo de este trabajo.

1.1. Cáncer de mama

1.1.1. Epidemiología del cáncer de mama

Según los datos aportados por la OMS en su informe anual sobre el cáncer, en 2008 se han producido 12,4 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo (6,6 en hombres y 5,7 en mujeres) y 7,6 millones de muertes (4,2 en hombres y 3,3 en mujeres). Globalmente, el cáncer de pulmón es el que presenta la mayor incidencia y mortalidad entre los hombres, mientras que el cáncer de mama lo es para las mujeres (1).

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer, siendo los factores de riesgo más importantes el sexo femenino y la edad. Las mujeres presentan 100 veces más probabilidades de desarrollar un cáncer de mama que los hombres, de manera que una de cada diez mujeres sufrirá un cáncer de mama a lo largo de su vida, mientras que tan solo el 1% de los cánceres de mama se presentan en varones. La mayoría de los casos avanzados se producen en mujeres de más de 50 años, aumentando el riesgo linealmente con la edad. La edad de la menarquia (edad de la primera menstruación), la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia son las tres etapas en la vida de

la mujer que ejercen un impacto importante en su incidencia y probablemente son las responsables del 70%-80% de la variabilidad de su frecuencia en los diferentes países (2). El riesgo de desarrollar un cáncer de mama aumenta con el número de ciclos ováricos acumulados. Este riesgo disminuye alrededor de un 15% por cada año de retraso en la edad de la menarquia y en cambio aumenta un 3% por cada año de retraso en la edad de la menopausia.

La OMS indica que la incidencia del cáncer de mama es baja (<20/100 000 mujeres) en las regiones sub-Saharianas, China y en el este asiático, excepto en Japón, localizándose las mayores incidencias (80-90 casos/100 000 mujeres) en América del Norte, en algunas regiones de América del Sur (incluyendo Argentina y Brasil), en el Norte y Oeste de Europa y en Australia (1).

La *American Cancer Society* de Estados Unidos indica que tras el continuo aumento experimentado por el cáncer de mama en las décadas anteriores, su incidencia ha disminuido un 2,2% anual en el período 1999-2005, mostrando grandes variaciones en cuanto a la raza, siendo más frecuente en la raza blanca (124,8 casos/100 000 hab) especialmente a partir de los 45 años de edad (3). Las estimaciones previstas para el 2009 indican que se producirán en Estados Unidos 1,5 millones de nuevos casos de cáncer de los cuales alrededor del 27% serán debidos al cáncer de mama (4).

La situación en Europa es similar a las anteriores, diagnosticándose en el 2006 más de 3,1 millones de casos nuevos de cáncer. El cáncer de mama fue el más frecuente entre las mujeres europeas, estimándose que en los países de la Unión Europea la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8% (5). En las mujeres el cáncer de mama representó el 28,9% del total, seguido por el cáncer colorrectal (13,1%) y el de uréter (10%). A nivel europeo, España se encuentra en la zona intermedia baja, no superando la media europea, situándose por debajo de países como Bélgica, Irlanda o Países Bajos, y con una incidencia global en mujeres para el 2006 de 93,6 casos/100 000 (6). Entre las diferentes Comunidades Autónomas se observan algunas variaciones mostrando Cataluña, Navarra, Asturias y Canarias las mayores incidencias.

1.1.2. Mortalidad

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial, al que se le atribuyen 7,9 millones de defunciones en el año 2007, aproximadamente el 13% de la mortalidad total. El cáncer de pulmón es el responsable de la mayor parte de la mortalidad anual con 1,4 millones de muertes, seguido por el cáncer de estómago (866 000 defunciones), colon (677 000), hígado (653 000) y mama (548 999). Se estima que el número de defunciones anuales mundiales por cáncer siga en aumento, llegando a alcanzar los 12 millones de muertes en el 2030 (1).

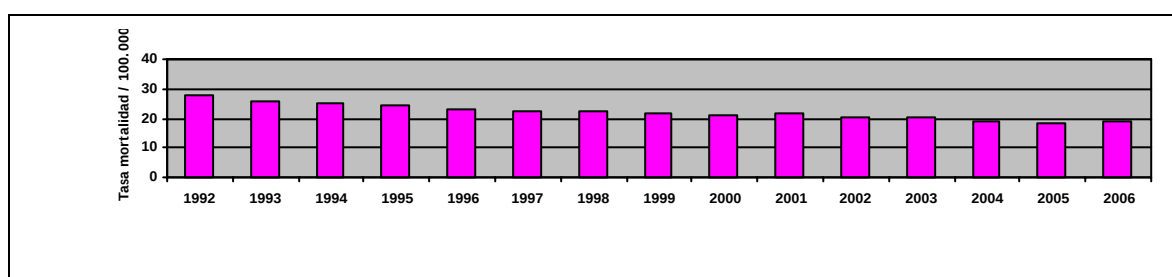
En Estados Unidos el cáncer representa la segunda causa de mortalidad general suponiendo el 23,1% del total de las muertes producidas en el 2006, por detrás de las causas cardiovasculares que causaron el 26,0%. La *American Cancer Society* estima que en el 2009 se producirán 0,6 millones de muertes por cáncer,

de las cuales el 15% serán debidas al cáncer de mama en mujeres. A partir de la década de los 90, la mortalidad por cáncer de mama en Estados Unidos ha mostrado una tendencia descendente, principalmente en las mujeres <50 años (3,2% año), reflejo de los avances en la detección precoz y en las mejoras del tratamiento (4).

En Europa, en 2006 se han producido 1,7 millones de muertes por cáncer, siendo el cáncer de pulmón el más frecuente (25%), seguido por el cáncer colorrectal (12,2%), de mama (7,8%) y estómago (6,9%). Para el conjunto de países de la Unión Europea España muestra una buena perspectiva siendo junto con Finlandia los países europeos con menor mortalidad, situándose muy por debajo de la media europea. Al igual que en el continente americano, la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en diversas regiones europeas, principalmente en las mujeres jóvenes (6).

En España la mortalidad global por cáncer ha sufrido en la última década un incremento medio anual del 0,10% en los hombres debido al aumento de la mortalidad del cáncer colorrectal, sin embargo, en las mujeres se ha producido una disminución media anual del 0,5% durante la década de los 90, gracias a la disminución de la mortalidad del cáncer de mama (1,4% anual). La tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres comienza a descender en España a partir de 1992, mostrando en el período 1992-2006 un descenso global superior al 8% como se puede observar en la figura 1. En 2006 las defunciones por tumores malignos representaron el 26,5% del total, lo que supuso una tasa de mortalidad general de 223,1 casos/100 000 habitantes. Por comunidades autónomas, los mayores descensos se presentan en Navarra y La Rioja a partir del año 1992, encontrando las mayores tasas de mortalidad en Asturias, País Vasco, Baleares y Canarias (5).

Figura 1. Evolución de la tasa mortalidad ajustada por cáncer de mama en España (1992-2006) (7)



Fuente de datos: Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad por cáncer en España. Series 1992-2006.

1.1.3. Supervivencia

A nivel mundial, la supervivencia del cáncer de mama ha aumentado lentamente en los países desarrollados, donde alcanza cifras del 85% gracias a las mejoras en el cribado y en los tratamientos, mientras que la supervivencia en los países en desarrollo sigue siendo alrededor del 50%-60% (1).

En Estados Unidos la supervivencia del cáncer de mama a los 5 años ha mejorado notablemente pasando del 63% en la década de los 60 al 89% en la actualidad. En el caso de tumores localizados las tasas de supervivencia llegan a alcanzar el 98%, mientras que si el tumor se ha diseminado o ha desarrollado metástasis alcanzado los ganglios linfáticos u otros órganos la supervivencia a los 5 años disminuye a un 84% y 23% respectivamente (tabla 1) (4).

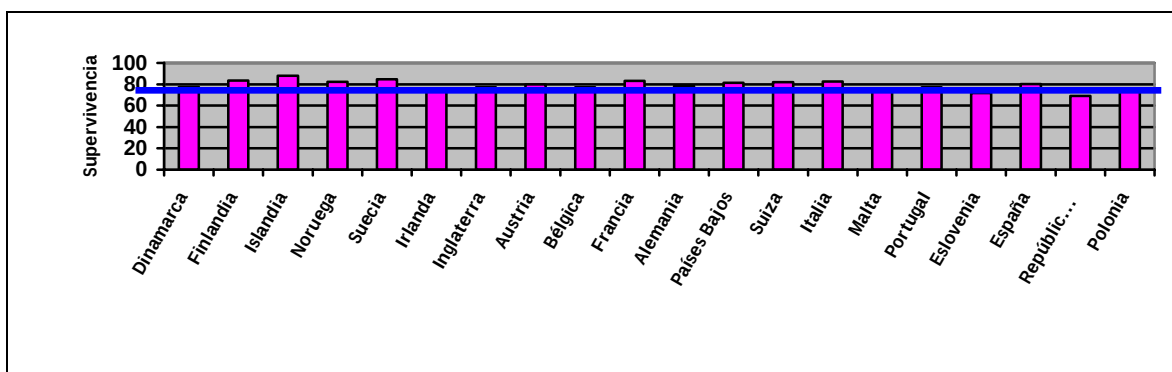
Tabla 1. Supervivencia del cáncer de mama en mujeres ajustada por edad, sexo y raza a 5 años (1999-2005)

	Todas etapas	Localizado	Regional	Distante	Otros	In situ
Cáncer mama invasivo (%)	89,1	98,3	83,5	23,3	57,7	100,0

Fuente de datos: Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Cancer statistic review 1975-2006. National Cancer Institute, 2009 (8).

A nivel europeo, los resultados del estudio EUROCORE-4 (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients) muestran que la supervivencia media a los 5 años ajustada por edad para los 2,7 millones de casos de cáncer diagnosticados entre 1995 y 1999 y seguidos hasta 2003 presentan marcadas diferencias entre la población europea. La supervivencia del cáncer de mama en España a los 5 años del diagnóstico se sitúa alrededor del 80%, como puede observarse en la figura 2, ligeramente por encima de la media europea (79,4%), mostrando una situación similar a países como Holanda o Austria, y por debajo de países como Islandia, Finlandia o Suecia que muestran las mayores supervivencias (9).

Figura 2. Supervivencia a los 5 años en Europa para el cáncer de mama



Fuente de datos: Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. European Journal of Cancer. 2009;45:931-91 (9).

1.1.4. Estadía del cáncer de mama

El pronóstico de las pacientes con cáncer depende del tamaño y extensión del tumor y de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales o distales. Estas variables se incluyen en la clasificación TNM desarrollada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC), donde T hace referencia al grado de penetración del tumor, N a la presencia o ausencia de cáncer en los ganglios linfáticos y M a la presencia o

ausencia de metástasis a distancia, como puede consultarse en la siguiente tabla (10).

Tabla 2. Estadificación del cáncer según el sistema TNM de la AJCC (10)

Tumor primario (T)	Tx: el tumor primario no puede ser evaluado
	T0: no hay evidencia de tumor primario
	Tis: carcinoma in situ
	T1-4: tamaño y/o alcance del tumor primario
Ganglios linfáticos regionales (N)	Nx: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
	N0: no hay metástasis ganglionar linfática regional
	N1-3: metástasis de los ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión)
	Mx: metástasis a distancia no puede ser evaluada
Metástasis (M)	M0: no hay metástasis a distancia
	M1: metástasis a distancia

La estadificación del cáncer de mama basada en el sistema TNM ha incorporado en el año 2003 las nuevas técnicas de imagen y de anatomía patológica para el diagnóstico como son la técnica del ganglio centinela (utilización de contraste para localizar el nódulo linfático de drenaje del tumor y su posterior resección en el acto quirúrgico para comprobar la existencia de células cancerosas), la evaluación inmunohistoquímica de los ganglios y la cuantificación de ganglios afectados como factor de situación de estadificación.

En el caso del cáncer de mama, la localización de células tumorales exclusivamente en el interior del conducto mamario (pared de los lobulillos o conductos galactóforos) sin metástasis o infiltración, se denomina carcinoma in situ o Tis y se clasifica como estadio 0. Los carcinomas operables loco-regionales invasivos con/sin afectación de los ganglios linfáticos axilares se clasifican dentro de los estadios I, II y algunos IIIA. Los estadios IIIB, IIIC y algunos IIIA los forman los carcinomas inoperables loco-regionales con/sin afectación ganglionar axilar y/o afectación de la piel y pared torácica y el carcinoma metastático (con afectación a otros órganos como el hueso o el hígado) o recurrente indica el estadio IV (tabla 3) (11).

Tabla 3. Clasificación TNM y estadio según la AJCC para el cáncer de mama (12)

Estadios según AJCC	TNM cáncer de mama
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio IIA	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Estadio IIIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Estadio IIIA	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1, N2 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0
Estadio IIIC	T4 N1, N2 M0
Estadio IV	Cualquier T N3 M0
	Cualquier T, cualquier N, M1

Una descripción más detallada de la clasificación TNM de la AJCC para el cáncer de mama puede consultarse en el anexo A.

1.1.5. Tratamiento del cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama incluye diversas posibilidades, dependiendo su elección de aspectos clínicos y patológicos del tumor, del TNM (tamaño tumoral, afectación ganglionar y presencia de metastasia), de la presencia de receptores hormonales, de la positividad para algunos factores biológicos como Her2, comorbilidad, edad y estado hormonal (premenopausia, menopausia) (11, 13). El tratamiento puede ser local y/o sistémico y dependerá de la ubicación y tamaño del tumor, del análisis mamográfico, del tamaño de la mama y de la actitud de la paciente de conservar la mama.

El tratamiento convencional del cáncer de mama en estadios iniciales (I y II) consiste en el tratamiento quirúrgico del tumor primario mediante mastectomía o cirugía conservadora de la mama, ambas en combinación con la disección de los ganglios linfáticos axilares o la biopsia del ganglio centinela (13-16).

La cirugía conservadora normalmente se acompaña de radioterapia externa postoperatoria o también llamada adyuvante, en cambio, en la mastectomía solo se recomienda en los casos de alto riesgo de recidiva local, definida por el tamaño del tumor y la afectación de los ganglios linfáticos. Las pacientes con mayor riesgo son aquellas con 4 o más ganglios positivos, tumores primarios grandes (T3-T4) y márgenes de resección positivos (17). La mastectomía radical, que supone la extirpación de toda la mama, ganglios linfáticos axilares y/o revestimiento de los músculos del pecho se ha ido sustituyendo por la mastectomía radical modificada en la que se extirpa la mama pero se preservan los músculos pectorales. Existen diferentes tipos de cirugía conservadora (tumorectomía, mastectomía segmentaria o cuadrantectomía) que dependen de la cantidad y localización del tejido mamario que se extirpa alrededor del tumor (13).

La radioterapia adyuvante a la cirugía conservadora generalmente se administra 6 semanas después de la cirugía, excepto si la paciente recibe quimioterapia adyuvante en cuyo caso se puede retrasar. Se recomiendan dosis fraccionadas diarias durante 5-6 semanas (45-50Gy y fracciones 1,8-2,0Gy) y una sobreimpresión “*boost*”) sobre el lecho de tumorectomía. Una dosis de sobreimpresión entre 10-16Gy reducen el riesgo de recurrencia local sobre un 5% a los 10.8 años y en pacientes menores de 40 años la reducción de recurrencia disminuyó del 23.9% al 13.5% a favor del boost (14, 15, 18).

En el caso de tumores inoperables localmente avanzados (III o IV) o tumores inflamatorios (infiltración de los vasos linfáticos y la piel con inflamación de la mama) el tratamiento estándar es la quimioterapia neoadyuvante (quimioterapia previa a la cirugía) seguida, si es posible, de cirugía y radioterapia. Representa una buena alternativa en el tratamiento de tumores operables de gran tamaño ya que reduce su tamaño permitiendo la realización posterior de cirugía

conservadora. La quimioterapia neoadyuvante es una opción adecuada en tumores operables en fases iniciales (I, II y IIIA) en los que se cumplen los criterios para la realización de cirugía conservadora, en cambio está contraindicada en caso de no confirmarse la presencia de un cáncer invasivo (13).

Si existen ganglios positivos después de la mastectomía, la radioterapia reduce el riesgo de recurrencia local a 5 años de un 23% a un 6%. En mujeres con 1 a 3 ganglios positivos la tasa de recurrencia local a 5 años se reduce con radioterapia un 12%, y en caso de estar comprometidos 4 o más ganglios se reduce un 14% (13). Si el tumor ha sufrido metástasis (estadio IV) su tratamiento incluye la terapia hormonal y/o quimioterapia. La cirugía puede estar indicada en pacientes seleccionadas, como aquellas que precisan una mastectomía paliativa para tratar lesiones ulceradas y dolorosas de la mama, metástasis cerebrales o compresión medular por metástasis vertebrales o derrames pleurales o pericárdicos, mientras que la radioterapia se utiliza como parte integrante del tratamiento paliativo de la metástasis sintomática localizada, metástasis ósea dolorosa, metástasis irresecable del sistema nervioso central, lesiones ulceradas o dolorosas de la mama o la pared torácica. También se debe administrar tras la cirugía para descomprimir las metástasis intracraneales o de la médula espinal (19).

La tasa de recurrencia local en una mama sometida a tratamiento conservador es superior al 20% y varía en función de la técnica quirúrgica utilizada, produciéndose aproximadamente el 85% de las recidivas locales en los tejidos adyacentes al tumor primario tras la cirugía conservadora. El 85% de las recurrencias se producen durante los primeros 5 años tras el diagnóstico. Mientras que en el estadio I se producen entre un 10%-30% de recurrencias a los 10 años tras el tratamiento, en el estadio II son entre un 40%-50% a los 5 años y tras la administración de radioterapia post-quirúrgica las recurrencias locales ocurren en menos del 10% de los casos (20, 21).

1.2. Cáncer colorrectal

1.2.1. Epidemiología del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal, en términos de incidencia, ocupa la cuarta posición a nivel mundial entre los hombres (por detrás del cáncer de pulmón, próstata y estómago) y la tercera posición entre las mujeres, después del cáncer de mama y de cuello uterino (1).

El cáncer de colon y recto representa aproximadamente el 9,4% del total de los casos de cáncer en el mundo, lo que equivale a 1 millón de nuevos casos al año. Su incidencia muestra amplias variaciones geográficas, encontrándose las mayores tasas en países como Nueva Zelanda, Australia, Estados Unidos, Europa y más recientemente en Japón, mientras que las menores se localizan en Asia y África. La incidencia del cáncer de colon es unas tres veces superior a la de recto, aunque los datos varían entre los diferentes registros. Se observan patrones similares en ambos sexos en el caso del cáncer de colon, aunque la

incidencia en los hombres es entre un 20%-50% superior que la de las mujeres para el cáncer de recto. Diferencias en la dieta y en el estilo de vida, particularmente en la ingesta de alcohol y en la actividad física, se cree que son las responsables de gran parte de esta variabilidad. El cáncer colorrectal es una neoplasia relativamente frecuente, especialmente en los países desarrollados, aunque con el tiempo en países de alto riesgo como Estados Unidos su incidencia desciende, mientras que en países como Japón donde anteriormente el riesgo global era bajo su incidencia está en aumento (1).

En Estados Unidos, según la *American Cancer Society*, la incidencia del cáncer colorrectal ha disminuido en las dos últimas décadas, pasando de los 66,3 casos/100 000 habitantes en 1985 a los 46,4 casos/100 000 en 2005, observándose el mayor descenso a partir del año 1998 (-2,8% año/hombres y -2,2% año/mujeres). Existen grandes variaciones en cuanto a la raza, presentando mayor incidencia la raza negra (58,8 casos/100 000 hab)(3). Se estima que en 2009 se produzcan en Estados Unidos 1,5 millones de nuevos casos de cáncer, de los cuales el 20% serán de colon y recto (4, 22).

La situación en Europa es similar a las anteriores, diagnosticándose en el 2006 más de 3,1 millones de casos nuevos de cáncer. En Europa el cáncer colorrectal ocupó la tercera posición tanto en hombres como en mujeres, por detrás del cáncer de próstata y el de mama, representando el 13% del total de casos diagnosticados en 2006 de los cuales aproximadamente el 30% se localizaron en el recto (6, 22). A nivel europeo España se sitúa en la zona intermedia baja, no superando la media europea, situándose muy por debajo de países como Hungría, República Checa, Alemania, Austria o Irlanda con una incidencia de 54,4 casos/100 000 habitantes.

A diferencia de los registros internacionales, la incidencia del cáncer colorrectal en España no ha sufrido grandes variaciones en los últimos años, mostrando una incidencia en el año 1998 de 53,4 casos/100 000 y de 54,4 casos/100 000 habitantes en el 2006. Sin embargo existen grandes variaciones en cuanto al sexo, duplicando los hombres la incidencia de las mujeres, de manera que para el período 1997-2000 los hombres presentaron el 63% de los casos y las mujeres el 37% (5). Con respecto a la edad también existen variaciones en la incidencia, incrementándose de manera notoria a partir de los 50 años. También se observan diferencias entre Comunidades Autónomas, siendo Cataluña, Navarra o Asturias las Comunidades Autónomas que presentan mayores incidencias (6).

1.2.2. Mortalidad

En términos de mortalidad el cáncer colorrectal ocupa la cuarta posición en hombres y mujeres, por detrás del cáncer de pulmón, estómago e hígado en los hombres, y por detrás del cáncer de mama, pulmón y estómago en las mujeres (1).

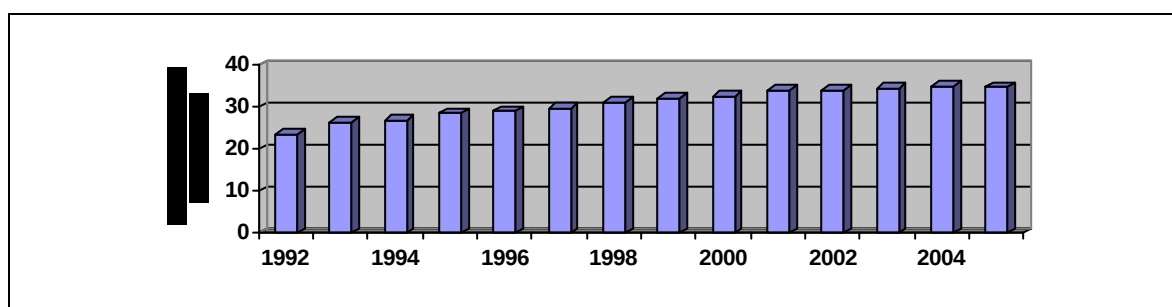
La *American Cancer Society* estima que en Estados Unidos en el 2009 se producirán 0,6 millones de muertes por cáncer, de los cuales el 18% serán

debidos al cáncer colorrectal. La mortalidad por cáncer colorrectal ha disminuido durante las últimas décadas mostrando los mayores descensos a partir del año 2002 (4,2%/año de 2002-2005). Estos descensos son reflejo de la disminución de la incidencia y de las mejoras en la detección precoz y en los tratamientos (4).

En Europa en 2006 se han producido 1,7 millones de muertes por cáncer, siendo el cáncer de pulmón el más frecuente (25%), seguido por el colorrectal (12,2%), mama (7,8%) y estómago (6,9%). Para el conjunto de países de la Unión Europea España ocupa una situación intermedia con respecto al cáncer de colon y recto por detrás de Austria, Portugal, República Checa o Irlanda, superando ligeramente la media europea. A diferencia de Estados Unidos, la mortalidad por cáncer colorrectal ha aumentado en Europa un 1,8% desde el 2004 ocupando la segunda posición tanto en hombres como en mujeres (6). Los métodos de screening contribuyen de manera eficaz a reducir el riesgo de mortalidad, obteniéndose en un metaanálisis reciente una reducción del 16% en la mortalidad con la utilización de la sangre oculta en heces (22).

En España la mortalidad global por cáncer ha sufrido en la última década un incremento medio anual del 0,10% en los hombres debido al aumento de la mortalidad del cáncer colorrectal, aunque en los últimos años se observa una cierta estabilización posiblemente debido a las mejoras terapéuticas y al diagnóstico precoz (figura 3). El cáncer de colon y recto representa la segunda causa de muerte por cáncer en España, situándose por detrás del cáncer de pulmón en los hombres y del de mama en las mujeres. Entre los hombres muestra tasas de mortalidad superiores al 60% a partir de los 60-64 años de edad, mientras que entre las mujeres no llega a alcanzar el 30% para la misma cohorte de edad. Por Comunidades Autónomas las mayores tasas se encuentran en Asturias, Galicia y Castilla León, destacando en 2005 Castilla León entre las mujeres y Asturias entre los hombres (5).

Figura 3. Evolución de la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal en España (1992-2005)



Fuente de datos: Ministerio Sanidad y Política Social. Series 1981-2005: Mortalidad por causa de muerte, España y comunidades autónomas (23).

1.2.3. Supervivencia

Gracias a su relativo buen pronóstico global, la mortalidad del cáncer colorrectal es aproximadamente la mitad de su incidencia. A nivel mundial, se observa una supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 50% gracias a las mejoras del

tratamiento, aunque estos datos varían considerablemente en función de las opciones de tratamiento y de la situación geográfica, de manera que la supervivencia en los hombres a los 5 años es en torno al 65% en Estados Unidos, del 54% en el Oeste de Europa, del 34% en Europa del Este y del 30% en la India (1).

El cáncer colorrectal ha experimentado una ligera mejoría en su supervivencia en los últimos años, especialmente entre los pacientes jóvenes. La supervivencia al año es del 83% y a los cinco años del 64%. La supervivencia del cáncer colorrectal depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, de manera que si es diagnosticado en una fase temprana y no está diseminado, la supervivencia a los 5 años es del 90%, sin embargo tan solo el 40% de los tumores se diagnostican en esta etapa. Una vez diseminado el tumor la supervivencia a los 5 años disminuye a un 69%, y si el paciente presenta metástasis distantes es de tan solo el 11% a los 5 años (tabla 4). En función de la raza, se indica que la raza blanca presenta mejor supervivencia que la raza negra, tanto a nivel general como por causa específica, diferencias que superan el 10% en todos los casos (4).

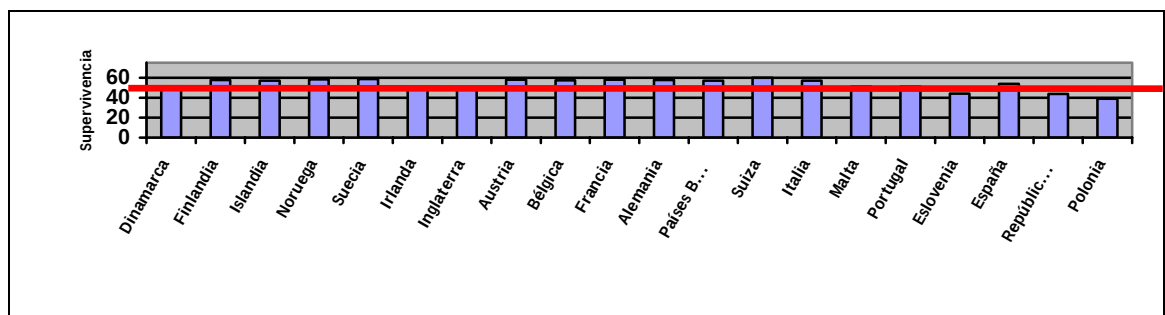
Tabla 4. Supervivencia del cáncer colorrectal a los 5 años ajustada por edad, sexo y raza

	Cáncer Colorrectal invasivo (%)	Cáncer Colon invasivo (%)	Cáncer Recto invasivo (%)
Todas etapas	65,2	64,6	66,6
Localizado	90,8	91,8	88,9
Regional	69,5	70,5	67,0
Distante	11,3	11,1	11,9
Otros	38,4	33,2	46,9

Fuente de datos: Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). National Cancer Institute. 2009. (24)

La supervivencia media en España para el cáncer colorrectal es del 53,6% y se sitúa ligeramente por debajo de la media europea (54,0%). Como puede observarse en la siguiente figura las mayores tasas, que en ningún caso llegan a superar el 60%, se encuentran en países como Noruega, Suecia, Suiza o Francia, mientras que Eslovenia y Polonia muestran las tasas más bajas, no superando el 45%. Existen grandes diferencias en cuanto a la edad y al sexo, encontrándose una menor supervivencia global en los hombres (44% 5 años), observándose que las mujeres entre los 55-64 años presentan una supervivencia a los 5 años del 60%, mientras que los hombres no llegan a alcanzar el 55% (9).

Figura 4. Supervivencia a los 5 años en Europa para el cáncer colorrectal



fuente de datos: Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009;45:931-941(9).

1.2.4. Estadía del cáncer colorrectal

En el cáncer colorrectal, las lesiones superficiales que invaden la submucosa (T1) o la muscularis propia (T2) y que no se extienden hasta los ganglios linfáticos se clasifican dentro del estadio I (T1-2N0M0), y los tumores que han penetrado más profundamente (subserosa, tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados) sin diseminación hacia los ganglios linfáticos se clasifican dentro del estadio II (T3N0M0). La extensión hacia los ganglios linfáticos regionales constituye el estadio III (TxN1M0) y la diseminación metastásica hacia otros órganos como el hígado, pulmón o hueso representan el estadio IV (TxNxM1). Dicha clasificación puede consultarse en la tabla 5. A no ser que existan signos de enfermedad metastásica, resulta imposible clasificar con exactitud el estadio de la enfermedad antes de la resección quirúrgica y el análisis anatomopatológico (25).

Tabla 5. Clasificación TNM y estadio según la AJCC y la UICC para el cáncer colorrectal (26, 27)

Estadios según AJCC y clasificación TNM		Estadios según UICC y clasificación TNM	
Estadio 0	Tis N0 M0	Estadio 0	Tis, N0
Estadio I	T1,T2 N0 M0	Estadio I	T1,T2 N0
Estadio IIA	T3 N0 M0	Estadio IIA	T3 N0
Estadio IIB	T4 N0 M0	Estadio IIB	T4a N0
		Estadio IIC	T4b N0
Estadio IIIA	T1-T2 N1 M0	Estadio IIIA	T1,T2 N1 T1 N2a
Estadio IIIB	T3-T4 N1 M0	Estadio IIIB	T3,T4a N1 T2-T3 N2a T1-T2 N2b
Estadio IIIC	Cualquier T N2 M0	Estadio IIIC	T4a N2a T3-T4a N2b T4b N1-2
Estadio IV	Cualq T, cualq N, M1	Estadio IVA	Cualq T, cualq N, M1a
		Estadio IVB	Cualq T, cualq N, M1b

Una descripción más detallada de la clasificación TNM según la AJCC y según la UICC para el cáncer colorrectal puede consultarse en el anexo B.

El sistema TNM permite la clasificación mediante dos sistemas diferentes, la clínica o anatómica (cTNM) y la patológica (pTNM). De forma general la primera de ellas se utiliza para determinar la estrategia de tratamiento inicial y la segunda para determinar el tratamiento adyuvante postquirúrgico que se administrará durante el seguimiento (27). Además, se pueden utilizar descriptores opcionales para aportar otra información de interés:

- x (Tx o Nx): se utiliza cuando no es posible determinar la localización del tumor primario (T) o el grado de afectación de los ganglios linfáticos (T), y se considera inapropiado su uso en la evaluación clínica de la metástasis (cMx).
- y: si el paciente recibió tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía o radioterapia, el estado TNM no sería el mismo, por lo que para solucionar este problema se utiliza el prefijo “y” que indica el grado de extensión de la enfermedad incluso si el tratamiento ya ha comenzado.
- R (R0, R1, R2): se utiliza para describir el alcance de la enfermedad residual tras la resección quirúrgica, y “r” describe la extensión de la enfermedad en el momento de la recurrencia.

1.2.5. Tratamiento del cáncer colorrectal

En el cáncer colorrectal la localización del tumor en el colon o recto o el estadio de la enfermedad son factores que condicionan la selección del tratamiento. Entre las opciones terapéuticas se incluye la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

El tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de colon y recto primario localizado es la resección quirúrgica del tumor y de los ganglios linfáticos regionales. Para el cáncer de recto, la técnica de escisión varía en función de la localización del tumor ya que ésta podría repercutir en la tasa de recurrencias. Las lesiones localizadas en el tercio superior del recto se tratan de forma similar a las de colon, y en el caso de lesiones localizadas en el tercio medio (entre 6-11cm del ano) o en el tercio inferior (<5cm del esfínter anal) se realiza en la mayoría de los casos una colostomía. Se han observado tasas de recurrencia local alrededor del 4% al 8% tras la resección rectal con escisión mesorrectal apropiada (escisión mesorrectal total para tumores rectales bajos/medios y escisiones mesorrectales por debajo del tumor para tumores rectales altos) (28). Las recurrencias de cáncer de recto pueden ser de tipo local o a distancia, sucediéndose la mayoría en los primeros 2-3 años tras la cirugía (29). El tratamiento del cáncer de colon metastásico o recurrente depende de la localización de la enfermedad. Si las metástasis se presentan en un solo órgano como el hígado o el pulmón, la resección, si es posible, es el único tratamiento

potencialmente curativo. Se indica que la cirugía resulta curativa en el 25%-40% de los pacientes bien seleccionados que han sufrido metástasis resecables en hígado y pulmón.

La quimioterapia adyuvante se utiliza en el tratamiento de los estadios II y III. Antes del año 2000, el 5-fluorouracilo (5-FU) era la única quimioterapia útil en el tratamiento adyuvante del estadio III. A partir del año 2000, se establece que la capecitabina es una opción equivalente al 5-FU y leucovorina en pacientes con cáncer de colon en estadio III, ya que muestra una supervivencia libre de enfermedad a los tres años equivalente. El agregado del oxaliplatino al 5-FU y leucovorina (FOLFOX) o a la capecitabina (CapeOX) constituyen la primera línea de tratamiento en el cáncer colorrectal avanzado, aunque también se puede utilizar como terapia adyuvante tras la cirugía en etapas tempranas (29). Aunque los resultados de los estudios son preliminares se indica que el agregado del oxaliplatino (FOLFOX) es una buena alternativa terapéutica en pacientes con cáncer de colon resecado en estadio III ya que parece mejorar la supervivencia global en comparación con el 5-FU y la leucovorina sola (28).

La radioterapia preoperatoria es uno de los factores fundamentales del tratamiento del cáncer de recto. La radioterapia externa es capaz de eliminar tumores localizados y administrada antes de la cirugía es capaz de reducir el tamaño del tumor y facilitar la cirugía aumentando la preservación del esfínter anal (28). Rara vez se utiliza en el tratamiento del cáncer de colon metastático debido a sus efectos adversos ya que limitan la dosis que puede utilizarse (29). En la actualidad, la radioterapia adyuvante ejerce un papel importante en el tratamiento de los pacientes con cáncer de recto pero no presenta una función estándar en el tratamiento de los pacientes con cáncer de colon especialmente después de una resección curativa, aunque puede desempeñar una función para los pacientes con enfermedad residual (28).

1.3. Radioterapia

La radioterapia se ha perfilado como una parte esencial en el tratamiento contra el cáncer, ya que alrededor del 50% de los pacientes que desarrollan un cáncer precisarán en algún momento de su enfermedad la administración de radioterapia. Estos porcentajes varían ampliamente de un tumor a otro, de manera que alrededor del 70% de los pacientes con cáncer de mama podrían precisar radioterapia, superando el 88% en el caso del cáncer de recto mientras que tan sólo el 1% de los pacientes con cáncer de colon precisarían esta intervención (1).

La radioterapia consiste en el uso de la radiación ionizante con fines terapéuticos y tiene como objetivo destruir el mayor número posible de células tumorales, reducir el tamaño de los tumores y limitar el daño sobre el tejido sano que lo rodea. Destruye las células en el área que recibe el tratamiento, daña su material genético e imposibilita su división y crecimiento. Se puede utilizar en casi toda clase de tumores sólidos (mama, cervix, pulmón, páncreas, piel, sarcomas de tejidos blandos, etc.) e incluso en la leucemia y el linfoma.

Puede utilizarse como modalidad única o en combinación con otros tratamientos como la quimioterapia o la cirugía para el tratamiento de neoplasias localizadas y control de recurrencias aunque los objetivos del tratamiento varían en función de su gravedad, tipo y extensión. La radioterapia paliativa se libera en varias sesiones fraccionadas (entre 1 y 10 aproximadamente) para mejorar la calidad de vida del paciente y reducir la sintomatología en la enfermedad avanzada o metastásica. Es particularmente eficaz en el alivio del dolor óseo por metástasis, en el alivio del dolor producido por aumentos de presión intracraneal secundaria a tumores en el cerebro, en la enfermedad de la médula espinal con compresión, o en la reducción de masas dolorosas entre otros (1, 30).

Existen distintos tipos de radioterapia, fuentes de energía y de maneras de administrarla. El tipo de energía varía en función del tipo de tumor, de su localización, de la profundidad que necesita alcanzar la radiación en el cuerpo o la salud del paciente entre otros. El *National Cancer Institute* la clasifica en tres categorías en función de la fuente de radiación en radioterapia externa, radioterapia interna o braquiterapia y radioterapia sistémica (31).

En la radioterapia externa la radiación se genera a distancia, en un dispositivo externo al organismo (acelerador lineal, sincrotrones o ciclotrones) y ésta actúa en el interior del mismo. Puede utilizar como fuentes de energía fotones (rayos X o gamma) o haces de partículas (electrones, neutrones, iones pesados o piones). Se administra sobre pacientes ambulatorios generalmente 5 días a la semana durante varias semanas en el tratamiento de diversos tipos de tumores como el de vejiga, cerebro, mama, cérvix, laringe, pulmón o próstata entre otros, aunque también es útil en el alivio del dolor o en la disminución de las complicaciones de las metástasis. La braquiterapia utiliza un tipo de radiación sellada que se implanta muy cerca del tumor o dentro del mismo. Los implantes pueden ser agujas, catéteres, o semillas y a diferencia de la radioterapia externa utilizan radioisótopos (yodo 125, estroncio 89, Iridio, etc.). En la radioterapia sistémica el material radiactivo (yodo 131 o estroncio 89) se administra por vía oral en forma de líquido o cápsulas o por vía intravenosa. En ocasiones se utiliza esta modalidad para el tratamiento del cáncer de la glándula tiroides o en el tratamiento del dolor cuando el tumor se ha diseminado a los huesos (31, 32).

La cantidad de energía que se deposita en el tejido, también llamada transferencia lineal de energía (TLE) determina el número de células que mueren por una determinada dosis de radioterapia, de manera que diferentes tipos de radiación presentan diferentes niveles de TLE. Los fotones (rayos X y gamma) son las formas de radiación más utilizadas en el tratamiento contra el cáncer y junto con la radiación emitida por los electrones, son los que presentan una baja TLE, mientras que la radiación emitida por los neutrones, iones pesados y piones es de alta TLE (31).

1.4. Radioterapia intraoperatoria

En las últimas décadas se han producido avances en las técnicas de radiación intraoperatoria como parte integrante del tratamiento combinado en diversos tipos de tumores particularmente en los estadios localmente avanzados como el de cabeza y cuello, abdominales o torácicos, y más recientemente en los estadios iniciales del cáncer de mama, en combinación con la radioterapia externa (20, 33). Para diversas neoplasias la probabilidad de mejorar el control local aumenta al elevar la dosis de radiación. Sin embargo, la dosis máxima tolerable es limitada debido al riesgo de dañar estructuras adyacentes sanas (34). La incorporación de la RIO a los métodos convencionales de tratamiento podría mejorar el control local de la enfermedad y la supervivencia en diversas neoplasias primarias o localmente recurrentes (20).

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica que permite la administración de una elevada dosis de radiación ionizante durante la intervención quirúrgica sobre el tumor en el lecho quirúrgico con el objetivo de mejorar el control local de la enfermedad y disminuir toxicidad por menor irradiación de tejidos sanos (35).

La RIO se ha descrito en dos modalidades alternativas pero complementarias: *electron beam* (IOERT) liberada mediante aceleradores lineales y braquiterapia en altas dosis (HDR-IORT). Ambas técnicas han evolucionado en los últimos años permitiendo la aplicación de tratamientos técnicamente más sofisticados manteniendo la misma filosofía de alcanzar mayores dosis de radiación eficaces sin aumentar la incidencia de complicaciones, ya que las estructuras sensibles se desplazan o protegen en el momento de administrar la radiación (20, 34).

La radioterapia intraoperatoria se ha utilizado en Asia, Europa y América como terapia complementaria al tratamiento del cáncer durante los últimos 30 años obteniendo resultados prometedores (20). Generalmente se aplica combinada a la radiación externa, a la quimioterapia (opcional) y a la resección quirúrgica. En el década de los 60 se producen las primeras experiencias modernas en la Universidad de Kyoto, a la que le siguen las experiencias de EEUU en los años 70-80 en la Universidad de Howard y más recientemente en diversas instituciones europeas de Francia (1983), España y Austria (1984), Italia (1985), Alemania (1986), Bélgica (1987), Holanda (1988), Noruega y Suiza (1990) entre otras (34).

Entre las ventajas que ofrece la RIO sobre la radioterapia convencional externa (EBRT) destaca el que permite la administración de una única dosis de radiación bajo inspección visual, directa y palpable del tumor en lugar de las técnicas basadas en la “simulación” y en la “aproximación” del área, permitiendo un tratamiento más específico. Además presenta una mayor homogeneidad en la distribución de la dosis, permite la posibilidad de excluir del campo de irradiación los tejidos sin afectación tumoral y las estructuras sensibles, ya sea por desplazamiento o por protección de las mismas, elimina la demora entre la cirugía y la radioterapia, y ofrece una alternativa en aquellas pacientes en los

que no está indicada la aplicación de radioterapia externa (15, 17, 33, 34). El principal inconveniente es el elevado riesgo de aparición de efectos adversos tardíos como la fibrosis (34), además de la incapacidad de acceso de los aplicadores a determinadas localizaciones debido al diámetro de las esferas (1,5-5,0 cm), como las regiones inferiores o laterales púbico-pélvicas, la zona anterior de la pared abdominal, zonas sub-diafragmáticas, la parte anterior o lateral interna de la pared torácica o estrechas cavidades como los senos paranasales (34).

Se considera que una dosis de RIO presenta una efectividad biológica equivalente a la administración convencional de 2-3 dosis de radioterapia externa fraccionada, es decir, la administración de una dosis 20Gy de RIO equivale a la administración de 40-60Gy de manera convencional (20). Cuando se combinan dosis de 45-50Gy de radiación externa convencional (EBRT) con dosis de RIO entre 10-20Gy se alcanzan mayores tasas de control local especialmente en el control de la enfermedad residual. Una dosis de 10Gy de RIO seguida de 45-50Gy de EBRT produce un efecto equivalente a la administración de 70-80Gy, de 75-87,5Gy con 15Gy y de 85-100Gy con 20Gy (20, 34, 36). La dosis de RIO varía en función de la enfermedad residual presente tras la cirugía y de la posibilidad de aplicación de radioterapia externa. En el caso de pacientes que han recibido previamente entre 45-54Gy se aplican dosis de RIO entre 10-20Gy (10-12,5Gy para residuos microscópicos y de 15-20Gy para enfermedad macroscópica) (34).

En lo referente al cáncer colorrectal, dado que las recidivas locales son la principal complicación, la utilización de la RIO se presenta como una terapia con buenas posibilidades. Las recaídas en los pacientes que no reciben RIO se producen antes de los 18 meses. Algún autor indica que con la adición de la RIO, el control local de la enfermedad a los 3 años pasa de un 23% un 85% con una mejora en la supervivencia (55% versus 24% a los tres años) (38). La tolerancia de los tejidos gastrointestinales a la radiación está limitada a 40-45Gy. Se pueden añadir dosis más altas de radiación en el momento de la cirugía, alrededor de 10-15Gy consiguiendo dosis equivalentes a 60Gy sin aumentar la toxicidad asociada (20).

En lo referente al cáncer de mama, en los últimos años se ha producido un interés creciente por las técnicas de radioterapia diseñadas para tratar solo la parte de la mama considerada de mayor riesgo de recurrencia local obteniendo resultados prometedores (38) siempre en estadios iniciales de la enfermedad. La razón de estas investigaciones se centran en que en la mayoría de las recidivas locales, en torno al 80% o más, se producen en tejidos adyacentes al tumor primario tras la cirugía conservadora y EBRT (20, 39, 40). La tolerancia del tejido mamario no permite, incluso pasados los años, un segundo ciclo completo de radioterapia sobre toda la mama tras una segunda cirugía, por lo que se investigan las dosis máximas tolerables tras cirugía conservadora (20, 40). Veronesi y Orecchia investigan la introducción de dosis de RIO de 21Gy sin radioterapia externa complementaria en el tratamiento conservador de la mama cuando el tumor presenta un tamaño menor a 2,5 cm (37).

La radioterapia intraoperatoria es una técnica que requiere un sistema organizativo complejo diseñado específicamente para coordinar este tipo de tratamiento que precisa de la colaboración de un equipo multidisciplinar que cuente con cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, radiofísicos, anestesistas y personal de enfermería entre otros, aunque la mayor responsabilidad recae en el radioterapeuta (34, 35). Existen dos posibilidades para su aplicación dependiendo del equipo de radiación utilizado: utilizar las salas del acelerador lineal, debidamente acondicionadas, donde el paciente es transportado durante la intervención desde el quirófano hasta la sala o gracias al desarrollo de los aceleradores lineales portátiles (Linac, Novac-7, Mobetron, Intrabeam) aplicarla en el propio quirófano (20, 40). Todas ellas requieren una amplia inversión en infraestructuras y el desarrollo de un protocolo detallado en el que se indiquen los criterios de aplicación de la RIO (tamaño del aplicador, ángulo de bisel, energía y dosis total de cada procedimiento, duración del procedimiento quirúrgico, exposición del área, colocación del aplicador de radiación y movilización de órganos y estructuras normales fuera del campo irradiado, etc.), los criterios de selección de los pacientes (basados en la extensión loco-regional, resecabilidad quirúrgica, condiciones anatómicas postquirúrgicas para la ejecución de la RIO, etc.) y las responsabilidades de todos los profesionales implicados (33, 41).

Sin embargo, ninguno de los estudios realizados sobre RIO en cáncer colorrectal o de mama ofrece unos resultados concluyentes acerca de su influencia en la mortalidad, morbilidad y en la calidad de vida de los enfermos, por lo que se hace necesaria una aproximación rigurosa para conocer su efectividad, seguridad e influencia sobre la calidad de vida, centrándonos exclusivamente en este trabajo en la radioterapia externa intraoperatoria, por lo que no se analizarán otras modalidades existentes como la braquiterapia o la radioterapia sistémica.

2. OBJETIVOS

2.1. Cáncer de mama

- Evaluar la eficacia/efectividad de la RIO en pacientes con cáncer de mama en términos de supervivencia.
- Evaluar si existe una reducción de los efectos adversos del tratamiento radioterápico con RIO en cáncer de mama frente al tratamiento radioterápico estándar.
- Evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama tratados con RIO.
- Establecer en qué subgrupos de pacientes con cáncer de mama se puede obtener un mayor beneficio del tratamiento con RIO.

2.2. Cáncer colorrectal

- Evaluar la eficacia/efectividad de la RIO en pacientes con cáncer colorrectal en términos de supervivencia.
- Evaluar si existe una reducción de los efectos adversos del tratamiento radioterápico con RIO en cáncer colorrectal frente al tratamiento radioterápico estándar.
- Evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes con cáncer colorrectal tratados con RIO.
- Establecer en qué subgrupos de pacientes con cáncer colorrectal se puede obtener un mayor beneficio del tratamiento con RIO.

3. MÉTODOS

3.1. Cáncer de mama

3.1.1. Búsqueda bibliográfica

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática se ha realizado una búsqueda en mayo de 2009 en las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, tales como CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) que incluye, HTA (*Health Technology Assessment*), DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*) y NHS EED (*Economic Evaluation Database del National Health Service*) y la Biblioteca Cochrane Plus.
- Bases de datos generales: Medline, Embase, ISI Web of Knowledge (*Institute for Scientific Information*) e IME (Índice Médico Español).

Con la finalidad de identificar los proyectos de investigación en marcha se revisaron las bases de datos de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU (*Clinicaltrials.gov*) y otros registros internacionales como el CCT (*Current Controlled Trials*). También se revisó la base de datos *Tripdatabase*, específica de guías de práctica clínica.

Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas, utilizando combinaciones específicas para cada base de datos, de descriptores (MeSH) y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la indexación de los artículos. Los términos principalmente utilizados fueron “*intraoperative*”, “*radiotherapy*” o “*breast neoplasm*” entre otros. La estrategia de búsqueda utilizada en cada base de datos puede ser consultada en el anexo C.

La búsqueda se limitó temporalmente, seleccionando los estudios publicados a partir del año 2000 hasta la actualidad y, según el idioma, se seleccionaron publicaciones en inglés, francés, italiano, portugués y español.

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda se procedió a la selección de los estudios incluidos y posteriormente a la revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda general en internet en páginas de calidad (organizaciones, sociedades científicas...), así como en las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias pertenecientes a la red INAHTA, con el fin de completar el proceso de búsqueda y aportar otra información de interés.

3.1.2. Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios de selección previamente establecidos por dos investigadores de manera independiente y ciega. Se realizó una lectura independiente de los resúmenes y se seleccionaron los artículos en función de los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación. La inclusión definitiva de los artículos fue consensuada por ambos investigadores. En el caso de artículos correspondientes a una misma serie de casos a la que se fuesen añadiendo pacientes, se consideró aquella publicación

más reciente, excluyéndose las anteriores. Los criterios de selección establecidos fueron los siguientes:

- **Según el tipo de estudio**
 - Criterios de inclusión: artículos originales y revisiones sistemáticas.
 - Criterios de exclusión: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios, estudios con un sólo caso y comunicaciones a congresos.
- **Según el diseño del estudio**
 - Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos.
 - Criterios de exclusión: estudios de un sólo caso.
- **Según el tamaño de la muestra**
 - Criterios de inclusión: estudios en los que se evalúen un mínimo 30 pacientes tratados con RIO independientemente de su diseño.
 - Criterios de exclusión: estudios que incluyan menos de 30 pacientes tratados con RIO.
- **Según las características de los pacientes**
 - Criterios de inclusión: pacientes adultos con cáncer de mama en cualquier estadio, sometidos a radioterapia intraoperatoria, administrada en las salas exclusivas o en las salas de radioterapia convencionales a las que se traslada el paciente en el acto quirúrgico.
 - Criterios de exclusión: pacientes sometidos a RIO para tumores diferentes al de mama.
- **Según el tipo de intervención**
 - Criterios de inclusión: pacientes sometidas a radioterapia introoperatoria con haz de electrones (Intraoperative Electron Radiation Therapy, IOERT) o rayos X (Intraoperative Radiation Therapy, IORT).
 - Criterios de exclusión: pacientes tratados con radiación de fuentes internas o braquiterapia (HDR-IORT).
- **Según la medida de resultados**
 - Criterios de inclusión: estudios que valoren la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida de los pacientes sometidos a RIO, medidas como supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia a los 3-5 años, control local de recurrencias, toxicidad a corto, medio y largo plazo y complicaciones o mediante el uso de escalas específicas.

- Criterios de exclusión: estudios que valoren aspectos no relacionados con la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida, o estudios en cuya finalidad sea el cálculo de la dosis efectiva de RIO.
- **Según el tiempo de seguimiento**
 - Criterios de inclusión: estudios con al menos un período de seguimiento medio o mediano de 3 meses desde que se administró el tratamiento (RIO).
 - Criterios de exclusión: estudios con un período de seguimiento inferior.
- **Según el momento de aplicación de la terapia**
 - Criterios de inclusión: estudios en los que la administración de la RIO en la mayoría de los pacientes sea posterior al año 2000.
 - Criterios de exclusión: estudios en los que la administración de la RIO sea anterior al año 2000.
- **Según el idioma**
 - Criterios de inclusión: estudios en castellano, inglés, francés, italiano y portugués.
- **Según la unidad del estudio**
 - Se incluyeron estudios realizados exclusivamente en humanos.

3.1.3. Extracción de datos

Los datos relevantes de los estudios incluidos fueron extraídos de manera uniforme e incluidos rigurosamente en tablas de evidencia diseñadas específicamente y que recogen información sobre las características generales de los estudios, de los pacientes y de la radioterapia (anexo D).

3.1.4. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

Para valorar la calidad de los estudios incluidos se utilizó una escala específica adaptada de un informe previo utilizada para un informe sobre RIO en cáncer de páncreas (42, 43). Dicha escala fue utilizada de manera independiente y ciega por dos revisores. No se permitieron diferencias superiores a un punto en el uso de la escala, y en caso de haberlas se resolvieron por consenso. La escala utilizada consiste en 8 ítems relacionados con las características de los estudios (tamaño muestral, período de seguimiento, etc.), las características de los pacientes (descripción de los grupos, distribución de factores pronósticos, etc.) y las características de la RIO (homogeneidad de la dosis, tipo de dispositivo, etc.). La puntuación total osciló de 0 a 10 puntos.

Tabla 6. Criterios de calidad para la valoración de los estudios de cáncer de mama

CRITERIO CONSIDERADO		PUNTUACIÓN
Tamaño muestral	<100 pacientes	0
	≥100 pacientes	1
Estudio comparativo	El estudio es una serie de casos	0
	El estudio tiene grupo de comparación	2
Seguimiento	Seguimiento medio o mediano <24 meses	0
	Seguimiento medio o mediano ≥24 meses	1,5
Toxicidad	No se valora la toxicidad de la RIO a corto y medio plazo	0
	Se valora la toxicidad de la RIO a corto y medio plazo	0,5
	Se valora la toxicidad a corto y medio plazo con escalas reconocidas (EORTC/RTOG ó LENT SOMA) de uso habitual	1
Características de las pacientes	Las pacientes incluidas tienen características heterogéneas (amplio rango de edad, amplio rango TNM, amplio rango tamaño del tumor)	0
	Las pacientes incluidas tienen características homogéneas (rango de edad relativamente limitado, TNM limitado y tamaño tumoral limitado)	2
Dosis de RIO	Dosis de RIO administrada heterogénea en pacientes de similares características	0
	Dosis de RIO administrada homogénea en pacientes de similares características	1
Radioterapia externa	Dosis heterogénea	0
	Dosis homogénea	1
Intervalo de tiempo entre RIO y EBRT	≥30 días	0
	<30 días	0,5
TOTAL		10

3.2. Cáncer colorrectal

3.2.1. Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda protocolizada siguiendo la misma metodología descrita en el apartado 3.1.1., sustituyendo los términos referentes al cáncer de mama como “breast cancer” por términos referentes al cáncer colorrectal como “colorectal cancer” entre otros.

3.2.2. Criterios de selección de los estudios

Se incluyeron pacientes adultos con cáncer colorrectal en cualquier estadio, sometidos a RIO, excluyéndose el tratamiento de carcinomas diferentes con RIO o la utilización de fuentes internas de radiación como la braquiterapia. En este caso se consideraron aquellos estudios en los que la administración de la RIO en la mayoría de los pacientes fuese posterior a 1995. El resto de los criterios de selección son similares a los indicados en el apartado 3.1.2. Hubo una excepción en cuanto al año de administración de la terapia, ya que se incluyeron estudios en los que la mayoría de los pacientes tratados con RIO para cáncer colorrectal lo fuesen posteriormente a 1995. En este criterio se hicieron tres excepciones. Se incluyó el trabajo de Mathis y cols porque era de los pocos que evaluaba tumores T4 irresecables y porque el tamaño muestral era grande y más o menos la mitad fueron tratados después de 1995. Se incluyó el estudio de Miller y cols porque el tamaño de muestra era grande y porque era el único que evaluaba el

daño producido en los uréteres. Se incluyó también el estudio de Wiig porque era de los pocos estudios comparativos que había y casi la mitad se trató después de 1995. Todos los estudios superaban los 50 pacientes.

Para el resto de la metodología consultar el método referente al cáncer de mama.

3.2.3. Extracción de datos

Ver apartado 3.1.3.

Las tablas de evidencia diseñadas específicamente para recoger la información relevante de los estudios incluidos pueden consultarse en el anexo E.

3.2.4. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

Ver apartado 3.1.4

Tabla 7. Criterios de calidad para la valoración de los estudios de cáncer colorrectal

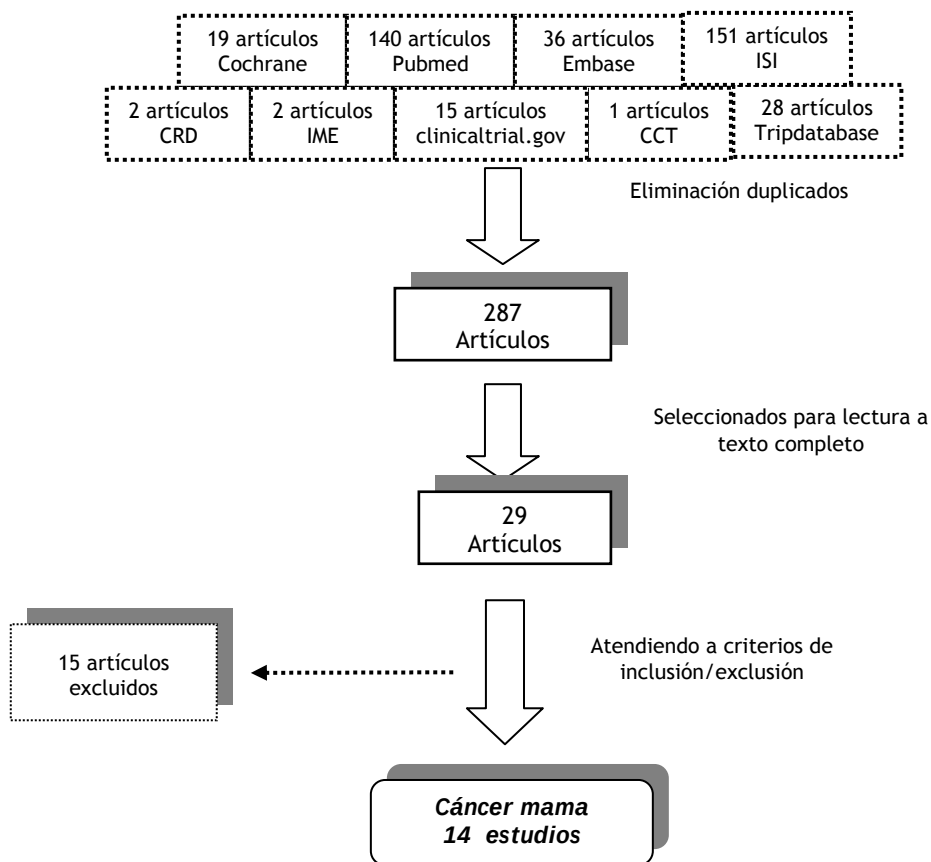
CRITERIO CONSIDERADO		PUNTUACIÓN
Tamaño muestral	<100 pacientes.	0
	≥100 pacientes.	1
Estudio comparativo	El estudio es una serie de casos.	0
	El estudio tiene grupo de comparación.	2
Seguimiento	Seguimiento medio o mediano <36 meses.	0
	Seguimiento medio o mediano ≥36 meses.	1,5
Toxicidad	No se valora la toxicidad de la RIO a corto y medio plazo.	0
	Se valora la toxicidad de la RIO a corto y medio plazo.	0,5
	Se valora la toxicidad a corto y medio plazo con escalas reconocidas (EORTC/RTOG ó LENT SOMA) de uso habitual.	1
Características de los pacientes	No existe homogeneidad entre los pacientes incluidos (cánceres primarios y cánceres recurrentes).	0
	Existe homogeneidad en las características de los pacientes incluidos (cáncer localmente avanzado y cáncer recurrente o cáncer primario localizado).	2
Dosis de RIO	Dosis de RIO administrada heterogénea en pacientes de similares características.	0
	Dosis de RIO administrada homogénea en pacientes de similares características.	1,5
Otros tratamientos	Los tratamientos administrados de modo concomitante (radioterapia externa o quimioterapia) se aplican sin criterios establecidos y de modo heterogéneo a los pacientes.	0
	Los tratamientos administrados de modo concomitante (radioterapia externa o quimioterapia) se aplican con criterios establecidos y de modo homogéneo a los pacientes.	1
TOTAL		10

4. RESULTADOS DE CÁNCER DE MAMA

4.1. Búsqueda bibliográfica

Tras la búsqueda bibliográfica fueron localizadas 19 referencias de la Cochrane Library, dos de CRD (HTA, DARE, NHS EED), 140 de Pubmed, 36 de Embase, 151 de ISI Web of Knowledge, 2 de IME, 15 de Clinicaltrials, 1 de CCT y 28 de Tripdatabase. Una vez eliminados los duplicados se obtuvieron un total de 287 referencias. En la siguiente figura puede observarse el resultado de cada una de las fases del proceso de búsqueda.

Figura 5. Resultados de la búsqueda bibliográfica en cáncer de mama



Después de la lectura de los resúmenes de los artículos obtenidos, se seleccionaron para su lectura a texto completo un total de 29. Atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se incluyeron 14 artículos para su análisis pormenorizado (17, 44-56).

Se realizaron actualizaciones de la estrategia de búsqueda hasta octubre de 2009 en Pubmed, Embase, ISI e IME. Ninguna de las referencias recuperadas después de la búsqueda inicial cumplió los criterios de inclusión.

Los artículos excluidos y las causas de exclusión pueden consultarse en el anexo F.

Se localizaron tres revisiones sistemáticas (17, 44, 45). Ningún estudio presentó un diseño comparativo siendo los 11 estudios primarios incluidos series de casos. Tan sólo cuatro de los estudios recuperados realizaron un seguimiento medio igual o superior a los 36 meses (47, 48, 54, 56), oscilando el resto entre los 8,9 meses (52) y los 27 meses (49). La toxicidad a corto o largo plazo fue evaluada por ocho estudios (51-56).

El tamaño muestral en la mayoría de los estudios fue superior a 200 pacientes, superando los 500 en tres estudios (46, 47, 51). En los restantes estudios el número de participantes osciló entre los 35 pacientes (52) y los 73 pacientes (55).

La procedencia de los estudios fue mayoritariamente europea, encontrándose 5 estudios realizados en Italia (46, 49, 51, 53, 56) y 4 en Alemania (44, 50, 54, 55). Tres se desarrollaron en Australia (17, 45, 52) y dos eran estudios multicéntricos, uno de ellos europeo (Italia, Austria y Alemania) (47) y el otro contó con la colaboración de centros europeos, australianos y estadounidenses (48).

4.2. Resultados de eficacia/efectividad

4.2.1 Resultados de revisiones sistemáticas

Se localizaron tres revisiones sistemáticas, dos de ellas evaluaron exclusivamente el cáncer de mama (17, 44) y una diversos tumores sólidos entre los que encontraba el carcinoma de mama (45).

Se recuperó una revisión sistemática realizada por Sauer y colaboradores en 2005 en la que se evaluó la irradiación parcial de la mama mediante braquiterapia o radioterapia intraoperatoria tras la realización de cirugía conservadora. Se localizaron estudios publicados hasta el 2004, incluyéndose 10 estudios sobre braquiterapia (técnica multicatéter o MammoSite) y 8 estudios sobre RIO mediante el uso de aceleradores lineales (Novac7) o dispositivos de rayos X (Intrabeam). La mayoría de los estudios recuperados sobre RIO presentaron un nivel de evidencia bajo, y solo dos estudios mostraron un nivel de evidencia superior aunque su tamaño muestral fue reducido (70 y 101 pacientes respectivamente). En la modalidad intraoperatoria se presentan los resultados de tres estudios mostrando una incidencia de recurrencias locales no superior al 1,4% (n=1/70) con un periodo medio de seguimiento que osciló entre 8 y 24 meses con el dispositivo Intrabeam (rayos X), mientras que con la utilización del acelerador lineal (Novac7) se combinaron diferentes dosis de radiación intraoperatoria (10-21Gy) con diferentes dosis de radiación externa (40-44Gy) mostrando una incidencia de recurrencias locales del 1% (n=1/101) con un seguimiento medio de 8 meses. Los resultados cosméticos fueron en todos los casos de buenos a excelentes. Los autores consideran que la utilización de la RIO debe considerarse experimental aplicándose únicamente en ensayos clínicos controlados, a pesar de que los resultados de las fases I y II de los ensayos muestran resultados comparables a la utilización de la radioterapia convencional sobre el control local, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, siendo necesaria la realización de más estudios en fase III (44).

Cuncins-Hearn y colaboradores (17) evalúan pacientes con cáncer de mama en estadios I y II, candidatas adecuadas para la realización de cirugía conservadora de mama. Incluyen estudios con cualquier tipo de diseño (ensayos clínicos, estudios comparativos, series de casos o estudios de un solo caso), publicados hasta marzo de 2002 y sin ningún tipo de restricción idiomática. Se incluyeron 7 estudios de los cuales uno fue un ensayo controlado (n=70 pacientes), otro un estudio de cohortes (n=101 pacientes) y el resto series de casos (rango= 7-101 pacientes). Como procedimiento de comparación se utilizó la cirugía conservadora de mama, incluyéndose 8 ensayos controlados y una revisión sistemática. No se relató ningún fallecimiento o morbilidad durante el perioperatorio asociada a la administración de RIO o al tratamiento convencional. Las complicaciones postoperatorias asociadas a la RIO se relatan en 5 de los estudios incluidos siendo las más frecuentes el desarrollo de seromas y los problemas de cicatrización, superando ambos casos el 10%. La incidencia de fibrosis osciló entre el 6-9% y el edema, el dolor o las infecciones fueron más infrecuentes no superando el 3%. No se observó ninguna recurrencia local en el caso de la RIO a los 2 años de seguimiento, mostrándose un 29% a los 10 años (1 estudio de 7 pacientes). La incidencia media de recurrencias locales asociadas al tratamiento convencional fue del 6,4%. La supervivencia libre de enfermedad mostrada para el tratamiento convencional fue del 86% a los 5 años y la supervivencia global fue superior al 90% a los 5 años y del 65%-72% entre los 5-10 años. Ningún estudio sobre RIO aportó datos sobre supervivencia libre de enfermedad siendo la supervivencia global superior al 85% aunque únicamente este dato fue mostrado por tres series de casos con un seguimiento que osciló entre los 6 y los 10 años. Los resultados cosméticos entre las pacientes tratadas con RIO fueron de buenos a excelentes en el 80% de los casos (2 estudios comparativos) y entre las pacientes tratadas de manera estándar entre el 72-87% (3 estudios).

La revisión de Skandarajah se centra en el papel de la RIO en el tratamiento de tumores sólidos no ginecológicos (colorrectal, mama, gástricos, pancreáticos y tejidos blandos). De modo global consideran que la adición de la RIO al tratamiento convencional mejora el control local de la enfermedad. Sin embargo no obtienen beneficios en la supervivencia global y dependiendo de la localización del tumor obtienen una elevada morbilidad. Con respecto a su análisis sobre el cáncer de mama, indican que a pesar de obtener resultados prometedores consideran su utilización experimental, no recomendando su uso fuera de ensayos controlados (45).

Tabla 8. Resultados de las revisiones sistemáticas sobre cáncer de mama

Autor/año	Número estudios incluidos	Conclusiones generales	Conclusiones cáncer de mama
Skandarajah et al (2009) (46)	-77 estudios -publicaciones entre 1965-2008. -13 estudios sobre cáncer de mama	-La adición de RIO mejora el control local, pero no la supervivencia global.	-No recomiendan el uso de la RIO en los estadios iniciales o localmente recurrentes fuera de ensayos clínicos.
Sauer et al (2005) (45)	-18 estudios (10 braquiterapia, 8 IORT) -publicaciones hasta 2004.	-RL: 1,4% (n=2) -Seguimiento: 8-24 meses	-Consideran la irradiación parcial de la mama experimental. -Sugieren que puede ser una alternativa apropiada para determinados pacientes con cáncer de mama.
Cuncis-Hearn et al (2004) (17)	-7 estudios RIO -publicaciones hasta 2002.	RIO: -RL: 0% 2 años; 29% 10 años -SLE: no indica -SG >85% (3 estudios seguim 6-10 años)	-Evidencia disponible de baja calidad no pudiendo realizar conclusiones definitivas
		CONVENCIONAL: -RL: 6,4% ≥10 años -SLE: 86% 5 años; 70% 6 años -SG >90% 5 años (65%-79% 5-10 años)	

RL: recurrencias locales, SLE: supervivencia libre de enfermedad, SG: supervivencia global

4.2.2 Resultados de estudios primarios

El primero de los estudios incluidos fue realizado en 2009 por Petit y colaboradores. Proponen una modificación de la mastectomía en la que se preserve el complejo areola-pezones (NAC) llamada *Nipple Sparing Mastectomy* (NSM). Consideran de máxima importancia la disección subcutánea bajo la areola que permita retirar el máximo tejido glandular y ductal sin comprometer la vascularización del pezón. Entre marzo de 2002 y enero de 2007, 678 pacientes fueron sometidas a NSM (554 pacientes por cáncer invasivo (pT1-3) y 124 por enfermedad in situ). Se administró un *boost* de 16Gy de RIO tras la cirugía sobre las pacientes con cáncer invasivo. En los restantes casos la radioterapia se retrasó a los días posteriores administrándose en 1-2 fracciones de 16Gy en forma de radioterapia externa. Cuarenta y cinco pacientes no recibieron irradiación. La tasa de recurrencias locales fue próxima al 1% anual (n=8) produciéndose la mayoría de ellas en el lecho del tumor primario (n=6), una en el cuadrante opuesto y otra en el tórax bajo la clavícula. No se encontró ninguna recurrencia en la zona irradiada. Se observaron 5 recurrencias regionales y 13 metástasis a distancia. La supervivencia global a los 5 años fue del 99,6%, relatando únicamente un fallecimiento relacionado con la enfermedad. El complejo NAC se preservó en 56 casos a pesar de presentar histología positiva y no se observaron recurrencias locales pasados 19 meses de seguimiento. Los autores consideran que el riesgo de afectación areolar aumenta con el aumento del tamaño del tumor, pudiendo influir la localización del tumor (límites margen areola 1-4cm) en el riesgo de afectación de NAC. Los autores indican que la incidencia de recurrencias locales tras NSM seguida de radioterapia local sobre el

NAC no es superior a la de la mastectomía, e indican que la preservación del NAC no aumenta el riesgo de recurrencias locales (46).

El estudio de Ivaldi y colaboradores realizado sobre 204 mujeres con cáncer de mama invasivo, premenopáusicas y menores de 49 años reclutadas entre 2004-2007 trata de determinar la toxicidad aguda y tardía de la combinación de la RIO seguida de un régimen de radioterapia externa convencional. Dicho estudio, que se detalla más extensamente en el apartado de seguridad, indica el desarrollo de 5 recurrencias a distancia a los 9 meses de seguimiento medio, concretamente dos metástasis en los ganglios linfáticos axilares, dos metástasis en el hígado y una en el cuello. Los autores consideran que la administración de la RIO tras cirugía conservadora seguida de un esquema de EBRT convencional es viable con una incidencia y severidad de complicaciones agudas baja y aceptable, aunque indican que es necesario un mayor seguimiento para determinar los efectos de la toxicidad tardía y los resultados cosméticos definitivos para poder establecer la eficacia y seguridad de esta técnica (53).

En el año 2007 seis instituciones pertenecientes al *European Group of the International Society of Intraoperative Radiotherapy* (ISIRT-Europe) realizan un pooled análisis sobre más de 1.000 pacientes con cáncer de mama en estadio T0-3N0-x, siendo reclutadas entre octubre de 1998 y mayo de 2005. Todos los casos fueron sometidos a cirugía (tumorectomía) y radioterapia intraoperatoria (dosis media 9,7Gy, rango: 5-17Gy). La irradiación externa de toda la mama (EBRT) se realizó en fracciones de 1,7-2,0Gy aplicando una dosis total de 50-54Gy unas 6 semanas después de aplicar la RIO. Aproximadamente el 95% de las pacientes precisaron terapia sistémica (quimioterapia y/o terapia hormonal) dependiendo del estadio TNM, estado menopáusico y receptores hormonales, siendo el intervalo entre cirugía y la administración de la EBRT desde 6,6 semanas hasta 18 semanas. El control local de la enfermedad fue del 99,4% (a los 52,3 meses de seguimiento medio) relatándose 5 recurrencias (4 tumores invasivos y 1 DCIS) entre los primeros 20-37 meses del tratamiento primario. La supervivencia global fue del 90,9% y la supervivencia libre de enfermedad a los 7 años del 88%. No se encontró asociación entre la prolongación del intervalo de tiempo entre la administración de la RIO y la EBRT y el fracaso local (47).

En el estudio de Mussari fueron reclutadas entre octubre de 2000 y noviembre de 2002, 47 pacientes en estadio T1N0M0 tratadas mediante cirugía conservadora y diferentes dosis de RIO (7 pacientes 20Gy, 20 pacientes con 22Gy y 20 pacientes con 24Gy). Dicho estudio que se detalla más extensamente en el apartado de seguridad indica que, a los 48 meses de finalizar el tratamiento dos pacientes desarrollaron cáncer de mama contralateral y ninguna recurrencia local, produciéndose una metástasis a distancia en una paciente a los 37 meses de seguimiento. Los autores consideran una alternativa terapéutica prometedora a la combinación de la cirugía conservadora y la RIO en pacientes seleccionadas de bajo riesgo, aunque con la información disponible en la actualidad consideran este tratamiento experimental, cuya aplicación debe limitarse a los ensayos controlados (56).

En 2006 se realiza un estudio multicéntrico sobre 301 pacientes reclutadas entre 1998 y 2005, en el que colaboraron 3 centros europeos (Reino Unido, Italia y Alemania), un centro australiano y otro estadounidense. No se establecieron restricciones en cuanto al tipo o grado del tumor, estado de receptores o afectación de los ganglios linfáticos axilares, presentando las pacientes una media de edad de 57 años (rango 28-83 años). El 22% de los tumores presentaron un tamaño <1cm, el 57% entre 1-2cm y el 21% restante >2cm. El 29% de los casos presentó ganglios linfáticos positivos y en cuanto al tipo de tumor el 78% fueron T1 y el 22% T2. Tras la cirugía primaria se administró de manera intraoperatoria una dosis de 20Gy de radiación (RIO) sobre el lecho del tumor. Todas las pacientes recibieron radioterapia externa fraccionada sobre toda la mama durante 5 semanas (45-50 Gy en 25 fracciones). Se observaron 4 recurrencias locales (1,3%): 2 en Reino Unido (nuevas lesiones primarias fuera del cuadrante irradiado a los 40 y 70 meses de seguimiento), una en EEUU (diseminación de DCIS a los 32 meses) y otra en Alemania (metástasis múltiples a los 10 meses que fallece al poco tiempo). Se relatan 10 fallecimientos, cinco de ellos por causas no relacionadas con el cáncer de mama (cáncer de pulmón y enfermedad cardíaca) y otros cinco debidos a metástasis en el cerebro, pleura, pulmón e hígado. La supervivencia libre de enfermedad fue del 97,4% a los 5 años y del 83,5% a los 7 años. Concluyen que la administración de la RIO combinada con la EBRT convencional proporciona un buen control local de la enfermedad con una baja incidencia de recurrencias locales, aunque indican que estos resultados se deben a la combinación de la precisión del tratamiento y a un breve intervalo entre la cirugía y la radioterapia externa (48).

El siguiente de los estudios incluidos se publica en 2005 por Intra y colaboradores en el que utilizan la RIO como única radioterapia sobre 355 pacientes (reclutadas entre 1999-2003) con cáncer de mama invasivo candidatas para la realización de cirugía conservadora de mama, de las cuales 251 participaban en un ensayo clínico (*ELIOT Trial*) asignadas a recibir EBRT convencional (50Gy). Como criterios de inclusión de dicho ensayo debían presentar edades comprendidas entre los 48 y 75 años y cáncer invasivo de tamaño no superior a los 2,5cm de diámetro. El resto de los casos incluyó pacientes que participaron en las fases I y II del ensayo en los que la administración de la radioterapia fraccionada postoperatoria era problemática, por lo que fueron tratadas con RIO fuera del ensayo. La mayoría de las pacientes recibieron una dosis de 21Gy. En nueve casos se administraron 17Gy y en seis 19Gy. Entre las participantes del ensayo se relataron tres recurrencias, una ipsilateral a los 17 meses y dos contralaterales a los 13 y 19 meses de seguimiento. Los autores consideran que la radioterapia externa postoperatoria fraccionada continúa siendo el tratamiento estándar conservador para etapas limitadas del cáncer de mama, pero cuando es crítico realizar EBRT tras cirugía conservadora proponen nuevas indicaciones para la RIO que reducen el potencial tóxico, mejoran la calidad de vida y solucionan problemas logísticos. Estas indicaciones incluyen a pacientes anteriormente excluidas con enfermedad Hodgkin, cardiopatía severa, mamoplastia de aumento, gran cicatrización hipertrófica procedente de quemaduras previas y vitíligo (49).

Entre febrero de 2002 y junio de 2003, 57 pacientes con cáncer de mama tributarias de cirugía conservadora de mama fueron tratadas con RIO. La edad media de las pacientes fue de 63 años (rango 43-83 años) y todas presentaban tumores infiltrantes de tamaño $\geq 3\text{cm}$. Cuarenta y nueve pacientes presentaban tumores en estadio I o II, siete recurrencias locales tras haber sido tratadas previamente con cirugía y EBRT y una metástasis secundaria al tumor primario en la zona previamente radiada. Se administró la RIO como única modalidad de tratamiento (sin EBRT posterior) en 24 pacientes, es decir, sobre las pacientes con recurrencias previamente radiadas ($n=8$) y sobre pacientes de bajo riesgo y/o edad avanzada y/o tumores pequeños y/o estadios iniciales y/o histología favorable ($n=16$). El resto de las pacientes ($n=33$) recibió un *boost* de 20Gy de RIO tras la resección seguida de una dosis total de 46Gy de radioterapia externa convencional en fracciones de 2Gy de 3-5 semanas después de la cirugía. Las pacientes que precisaron quimioterapia adyuvante comenzaron la EBRT entre las 8-13 semanas tras la cirugía. No se observaron evidencias de recurrencias locales en ninguna paciente excepto en una que desarrolló una metástasis invasiva ductal durante el seguimiento después de recibir RIO, quimioterapia y EBRT. Esta paciente desarrolló recurrencia en la mama y múltiples metástasis cutáneas a los 10 meses de la cirugía. También existieron dos casos de metástasis a distancia (en hígado y ganglios linfáticos cervicales) diagnosticadas próximos a la cirugía. Se evaluó la toxicidad a corto y largo plazo aunque sus resultados se detallan en el apartado de seguridad. Los autores indican que la administración de un *boost* preliminar de RIO presenta la ventaja de reducir la duración de la EBRT en 1,5 semanas, y que la radiación parcial de la mama puede ser una alternativa prometedora en pacientes con bajo riesgo de recurrencias ya que la tolerancia al tratamiento es buena y no produce mayores complicaciones que las esperadas por la respuesta tardía de los tejidos normales (50).

Veronesi y colaboradores relatan su experiencia sobre 590 pacientes reclutadas entre 1999 y 2003. La edad media de las pacientes fue de 59 años (rango 33-80 años) presentando cáncer unifocal con diámetro no superior a 2,5cm. 574 pacientes recibieron una dosis de 21Gy de RIO después de la cirugía como único tratamiento de radioterapia y 16 pacientes un *boost* de RIO (10-15Gy) seguido de EBRT (44-40Gy). Utilizaron la escala RTOG/EORTC para evaluar la toxicidad que se detalla en el apartado de seguridad. El seguimiento medio de las pacientes fue de 24 meses, oscilando entre los 4 y 57 meses. No hubo pérdidas durante el seguimiento. Tres pacientes que recibieron una dosis de 21Gy en el acto quirúrgico presentaron recurrencia local a los 28, 29 y 36 meses del tratamiento. Tres pacientes desarrollaron carcinoma ipsilateral secundario en un cuadrante no tratado y cinco carcinomas contralaterales. Las metástasis a distancia sucedieron en el 2,2% de los casos ($n=13$) y tres pacientes fueron diagnosticados de otros tumores primarios (linfoma folicular no Hodgkin, cáncer laríngeo y carcinoma medular tiroideo) (52).

Tabla 9. Resultados de eficacia de los estudios primarios en cáncer de mama

Autor, año, reclutamiento	Población	Dosis de RIO y/o dosis de EBRT	Recurrencia local	Metástasis	Supervivencia
Petit (2009) (2002-2007) (47)	N=678 p C. invasivo: 554 p C. in situ: 124 p Dispositivo: ELIOT (e ⁻)	RIO: 16Gy (81,7%) EBRT: 32Gy (12,8%)	RL: 0,9% año RRg: 0,6% año	RD: 1,5% año	SG: 99,6% 5 años
Ivaldi (2008) (2004-2007) (54)	N=204 p Estadio: 0 (4); I (94); IIA (73); IIB (18); IIIA (11); IIIC (4) Dispositivo Novac7, Liac (e ⁻)	RIO: 12Gy (100%) EBRT: 37,05 Gy (100%)	RL: 0% 0,75 años	RD: 2,5% 0,75 años	No indica
Sedlmayer (2007) (1998-2005) (48)	N=1.131 p T0-3N0-x Dispositivo: e ⁻	RIO: 9,7 Gy (5-17) (100%) EBRT: 50-54 Gy (100%)	RL: 0,6% 4,3 años	RD: 5,4% 4,3 años	SG: 90,9% 7 años SLE: 88% 7 años
Mussari (2006) (2000-2002) (57)	N=47 p C. invasivo T1N0M0 <1cm (31); 1-2cm (16) Dispositivo Elektra (e ⁻)	RIO: 20Gy (15%); 22Gy (42,5%); 24Gy (42,5%) EBRT: 0Gy	RL: 0% 4años R.contralateral: 4,2% 4 años	RD: 2,1% 4 años	No indica
Vaidya (2006) (1998-2005) (49)	N=301 p T1 (78%); T2 (21%) N0(205); N1(87) Dispositivo Intrabeam (rayos X)	RIO: 18-20Gy (100%) EBRT: 45-50Gy (100%)	RL: 1,3% (0,8-6,4 años)	RD: 1,6%	SG: 96,6% 2 años SLE: 97,4% 5años
Intra (2005) (1999-2003) (50)	N=355 p C. invasivo, tamaño <2,5cm Dispositivo Novac7 (e ⁻)	RIO: 17Gy (2,5%); 19Gy (1,6%); 21Gy (95,7%) EBRT: 0Gy	RL: 0,8% (1-1,6 años)	No indica	No indica
Kraus-Tiefenbacher (2005) (2002-2003) (51)	N=57 p C. invasivo, tamaño ≥3cm Dispositivo Intrabeam (Rayos X)	RIO: 20Gy (42%) RIO 20Gy + EBRT 46Gy (58%)	RL: 1,8% 0,8 años	RD: 3,5% (próximo a cirugía)	No indica
Veronesi (2005) (1999-2003) (52)	N=590 p ≤5mm (26); 5-10mm (144); 10-15mm (216); 15-20mm (130); >20mm (62) Dispositivo Novac7, Liac (e ⁻)	RIO: 21Gy (96,1%) RIO 10Gy + EBRT 44Gy (2,7%) RIO 15Gy + EBRT 40Gy (1,2%)	RL: 0,5% 2 años media R. ipsilateral: 0,5% 2 años media R.contralateral: 0,8% 2 años media	RD: 2,2% Gang linfáticos: 0,2% (1/590)	SG: 99,8% 2 años

P: paciente; e⁻: electrones; RL: recurrencia local; RRg: recurrencia regional; RD: recurrencia distante; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

4.3. Resultados de seguridad

Ivaldi y colaboradores entre 2004 y 2007 evalúan un total de 204 mujeres premenopáusicas, menores de 49 años con cáncer de mama invasivo (estadio T1-2 N0-1), con el objetivo de determinar la toxicidad aguda y tardía producida por un *boost* de RIO seguido de un régimen de radioterapia convencional fraccionada (EBRT). Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía (cuadrantectomía o biopsia del ganglio centinela) durante la cual se administró una sola dosis de 12Gy de RIO, a una profundidad media de 1,5cm utilizando colimadores entre 4-6cm de diámetro. El 98% de las pacientes recibieron terapia adyuvante (14,7% quimioterapia, 51,4% terapia hormonal y 31,9% ambas). El intervalo medio de tiempo entre la cirugía con la RIO y la EBRT fue de 22 días, tiempo en el que 9

pacientes (4,4%) desarrollaron liponecrosis (acumulación localizada de líquido necrótico con eritema) en el cuadrante tratado. El 88,3% de los casos iniciaron la EBRT a las 4 semanas tras la cirugía como indicaba el protocolo. Se administraron 13 fracciones diarias de 2,85 Gy equivalente a una dosis total de 37,05Gy. La distancia media al pulmón fue de 2cm y de 0,5cm al corazón. La toxicidad aguda se evaluó mediante la escala RTOG/EORTC (*Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer*) que puede consultarse en el anexo G, al inicio y al final de la EBRT y tras un mes de finalizada la EBRT, encontrando el mayor pico de incidencia de reacciones cutáneas severas al finalizar el tratamiento de EBRT. Cuatro pacientes, en las que el primer ciclo de quimioterapia (antraciclina) se administró de forma concomitante con el final de la EBRT, presentaron epitelitis de grado 3 en la zona irradiada aunque al cabo de un mes desapareció. No se observaron grandes diferencias en función del tamaño tumoral. La toxicidad tardía se determinó en 108 pacientes mediante la escala LENT-SOMA (Subjective Objective Management Analytic Late Effect of Normal Tissue) a los 6 y 12 meses de seguimiento. Se produjo un caso de toxicidad cutánea de grado 4 a los 6 meses sobre una paciente que recibió quimioterapia (antraciclina) a las 2 semanas de completar la EBRT, el 51% de las pacientes desarrollaron toxicidad de grado 1-2 y el 49% no desarrolló ninguna toxicidad. A los 9 meses de seguimiento medio observaron 5 recurrencias: 2 metástasis en los ganglios linfáticos axilares, 2 metástasis hepáticas y una metástasis en el hígado y cuello (53).

Wenz y colaboradores evalúan la influencia sobre la toxicidad tardía del intervalo de tiempo entre la administración de la RIO y la EBRT postoperatoria. Para ello evalúan 48 pacientes con una media de edad de 63 años con cáncer de mama en estadio T1-2N0-2 reclutados entre 2002 y 2004. Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora (mastectomía segmentaria o biopsia del ganglio centinela) recibiendo una dosis de RIO de 20Gy durante la cirugía. Al cabo de un tiempo medio de 36 días recibieron una dosis de 46-50Gy de EBRT en fracciones diarias de 2Gy. La toxicidad tardía se determinó mediante la escala LENT-SOMA modificada cada 6-12 meses (anexo H). El 63% de las pacientes (30/48) no desarrollaron cambios importantes, y menos del 10% desarrollaron toxicidad crónica en la piel, especialmente telangiectasia e hiperpigmentación. Las pacientes que desarrollaron los mayores grados de toxicidad (fibrosis de grado II-III, telangiectasia, edema de grado II, retracciones, hiperpigmentación y dolor de grado II-III) presentaron un intervalo medio de tiempo entre la RIO y la EBRT significativamente inferior que las pacientes con menores toxicidades (29,5 días (n=18) versus 39,5 días (n=30)) (54).

En el año 2006, un grupo de investigación alemán trata de determinar la toxicidad tardía y los resultados cosméticos en una serie de pacientes con cáncer de mama que son tratadas con RIO y EBRT postoperatoria. Reclutan entre 2002 y 2004 un total de 73 pacientes de 64 años de media de edad con cáncer de mama en estadio T1-2N0-3. Todas las pacientes reciben una dosis de 20Gy de RIO seguida por una dosis total de 46Gy de EBRT liberadas en fracciones de 2,0Gy 5 veces por semana. Tras el tratamiento local, el 90,4% de las pacientes (n=66) recibieron tratamiento hormonal con tamoxifeno o anastrozol y el 24,6% (n=18) quimioterapia adyuvante. La toxicidad cutánea se evaluó según la escala CTC/EORTC a los 6 meses de finalizar el tratamiento y la fibrosis mediante la

escala LENT-SOMA (6-12-18-24-36 meses). La presencia de otros síntomas como el edema, la hiperpigmentación, la mastitis o el seroma se registraron sin utilizar ninguna graduación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad debidas a la edad, al tamaño del aplicador, al tamaño del tumor o al tratamiento sistémico. Tras un seguimiento medio de 25 meses no se observaron toxicidades sobre la piel de grado III o IV ni tampoco telangiectasias. Al cabo de 6 meses, tres pacientes desarrollaron eritema de grado I, dos pacientes mastitis que precisaron tratamiento antibiótico, dos pacientes hiperpigmentación y una paciente edema en la mama aunque se resolvió durante el seguimiento. Alrededor del lecho tumoral se desarrollaron fibrosis de grado I y II en el 27% de las pacientes (n=19) y de grado III en una, mientras que tres pacientes presentaron fibrosis palpables en toda la mama. Los resultados cosméticos a largo plazo fueron en general razonables obteniendo excelentes resultados en más del 90% de los casos. Se encontraron peores resultados en dos pacientes al cabo de 12 meses, una de las cuales precisó una mastectomía debido a una fibrosis en la mama (55).

Mussari investiga la viabilidad de aplicar una única dosis de RIO tras la cirugía conservadora en el tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de mama, sus efectos a largo plazo y los resultados cosméticos. Cuarenta y siete pacientes, de 63 años de edad media, con cáncer de mama en estadio T1N0M0 reciben cirugía conservadora (cuadrantectomía con márgenes de seguridad $\geq 1\text{cm}$) seguida de radioterapia intraoperatoria como único tratamiento adyuvante entre octubre de 2000 y noviembre de 2002. Las primeras siete pacientes reciben una dosis de 20Gy, 20 pacientes una dosis de 22Gy y las 20 pacientes restantes una dosis de 24Gy. La toxicidad tardía se evaluó a través de la escala RTOG/EORTC y los resultados cosméticos mediante evaluación facultativa a través de la clasificación de Dubois como: excelente (no existen efectos visibles en la zona radiada), bueno (ligero cambio de pigmentación y fibrosis media), aceptable (telangiectasia, alteración marcada en la piel, fibrosis con retracción de la piel) o pobre (efectos severos con asimetría y alteraciones funcionales de la mama tratada) y desde la perspectiva del paciente mediante una sencilla encuesta en la que se utilizó una escala de Likert (excelente, bueno, aceptable y malo). Se realizaron controles mamográficos 6 meses después de la intervención con el objeto de determinar cualquier presencia de alteraciones. A los 48 meses de finalizar el tratamiento dos pacientes desarrollaron cáncer de mama contralateral y ninguna recurrencia local, mientras que a los 37 meses una paciente desarrolló metástasis distante. El desarrollo de fibrosis fue progresivo durante los primeros meses tras la cirugía alcanzando su máximo a los 24 meses. A los 3 años de finalizar el tratamiento, una paciente que recibió una dosis de 24Gy desarrolló fibrosis severa con retracción de la piel (grado III) y 14 pacientes fibrosis de grado medio (grado II) de las cuales 7 pacientes fueron irradiadas con una dosis de 24Gy, 6 con 22Gy y una con 20Gy. También se observaron cambios de pigmentación de grado III en una paciente, telangiectasia (grado III) en otra paciente, ligero edema (n=1) y dolor ocasional en la zona irradiada (n=1). Los resultados cosméticos determinados por los especialistas sobre todas las pacientes fueron buenos-excelentes en el 92%, aceptables en el 6% (1 telangiectasia, 1 cambio de pigmentación importante y 1 fibrosis severa) y pobres en el 2% (asimetría debido a edema), muy similares a los indicados por

las pacientes (94% excelente-bueno, 4% aceptable y 2% malo). Los radiólogos no encontraron cambios mamográficos significativos a los 6 meses de la intervención, pero a partir de los 12 meses comenzaron a hacerse evidentes alcanzando su máximo a los 24 meses. Las alteraciones mamográficas más frecuentemente descritas fueron las distorsiones estructurales moderadas en el 55,5% y severas en el 29,5% y la necrosis adiposa en el 25,5% de las pacientes (55).

En el estudio de Intra realizado entre junio de 1999 y septiembre de 2003 sobre más de 300 mujeres con cáncer de mama infiltrante unifocal se relataron tres efectos adversos directamente atribuibles a la RIO entre los participantes del ensayo (ELIOT) (n=251, seguimiento medio 27,3 meses). Se observó un caso de fibrosis media en la zona radiada, un caso de fibrosis severa al cabo de 6 meses y otro caso de retracciones moderadas en la piel. Entre las pacientes tratadas con RIO fuera del ensayo no se produjo ningún efecto adverso local o sistémico (48).

En 2005 un grupo de investigación alemán evalúa un grupo de 57 pacientes de 63 años de media de edad con cáncer de mama infiltrante de diámetro no superior a 3 cm entre febrero de 2002 y junio de 2003. Una parte de las pacientes (n=24) recibió únicamente RIO sin radioterapia externa posterior y el resto (n=33) recibió además de la RIO (20Gy) radioterapia externa convencional (46Gy) en fracciones de 2Gy de 3 a 5 semanas de finalizar la cirugía. Para evaluar la toxicidad aguda y crónica utilizaron las escalas CTC/EORTC y LENT-SOMA respectivamente. Ninguna paciente desarrolló fístulas, necrosis ni abscesos durante el postoperatorio. El mayor número de efectos no deseados en el postoperatorio se observó entre las pacientes tratadas con RIO y EBRT encontrando una paciente con problemas de cicatrización, dos con hematomas que precisaron intervención y otra que desarrolló eritema de grado II aunque desapareció a los pocos días sin precisar intervención, mientras que tan solo dos pacientes tratadas únicamente con RIO presentaron problemas de cicatrización. Durante el seguimiento, una paciente tratada solo con RIO desarrolló seroma a los 18 meses, en cambio entre las pacientes que recibieron EBRT se observaron 4 eritemas de grado I y II (a los 3 meses), 2 fibrosis de grado II (a los 4 y 6 meses) y 3 seromas (18 meses). Los resultados cosméticos fueron excelentes. No observaron ninguna correlación entre la gravedad de los efectos agudos o crónicos con los diferentes tamaños de los aplicadores (49).

En la investigación de Veronesi y colaboradores el 6,3% (n=38) de las pacientes refirió algún efecto secundario, siendo los más habituales la fibrosis media y la liponecrosis desarrollada en el 3,0% (n=18) y 2,5% (n=15) de los casos respectivamente. El desarrollo de fibrosis fue progresivo durante los primeros meses tras la cirugía, alcanzando su máximo a los 12 meses. También se desarrollaron fibrosis severas, hematomas y retracciones de la piel en el 0,2%-0,3% de los casos (51).

Entre julio de 2001 y octubre de 2003 Joseph y colaboradores evalúan la viabilidad y seguridad de la administración de radiación intraoperatoria como tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Las pacientes, un total de 35, son sometidas a cirugía conservadora recibiendo sobre el lecho del tumor una dosis de 5Gy seguida de tratamiento sistémico y radioterapia externa postoperatoria (45Gy en 25 fracciones). El intervalo de tiempo entre la administración de la RIO

y la radioterapia externa fraccionada fue de 93 días, oscilando entre los 37 y los 221 días. La toxicidad aguda se determinó de acuerdo a la clasificación del *National Cancer Institute (NCI)* y la tardía en función de la escala RTOG/EORTC. La mayoría de las pacientes desarrollaron toxicidades leves como dermatitis (37%) o dolor (grado 0-2) (37%) según la escala NCI encontrando tan solo una paciente con síntomas de grado 3 (2,8%). Ninguna paciente experimentó síntomas tardíos de grado 3 o 4 según la escala RTOG. El mayor número de infecciones se desarrollaron en los 30 primeros días tras la administración de la RIO (12 casos en ≤ 30 días versus 7 casos 30 días-1 año), de las cuales el 17% (n=6) se localizaron en la mama y precisaron tratamiento antibiótico (52).

Tabla 10. Resultados de toxicidad de los estudios primarios en cáncer de mama

Autor, año	Dosis RIO y EBRT	Toxicidad	C. leves (grado 0-I) %	C. moderadas (grado II-III) %	C. graves (grado IV) %
Ivaldi 2008 (54) N=204 pac	RIO: 12Gy + EBRT: 37Gy (100%) Intervalo de tiempo: 22 días	Aguda (RTOG/EORTC) 1 mes	.Cutáneas: 40,2 (0); 52,3 (I) .Liponecrosis: 4,4	.Cutáneas: 6,8(II); 0,7 (III)	
		Tardía (LENT-SOMA) 6-12 meses N=108 pac	.Dolor: 49 (0); 40,8 (I) .Edema: 72,2 (0); 22,2 (I) .Fibrosis: 34,3 (0); 46,3 (I) .Telang.: 88 (0); 7,4 (I) .Linfedema: 94,5 (0); 4,6 (I) .Retracción/atrofia: 63,9 (0); 28,7 (I) .Úlcera: 98,1 (0)	.Dolor: 10,2 (II) .Edema: 5,6 (II) .Fibrosis: 18,5 (II); 0,9 (III) .Telang.: 4,6 (II) .Linfedema: 0,9 (II) .Retracción/atrofia: 7,4 (II)	.Necrosis : 0,5
Wenz 2008 (55) N=48 pac	RIO: 20Gy + EBRT: 46-50Gy Tiempo: 36 días	Tardía (LENT-SOMA) 6-12 meses	.Fibrosis: 26 (I) .Telang.: 6 (I) .Edema: 9 (I) .Retracción: 13 (I) .Hiperpigmentación: 8 (I) .Dolor:13 (I)	.Fibrosis: 19 (II); 4 (III) .Edema: 2 (II) .Dolor: 8 (II); 2 (III)	
Kraus-Tiefenbacher 2006 (56) N=73 pac	RIO: 20Gy + EBRT: 46Gy No indica	Tardía (CTC/ EORTC) (piel) 6 meses (LENT-SOMA) (fibrosis) 12 meses	.Edema: 1,4 .Mastitis: 2,7 .Hiperpigmentación: 2,7 .Eritema: 4 (I) .Fibrosis localizada: 8 (I) .Fibrosis toda mama: 0 (I)	.Fibrosis localizada: 19 (II); 1,4 (III) .Fibrosis toda mama: 1,4 (II); 2,7 (III)	
Mussari 2006 (57) N=47 pac	RIO: 20Gy (15%); 22Gy (42,5%); 24Gy (42,5%) No EBRT	Tardía (RTOG/EORTC) 6-36 meses	.Dolor: 2 (I) .Infección: 8,5 (I) .Edema: 2 (I)	.Fibrosis: 30 (II); 2 (III) .Cambios pigmentación: 4 (III) .Telang.: 2 (III) .Necrosis: 2 (II)	
Intra 2005 (50) N=355 pac	RIO: 17Gy (2,5%); 19 Gy (1,6%); 21Gy (95,7%) No EBRT	Tardía 6-19 meses		.Fibrosis: 0,3 (II); 0,3 (III) .Retracción piel: 0,3 (II)	
Kraus-Tiefenbacher 2005 (51) N=57 pac	RIO 20Gy (24p) RIO 20Gy + EBRT 46Gy (33p) Tiempo: 3-8 semanas	Aguda (CTC/EORTC)	.Retraso cicatrización: 3,5 (RIO); 1,7 (RIO+EBRT) .Edema: 3,5 (RIO+EBRT)	.Eritema II: 1,7 (RIO+EBRT)	
		Tardía (LENT-SOMA) 18 meses	.Eritema I: 5,2 (RIO+EBRT) .Seroma: 1,7 (RIO); 3,5 (RIO+EBRT)	.Fibrosis II: 3,5 (RIO+EBRT) .Eritema II: 1,7 (RIO+EBRT)	

Autor, año	Dosis RIO y EBRT	Toxicidad	C. leves (grado 0-I) %	C. moderadas (grado II-III) %	C. graves (grado IV) %
Veronesi 2005 (52) N=590 pac	RIO: 21Gy (574p) RIO (10-15Gy) + EBRT (44-40Gy) (16p)	Aguda (RTOG/EORTC) 1-6 meses	.Fibrosis: 3 (I) .Liponecrosis: 2,5 (I) .Hematoma: 0,3 (I) .Infección: 0,3 (I)	.Fibrosis: 0,2 (II)	
		Tardía (RTOG/EORTC) 6-36 meses	.Retracción piel: 0,3 (I)	.Fibrosis: 3,0 (II); 0,2 (III)	
Joseph 2004 (53) N=35 pac	RIO: 5Gy + EBRT: 45Gy Tiempo: 93 días	Aguda (NCI) 1 mes (n=27 pac)	.Dermatitis: 82 (I) .Dolor: 80 (I) .Infección mama: 17 (I) .Infección axila: 14 (I)	.Dermatitis: 37 (II) .Dolor: 37 (II) .Otros: 2,8 (III)	
		Tardía (RTOG/EORTC) 1 año (n=11 pac)	.Hematoma/seroma: 17 (I) .Infección mama: 14 (I) .Infección axila: 2,8 (I)		

4.4. Resultados de los proyectos en marcha

Actualmente en los Estados Unidos se encuentran en fase de desarrollo seis ensayos clínicos y cuatro en fase de reclutamiento, esponsorizados por el *National Institutes of Health*, agencias federales (FDA) o industrias privadas. Se investiga el uso de la RIO en el tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de mama (invasivo o in situ) tras diversas modalidades de intervención quirúrgica (cirugía convencional, disección ganglios linfáticos axilares, biopsia del ganglio centinela). Dos de ellos se realizan en mujeres de edad avanzada. Dichos ensayos se encuentran resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 11. Resultados de los ensayos clínicos en cáncer de mama desarrollados en los Estados Unidos

Título ensayo	Procedimiento, Intervención	Características	Estado
Targeted Intra-operative radiotherapy for the management of ductal carcinoma in situ of the breast	Radiación: radioterapia intraoperatoria (20Gy)	Fase II N=116, ≥40 años DCIS≤4cm	Reclutamiento 2007-2012
Comparison of intra-operative radiotherapy with post-operative radiotherapy for women with early breast cancer. PUBLICADO EN 2010.	Radiación: Intrabeam (20Gy), radiación estándar postoperatoria	Fase III N=2.232, ≥45 años T1-2 N0-1 M0	Reclutamiento 2000-2010
Radiation therapy in treating patients with recurrent breast cancer	Radiación: braquiterapia, IORT	Fase I N=30, ≥18 años (ambos sexos)	Reclutamiento 2008-2011
Targeted intraoperative radiotherapy versus postoperative radiotherapy.	Radiación: IORT, radiación estándar convencional	N=2400, ≥40 años Tamaño ≤3cm	Reclutamiento Inicio: 2004
Quadrant High dose rate intraoperative radiation therapy (IORT) for early stage cancer: a pilot study	Radiación: radioterapia intraoperatoria (IORT)	N=60, ≥60 años Tamaño ≤2cm	Activo 2002-2009
Radiation therapy during surgery in treating older women with invasive breast cancer	Cirugía convencional, terapia neoadyuvante. Radiación: radioterapia intraoperatoria	Fase II N=71 ≥48 años T0-2, <3cm	Activo Inicio: 2003
Radiation therapy after lumpectomy in treating women with ductal carcinoma in situ or invasive breast cancer	Cirugía convencional, terapia adyuvante. Radiación: radioterapia intraoperatoria	Fase II N=25, >18 años T1-3 M0	Activo Inicio: 2002
Radiation therapy in treating women undergoing lumpectomy for Stage I or Stage IIA breast cancer	Cirugía convencional, terapia adyuvante. Radiación: radioterapia hipofraccionada, radioterapia intraoperatoria	Fase II N=80, ≥21 años T1-2 N0 M0 ≤5cm	Activo 2005-2014

Titulo ensayo	Procedimiento, Intervención	Características	Estado
Radiation therapy during surgery in treating older women with stage I breast cancer	Disección ganglio linfático axilar, cirugía convencional, biopsia del ganglio centinela. Radiación: radioterapia intraoperatoria	Fase II N=42, ≥65 años Menopáusicas T1 N0 M0 ≤20mm	Activo 2004-2008
Radiation therapy during and after lumpectomy in treating women with Stage I or Stage II breast cancer	Cirugía terapéutica convencional, terapia adyuvante. Radiación: radioterapia intraoperatoria	Fase II N=80, ≥18 años T1-2 N0 M0 ≤5cm	Activo 2002-2013

También se localizó un ensayo clínico desarrollado en Europa (Reino Unido), en el que se compara la radioterapia intraoperatoria con la radioterapia externa convencional tras cirugía conservadora en las etapas iniciales del cáncer de mama. Este ensayo se encuentra en fase de reclutamiento.

NOTA: en la fase de edición de este documento ha sido publicado el estudio TARGIT-A en Lancet por Vaydia et al. Este ensayo clínico aleatorizado asignó a 1113 pacientes a radioterapia intraoperatoria y a 1025 a radioterapia externa. El resultado primario fue la recurrencia local en la mama conservada. La recurrencia local a los 4 años fue de 1,25% en el brazo de RIO frente a un 0,95% en el brazo de radioterapia externa. Los efectos adversos y la toxicidad fueron muy parecidos en ambos grupos. En cuanto a la toxicidad debida a la radioterapia fue menor en el grupo de RIO que en el de radioterapia externa (0,5% vs 2,1%). Los autores consideran que la RIO debe considerarse como alternativa a la radioterapia externa en mujeres con carcinoma ductal invasivo (57).

4.5. Valoración de la calidad de los estudios

Después de utilizar la escala adaptada elaborada para esta revisión, las puntuaciones obtenidas por los estudios otorgadas por ambos evaluadores de manera independiente y ciega fueron coincidentes, mostrándose a continuación en la siguiente tabla. Todos los estudios consistieron en series de casos.

Tabla 12. Resultado de la aplicación de la escala de valoración de la calidad de los estudios de cáncer de mama

Autor	Puntuación
Petit	3,5
Sedlmayer	3,5
Vaidya	4,5
Intra	5,5
Kraus-Tiefenbacher	2
Veronesi	4,5
Ivaldi	6,5
Wenz	6,5
Kraus-Tiefenbacher	4,5
Mussari	6
Joseph	3
Media	4,5
Mediana	4,5

El estudio que obtuvo la menor puntuación fue el de Kraus-Tiefenbacher con 2 puntos y los de mayor puntuación los estudios de Ivaldi y Wenz con 6,5 puntos respectivamente. La puntuación media de los estudios fue de 4,5. Se observa que cuatro estudios obtienen una puntuación inferior a 4 puntos, mientras que el resto obtienen una puntuación igual o superior a la media.

5. DISCUSIÓN CÁNCER DE MAMA

5.1. Discusión de la búsqueda

La estrategia de búsqueda se realizó de manera específica para cada base de datos, utilizando una combinación específica de descriptores (MeSH) ("*breast neoplasm*"), en aquellas bases de datos que lo permiten (como Medline o Cochrane) y de términos libres como "*ioirt*", "*tumor*" o "*radiotherapy*" para suplir las posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos. Los términos utilizados fueron bastante genéricos, lo que permitió realizar una búsqueda sensible obteniendo un número elevado de referencias.

Uno de los límites establecidos en la búsqueda fue la fecha de publicación recuperando los estudios publicados a partir del año 2000, ya que la radioterapia intraoperatoria es una técnica que se realiza desde hace más de 30 años, tiempo durante el cual tanto el tratamiento como el pronóstico de la enfermedad han evolucionado y mejorado notablemente. En los últimos años ha mejorado mucho la radioterapia externa y la cirugía, por lo que incluir estudios más antiguos podría infraestimar los resultados de la RIO. Por esta razón se decidió incluir aquellos estudios publicados a partir del año 2000 y en los que la administración de la RIO en la mayoría de los pacientes fuese posterior al 2000.

5.2. Discusión de los criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión establecidos para este informe responden a las necesidades contempladas en su diseño.

Se estableció como criterio de exclusión el presentar un tamaño muestral inferior a 30 pacientes tratados con RIO, por considerar que los resultados obtenidos no son suficientemente robustos como para establecer conclusiones adecuadas y válidas. Este criterio no parece ser una limitación ya que más de la mitad de los estudios presentaron un tamaño superior a 200 pacientes, llegando a superar los 500 pacientes tres estudios (46, 47, 51), presentando sólo dos trabajos un tamaño inferior a 75 (52, 55).

También fueron motivo de exclusión las revisiones narrativas, los estudios de un solo caso, las comunicaciones a congresos, editoriales o cartas al director ya que no proporcionan suficiente información para evaluar de manera adecuada y crítica su metodología, están sujetos a mayor número de sesgos y proporcionan menor grado de evidencia.

Durante el proceso de selección solo se incluyeron artículos publicados en inglés, francés, castellano, portugués o italiano. Este criterio podría ser una limitación en la recuperación de los estudios, ya que en la búsqueda manual se localizaron algunos trabajos publicados en alemán, entre ellos una revisión sistemática

realizada en marzo de 2009 (58), por lo que se podría haber perdido alguna información relevante.

Para poder valorar los efectos de la RIO se consideró un seguimiento mínimo medio o mediano de 3 meses desde la administración del tratamiento. En todos los casos se realizó un seguimiento medio superior a 12 meses, excepto en dos estudios que presentaron un seguimiento medio de 8,9 meses (52, 53). El resto de los estudios presentaron períodos de seguimiento superiores, aunque desiguales, oscilando entre los 18 meses y los 52 lo que dificulta la comparación de los resultados.

En cuanto a las características de los pacientes no se estableció ninguna restricción en cuanto a la raza, edad o estadio de la enfermedad (TNM), encontrando únicamente cuatro estudios que presentaron poblaciones con características homogéneas (49, 53, 54, 56) lo cual limita la comparabilidad de los resultados.

En la presente revisión todos los estudios incluidos evalúan la utilización de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama exclusivamente en mujeres. Aunque no se han establecido restricciones en cuanto al sexo, éste no parece ser una limitación ya que tan sólo el 1% de los cánceres de mama se presentan en varones.

En cuanto al tipo de intervención, fueron motivo de exclusión aquellos estudios en los cuales los pacientes fuesen tratados con fuentes de radiación interna o braquiterapia (HDR-IORT), ya que el objetivo del presente informe consiste en evaluar la RIO emitida mediante fuentes externas al organismo (aceleradores lineales, ciclotrones). Se observó una gran heterogeneidad en diversos aspectos asociados a la realización de la técnica como el dispositivo utilizado (IntrabeamTM (rayos X) o Novac, Liac y Elekta (electrones)), la dosis de RIO administrada (oscilando entre 9Gy-20Gy), la administración posterior de EBRT (32Gy-54Gy) o el intervalo de tiempo entre la intervención (cirugía+RIO) y la administración de EBRT (22-93 días).

La falta de homogeneidad en las características de los pacientes o el tipo de intervención, entre otros, limitó de manera importante la comparación de los resultados así como su validez.

5.3. Discusión de la eficacia/efectividad

El tratamiento local de los estadios iniciales del cáncer de mama ha despertado un interés creciente en los últimos años, en especial las técnicas radioterápicas diseñadas para tratar sólo la parte de la mama con mayor riesgo de desarrollar recidivas locales (20), pudiendo ser una alternativa adecuada para mejorar el control local de las etapas iniciales de la enfermedad (50), ya que la utilización de la radioterapia externa postoperatoria como parte del tratamiento estándar

de los estadios más precoces de la enfermedad (T1-2N0-1M0) no está claramente definida (59).

El tratamiento de radioterapia estándar de los estadios iniciales del cáncer de mama tras cirugía conservadora consiste en la irradiación externa de todo el volumen mamario con una dosis total entre 45-50Gy en fracciones diarias de 1,8-2,0Gy durante unas 5-6 semanas (47, 59). Sin embargo alrededor del 70% de las recurrencias locales se producen en las proximidades del tumor primario, por lo que recientemente se administra un boost a prácticamente todas las pacientes cuya dosis varía entre 10-20Gy en función de los factores de riesgo y recidiva (35, 44, 47, 51). Un estudio comparativo realizado en 2006 muestra una mayor incidencia de recurrencias locales a los 5 años entre las pacientes tratadas de manera convencional (4,2%) (56Gy EBRT + boost 12Gy, n=188) que con la combinación de RIO-EBRT (0%) (9Gy RIO + 51-56Gy EBRT, n=190) (61), sin embargo la reciente publicación de un estudio del grupo EORTC confirma que la administración de un boost de 16Gy reduce un 4% el riesgo de recidivas locales a 10 años (18) lo que clarifica la controversia que existía anteriormente sobre el uso de la sobreimpresión en el tratamiento convencional (59).

El control local de la enfermedad primaria en los estadios iniciales fue analizado por 8 estudios siendo superior al 95% en todos los casos (46-51, 53, 56). Cinco estudios indicaron un control local de la enfermedad superior al 98% al año (46, 50, 53) y a los dos años (49, 51). Similares resultados se mostraron en la revisión realizada por Sauer en 2005 (44) (control local del 98% a los 2 años) aunque hay que destacar que en dicho estudio no se indica la metodología empleada y existe cierta discrepancia entre el número de estudios incluidos y los resultados aportados, lo que limita la validez de sus resultados. Los estudios que mostraron las menores incidencias de recurrencias locales al año (46, 53) son los estudios que utilizaron las menores dosis totales de radiación. En ambos casos todas las pacientes fueron tratadas con una única dosis de RIO (16Gy y 12Gy respectivamente) que fue seguida de un régimen de radioterapia externa fraccionada (32Gy y 37Gy). Sin embargo el estudio de Kraus-Tiefenbacher mostró resultados similares al año utilizando dosis superiores tanto de RIO (20Gy) como de EBRT posterior (46Gy) sobre el 58% de las pacientes (50). Por otra parte, el control local de la enfermedad a los dos años mostrado por los estudios de Intra y Veronesi fue similar a los anteriores (99% y 98% respectivamente) y en ellos la administración de la radioterapia no fue homogénea dentro del mismo grupo de pacientes, recibiendo unas pacientes solamente RIO (29%-97%) y el resto una combinación de RIO y EBRT (3%-70%) (49, 51).

A los cuatro años el control local osciló entre el 95% y el 99% (47, 48, 56). Todas las pacientes recibieron la misma dosis de RIO (10-20Gy) seguida de EBRT posterior (45-50Gy) a excepción del estudio de Mussari en el que se utilizaron diferentes dosis de RIO y no se administró radioterapia externa fraccionada posterior (56). En este estudio la dosis de RIO varió entre los 20Gy que se administraron sobre 7 pacientes llegando a alcanzar los 24Gy que se liberaron en 20 pacientes. Este estudio presentó una incidencia de recurrencias locales ligeramente superior al resto, aunque hay que decir que también es el estudio

que presenta el menor tamaño muestral de todos los estudios incluidos. Se recuperó una revisión sistemática realizada en 2004 en la que se comparó la RIO frente al tratamiento convencional mostrando resultados opuestos. En esta revisión se indica que el tratamiento convencional proporciona mejor control local de la enfermedad a 10 años que la RIO (93,6% versus 71%) aunque los autores no pudieron establecer conclusiones definitivas debido a la baja calidad de la evidencia disponible (17).

Ninguno de los estudios incluidos analizó la eficacia de la RIO en el tratamiento de las recidivas locales sobre pacientes previamente radiadas. El estudio de Kraus-Tiefenbacher fue el único que incluyó un pequeño porcentaje de pacientes con recurrencias locales tratadas previamente con cirugía convencional y EBRT (12%). Estas pacientes fueron sometidas a un segundo procedimiento conservador y a la administración de una dosis de 20Gy de RIO. A los 10 meses se relató un fracaso local en las pacientes sometidas a cirugía primaria, RIO y EBRT (3%) (50). Posteriormente este grupo analizó la eficacia de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama recurrente sobre pacientes previamente radiadas (cirugía conservadora + 56Gy EBRT). Un total de 15 pacientes recibieron 20Gy de RIO tras la escisión del tumor recurrente. No se produjo ningún fracaso local a los dos años, relatándose un fallecimiento debido a una metástasis pulmonar diagnosticada a los 19 meses del tratamiento secundario (40).

En relación a la supervivencia, únicamente la mitad de los estudios que evaluaron la eficacia y/o efectividad de la RIO aportaron este dato (46-48, 51). De forma global se indica una supervivencia a los 2 y 5 años superior al 98%. Estos datos son entre un 10% y un 18% superiores a los aportados por los registros internacionales y europeos que indican que la supervivencia global del cáncer de mama invasivo a los 5 años del diagnóstico es aproximadamente del 89% en EEUU (8) y del 79% en Europa (9). Estas diferencias pueden deberse a la baja calidad de los estudios y al breve período de seguimiento ya que en dos estudios se presentan los datos a dos años (48, 51) y uno de ellos ni siquiera refiere período de tiempo (47). Además en función de la raza, dichos registros indican que la supervivencia es superior en las mujeres de raza blanca, siendo aproximadamente del 90% a los 5 años en la raza blanca y del 78% en la raza negra (8). Aunque no ha sido posible evaluar su efecto debido a que ninguno de los estudios incluidos en la presente revisión desglosa este dato, previsiblemente se incluya mayor proporción de mujeres de raza blanca lo que podría justificar la disparidad de los resultados obtenidos.

El riesgo de desarrollar un cáncer de mama aumenta a partir de los 50 años (4, 8). En la mayoría de los estudios incluidos la edad media de la población osciló entre los 57 y los 63 años coincidiendo aproximadamente con la edad de riesgo indicada por los registros, lo que indica la aplicabilidad de los resultados obtenidos a nuestro contexto, a excepción del estudio de Ivaldi que incluyó únicamente mujeres premenopáusicas menores de 49 años (53) y los estudios de Sedlmayer y Petit en los que el 60% de las pacientes fueron ≤ 45 años y el 79% menores de 49 años respectivamente (46, 47).

El cáncer de mama presenta una gran influencia hormonal, siendo factores de riesgo conocidos la menarquia temprana, la menopausia tardía o la edad avanzada del primer parto, de manera que una mujer con menopausia natural a los 45 años presenta la mitad de riesgo de padecer cáncer de mama que una mujer con menopausia a los 55 años (5, 61). En la mujer postmenopáusica es más frecuente la presencia de receptores hormonales positivos en las células tumorales las cuales presentan mejor respuesta al tratamiento hormonal que cuando son negativos. En nuestro informe, 6 estudios hacen referencia a la situación hormonal de las pacientes (pre- post- menopausia) o a la situación de los receptores hormonales (estrógenos/progestágenos) (46, 50, 52-54, 56). Tres estudios incluyen únicamente mujeres de edad superior a los 45 años (49, 50, 56) presentando receptores positivos entre el 80%-100% de los casos y en otro estudio cerca del 85% de las pacientes superan los 50 años de edad (51). En estos estudios cabe esperar obtener mejores resultados, sin embargo los estudios que incluyeron única o mayoritariamente mujeres premenopáusicas obtuvieron resultados similares sobre control local (99% al año y 95% a los 4) posiblemente debido al elevado porcentaje de receptores positivos y a su mejor respuesta al tratamiento adyuvante (46, 47, 53), no pudiendo diferenciar qué parte del resultado se debe al efecto de la RIO o al tratamiento hormonal.

Existió una cierta heterogeneidad en cuanto al tamaño del tumor o estadio TNM mostrado por los estudios. En la mayoría de los casos las pacientes presentaron tumores unifocales invasivos de diámetro no superior a 2-3cm (46, 49-52, 55, 56). Ningún estudio evaluó el estado T4. El estado T3 fue evaluado únicamente por dos estudios (46, 47) aunque en el primer caso se excluyeron tamaños tumorales superiores a 3cm representando el estado T3 tan sólo el 8,3% de la población, mientras que en el segundo no se alcanzó el 1%. El resto de los estudios consideraron los estadios T1-2 indicando una incidencia global de recurrencias locales <1,8% a 1-2 años y del 0,6%-1,3% a 4 años y una incidencia de metástasis a distancia <3% a 1-2 años y del 5,4% a 4 años. En cambio, el estudio de Mussari solo incluyó pacientes en estado T1N0M0 presentando la mayor incidencia de recidivas locales a 4 años (4,2%), aunque tuvo un reducido tamaño muestral (n=47) (56). Parece indicarse que los estadios iniciales de la enfermedad que presentan mejor pronóstico son los más beneficiados en cuanto a control local, sin embargo en dos estudios donde no se estableció ningún tipo de restricción en cuanto al tipo de tumor, estadio, estado de receptores hormonales o ganglios afectados se mostró una incidencia de recurrencias locales similar, es decir, <1,3% a 4 años y metástasis a distancia entre el 1,6%-5,4% a 4 años, aunque en ambos casos más del 95% de las pacientes también presentaron estadios T1-T2 (47, 48).

Otro aspecto que merece especial consideración es la falta de homogeneidad observada en diversos aspectos relacionados con la aplicación de la técnica como es la dosis de RIO administrada, la administración posterior de EBRT, el intervalo de tiempo entre RIO-EBRT o el tipo de dispositivo utilizado.

La mayoría de los estudios incluidos evalúan la utilización de la RIO como tratamiento combinado con la radioterapia externa fraccionada tras realizar

cirugía conservadora, sin embargo también se ha investigado su utilización como única terapia de radiación en el tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de mama sobre pacientes de bajo riesgo con tumores de tamaño inferior a 2,5cm (37). Se localizaron dos estudios realizados en Europa en los que se utilizaron dosis de RIO entre 21Gy y 24Gy sin EBRT posterior sobre pacientes con carcinomas entre los 2-3cm (49, 56). El estudio de Veronesi (51), aunque combina ambas modalidades, el 97% de las pacientes reciben únicamente RIO (dosis 17Gy-19Gy-21Gy) y tan sólo el 3% EBRT posterior, mientras que en el estudio de Kraus-Tiefenbacher el porcentaje de pacientes tratadas sólo con RIO no supera el 45% (50). El control local de la enfermedad en estos estudios fue del 99% a los dos años disminuyendo al 95% a los cuatro años, si bien los resultados de los estudios en los que se trató a menos del 50% de las pacientes sólo con RIO podrían estar sobreestimados debido al efecto de la EBRT posterior administrada sobre el resto de las pacientes (dosis de 46Gy y 50Gy) no pudiendo diferenciar el efecto conseguido por cada tipo de tratamiento ya que los resultados se muestran de forma conjunta (control local 98%-99% a 1-1,5 años). Por otra parte entre los estudios que combinan la administración de RIO y EBRT se encontraron tres estudios en los que se administró la misma dosis de RIO sobre todas sus pacientes (20Gy) (48, 50, 54), mientras que en otros cuatro se utilizaron dosis inferiores de 5Gy (52), 10Gy (47), 12Gy (53) y 16Gy (46), si bien el primero de ellos evalúa únicamente la toxicidad y no aporta datos sobre control local de la enfermedad. Las discrepancias presentadas por los estudios en cuanto a la falta de homogeneidad sobre la administración de la RIO podrían representar una limitación afectando a la comparabilidad de los resultados.

En cuanto a la fuente de radiación dos estudios utilizaron rayos X de baja energía (50 kV) (dispositivo IntrabeamTM) (48, 50), mientras que el resto utiliza haces de partículas, concretamente electrones (3-12 MeV) (dispositivo Novac7, Liac). En el primer caso se libera una alta dosis de radiación sobre la cavidad tumoral a través de unos aplicadores esféricos llamados colimadores, localizándose la mayor dosis en la superficie del aplicador que se encuentra en contacto con el tejido y disminuyendo ésta al aumentar la distancia. La precisión de la dosis depende de dos variables, el diámetro del aplicador y la energía de onda (profundidad 1-2cm) (44, 50, 55). En el segundo caso, la dosis se prescribe a una determinada profundidad o hasta el 90% de la dosis basal alrededor de la cavidad tumoral, de manera que la profundidad terapéutica del 80% de la dosis oscila entre 13mm (3MeV), 24mm (9MeV) y 40mm (12MeV) (44). Utilizando el sistema IntrabeamTM una dosis de 5Gy administrada a una distancia de 10mm durante 21 minutos es equivalente a una dosis efectiva de 21,7Gy (44, 48), mientras que utilizando el dispositivo Novac7 la misma dosis equivale a 60Gy liberados en 30 fracciones (44, 51). La homogeneidad de la distribución de la dosis de los rayos X es inferior a la de los electrones por lo que los resultados aportados por estos estudios (48, 50) no serían comparables ya que las dosis no son equivalentes (35, 62).

En cuanto a la utilización de la EBRT, la mayoría de los estudios administraron un régimen de radioterapia externa fraccionada a excepción de dos estudios (49, 56), aunque cabe mencionar que en dos estudios la administración de la EBRT se

realizó sobre el 58% y el 2,7% de las pacientes (50, 51). La dosis total de radioterapia externa utilizada osciló entre los 45Gy y los 50Gy aunque se administraron dosis inferiores en tres estudios (32Gy-40Gy) (46, 51, 53) y superiores en otro (50Gy-54Gy) (47). Se observó que los estudios que no administraron EBRT presentaron un control local de la enfermedad ligeramente inferior (95% versus 98% a 4 años), no pudiendo establecer comparaciones en cuanto a supervivencia ya que ninguno de los estudios que administró únicamente RIO aportan datos de supervivencia.

La administración de un boost de RIO en el mismo acto quirúrgico que la extirpación del tumor elimina el intervalo de tiempo existente entre la cirugía y la administración del primer tratamiento radioterápico, por lo que la inmediatez del tratamiento podría tener un efecto beneficioso en la prevención del desarrollo de metástasis distantes (62). El intervalo de tiempo entre la intervención (cirugía conservadora y RIO) y la administración de la EBRT fue recopilado por cuatro estudios (47, 52-54). Aunque no existe un criterio definido sobre el intervalo de tiempo óptimo, se considera que si es demasiado amplio existe mayor probabilidad de recolonización y si es demasiado breve aumenta el riesgo de complicaciones (34). Algunas investigaciones no encontraron asociación entre la prolongación del intervalo de tiempo entre la administración de la RIO y la EBRT y el fracaso local (47), en cambio otras sugieren que intervalos superiores a las 9 semanas se asocian con aumentos del riesgo de muerte, encontrando que retrasos de 20-26 semanas reducen de forma significativa la supervivencia (63). Tres estudios mostraron un intervalo medio de tiempo superior a 30 días, oscilando entre 36 y 96 días mostrando una incidencia de metástasis a distancia del 5,4% a 4 años y una incidencia de recurrencias locales del 0,6% a 4 años (47, 52, 54), mientras que el estudio restante indicó un intervalo medio de 22 días relatando un 2,5% de metástasis distales al año y ninguna recurrencia local (53).

Recientemente se ha propuesto la utilización de la RIO en situaciones donde no se recomienda la realización de cirugía conservadora (tumor multifocal, elevado tamaño o presencia de recurrencias tras cirugía conservadora). Alrededor del 20%-25% de las pacientes con cáncer de mama precisan realizar mastectomía, donde la extirpación del complejo areola-pezones (NAC) incrementa la sensación de mutilación. Para disminuir este impacto psicológico se ha propuesto preservar el NAC y administrar una dosis de RIO para reducir el riesgo de recurrencias (37). Se considera que la preservación del NAC aumenta el riesgo de recurrencias, sin embargo en el estudio de Petit se obtuvo una incidencia de recurrencias locales similar a la de la mastectomía y próxima al 1% (46). En el presente informe sólo uno de los estudios incluidos analiza este aspecto, tratándose de un estudio con un nivel de evidencia bajo, razones por las que no ha sido posible establecer conclusiones al respecto.

Hay que tener en cuenta que los datos proporcionados por los estudios primarios incluidos en este informe utilizan una metodología observacional y descriptiva, lo que limita la validez de sus resultados. En cambio concuerdan con los resultados de las revisiones de mayor calidad, aunque la mayoría de los estudios

incluidos en ellas son de baja calidad correspondiéndose con series de casos (17, 44, 45). Los resultados sobre eficacia biológica y control local de la enfermedad son buenos y superiores al tratamiento convencional. La mayor homogeneidad en la distribución de la dosis, la exclusión del campo de radiación de las estructuras o tejidos no afectados, la eliminación de la demora existente entre la cirugía y la radioterapia o el acortar la duración total del tratamiento de radioterapia y el número de veces que la paciente debe acudir al hospital para la administración del tratamiento hacen que la RIO sea considerada como una alternativa prometedora en el tratamiento del cáncer de mama primario no avanzado. Sin embargo, no se han podido establecer conclusiones definitivas con la evidencia disponible, habiendo que esperar a la publicación de los resultados de los ensayos clínicos en marcha.

5.4. Discusión de la seguridad

El uso terapéutico de la radiación se basa en alcanzar un efecto letal sobre las células tumorales sin dañar los tejidos normales, sin embargo en los últimos años se ha observado un incremento progresivo en la severidad de los efectos tardíos producidos por la radiación (64). Los efectos locales más habituales producidos por la radiación externa de toda la glándula mamaria incluyen el dolor o la coloración roja de la piel alrededor del área tratada que normalmente se resuelven al cabo de 1-2 semanas de completar el tratamiento, aunque también es frecuente experimentar fatiga y malestar. A largo plazo se desarrollan retracciones de la piel y edema del brazo en caso de que la axila sea radiada y con menor frecuencia daño cardíaco, osteítis de la costilla, neumonitis por radiación, plexopatía braquial o riesgo de complicaciones secundarias, razones suficientes que pueden comprometer los beneficios a largo plazo de la radioterapia postoperatoria (65) y por las que en las últimas décadas se han desarrollado técnicas que reducen de forma significativa el volumen que se irradia para reducir la aparición de efectos no deseados sobre la mama o estructuras adyacentes (13, 37, 39, 59, 62).

Una posible limitación de este informe es el utilizar diferentes escalas para valorar los resultados de toxicidad utilizándose las escalas ROTG/EORTC y los criterios CTC para evaluar la toxicidad aguda (producida hasta 6 meses de finalizar la radioterapia) y las escalas SOMA-LENT y RTOG/EORTC para la toxicidad tardía (producida después 6 meses de administrar la radiación) (49-56).

Los *Common Toxicity Criteria* (CTC) desarrollados por el *National Cancer Institute* en 1982 son criterios de valoración de la toxicidad de los tratamientos quimioterápicos, que en sus últimas versiones (3.0) evalúan específicamente la toxicidad radioinducida mediante 5 grados (leve, moderado, severo, que compromete la vida y muerte) aunque no diferencian entre efectos agudos y crónicos. Recientemente ha sido publicada la versión 4.0 del 2009 en la que existe una categoría específica para la valoración de las alteraciones en la mama (atrofia, dolor o deformidades en el pezón entre otros) además de registrar más de 30 efectos sobre la piel o tejidos subcutáneos (66). Ninguno de los estudios

incluidos han utilizado las escalas más actuales lo que puede representar una limitación, sin embargo tan sólo uno de los estudios utilizó los CTC aunque en una versión anterior (2.0) (50) por lo que consideramos que no represente una gran limitación. La escala RTOG/EORTC valora específicamente la toxicidad radioinducida aunque a diferencia de la anterior evalúa la toxicidad por órganos y no por efectos adversos, establece cuatro grados de toxicidad y diferencia entre toxicidad aguda y crónica (64). La escala SOMA/LENT diferencia la toxicidad tardía de los órganos vitales, valorando 4 aspectos para cada órgano incluido en el campo de radiación (Subjetivo, Objetivo, Manejo y Analíticos) y dependiendo de la severidad de los efectos establece 4 grados que van desde síntomas menores que no precisan tratamiento (grado 1) hasta la muerte del paciente o la pérdida del órgano (grado 4) (67).

La variabilidad encontrada en cuanto a los criterios utilizados para valorar la toxicidad así como la diferente exhaustividad mostrada por las escalas dificultó la comparación de los resultados pudiendo influir en los mismos, aunque en el caso de la toxicidad tardía se ha relatado una buena correlación entre las escalas RTOG/EORTC y SOMA-LENT (67). Por otra parte, los estudios diseñados específicamente para valorar la toxicidad son más exhaustivos que los estudios que relatan estos resultados de forma global sobreestimando previsiblemente dichos resultados. En el estudio de Kraus-Tiefenbacher se utilizó la escala EORTC para evaluar específicamente la toxicidad en la piel y la escala SOMA-LENT para evaluar específicamente la fibrosis (50), indicando una incidencia de hiperpigmentación o edema ligeramente inferior a la mostrada en otros estudios (53, 54, 56) si bien en los primeros casos se utilizaron diferentes escalas (SOMA-LENT).

La incidencia global de complicaciones agudas fue baja no superando el 9% (50, 51), aunque algunos estudios mostraron incidencias marcadamente superiores, próximas al 60% (52, 53), utilizándose en uno de ellos los mismos criterios de valoración de la toxicidad (RTOG/EORTC) (53). La mayoría de los pacientes desarrollaron complicaciones de tipo leve y moderado (grado I-II), siendo la fibrosis (3%), la liponecrosis (2%-4%), el edema (3,5%) y los problemas de cicatrización (3,5%) los más habituales entre los efectos de grado leve, y el eritema (1,7%) o las alteraciones de la piel (6,8%) los más frecuentes entre las moderadas de grado II. Hay que destacar que los estudios que mostraron las mayores incidencias leves, superiores al 50% (reacciones cutáneas I (52%) y dermatitis I (82%)), uno de ellos evalúa de manera conjunta diversos síntomas cutáneos como el eritema, la descamación o el descenso en la sudoración (53), y en el otro se utilizan los CTC (versión 2.0) para evaluar específicamente la dermatitis y el dolor siendo además el estudio que presentó el menor tamaño muestral (52), razones que podrían justificar esta disparidad. Las complicaciones severas (grado III-IV) mostradas por los estudios fueron escasas no superando el 1% en ningún caso, mostrándose un caso de necrosis severa de grado IV, otro de reacciones cutáneas de grado III y otro caso de fibrosis de grado III (51, 53). Se observó que los estudios que mostraron las menores incidencias de efectos agudos fueron aquellos en los se utilizaron las mayores dosis de RIO (21Gy) sin EBRT posterior aunque estos resultados fueron aportados por dos estudios (50,

51). En el primero de ellos el 97% de las pacientes recibió 21Gy de RIO, relatándose algún efecto secundario en menos del 7% de las pacientes, siendo éstos principalmente de tipo leve (fibrosis media y liponecrosis <3%) aunque también se desarrollaron fibrosis severas (III), hematomas y retracciones de la piel que en ningún caso superaron el 0,3% (52). Mientras que en el segundo estudio se mostró mayor número de efectos adversos agudos entre las pacientes tratadas con RIO+EBRT (20Gy+46Gy) comparado con las pacientes que recibieron únicamente RIO (20Gy) (7% versus 3,5%) tratándose en la mayoría de los casos de efectos leves, si bien más del 50% de las pacientes recibieron RIO y EBRT (50).

A largo plazo, la incidencia de complicaciones severas de tipo IV fue baja, inferior al 1%, relatándose un caso de úlcera grave sobre una paciente tratada con 12Gy de RIO y 37Gy de EBRT (53). Entre las complicaciones moderadas de tipo III destacó la fibrosis localizada o desarrollada por toda la mama oscilando entre el 0,2% y 4% (49-51, 53, 54, 56), seguida por cambios de pigmentación de la piel (4%) (56) y el dolor o la telangiectasia que en ambos casos no superaron el 2% (54, 56). La fibrosis moderada fue el efecto adverso más habitual entre las complicaciones leves de tipo II oscilando entre el 18% y el 30% (53-56), aunque algunos estudios presentaron una incidencia marcadamente inferior próxima al 3%, posiblemente debido a que en ambos casos más del 70% de las pacientes no recibieron radioterapia convencional posterior (49, 51). El dolor moderado (grado II) o la presencia de retracciones en la piel sobre la zona radiada se presentaron entre el 7%-10% de los casos (53, 54), la telangiectasia osciló entre el 2% y el 4% y en menor medida se desarrolló eritema, edema o necrosis no superando el 2% en ningún caso (53-56). En cualquier caso, la mayoría de los efectos adversos relatados fueron de tipo leve que no precisaron intervención (grado I) destacando las reacciones cutáneas (hiperpigmentación, eritema o fibrosis) (53-55), aunque también se relató una incidencia de infecciones postoperatorias entre el 8% y el 14% que se resolvieron a las pocas semanas sin complicaciones (52, 56).

En cuanto a la modalidad de tratamiento la radioterapia intraoperatoria se puede administrar en forma de boost anticipado combinado con un régimen de radioterapia convencional posterior o como tratamiento radioterápico único en cuyo caso se liberan dosis superiores de radiación normalmente de 21Gy aunque se han llegado a alcanzar los 24Gy (56).

En el presente informe los estudios que han evaluado la toxicidad de la utilización de la RIO como tratamiento único han sido escasos (49, 51, 56), indicando que las complicaciones crónicas más severas (grado 3) principalmente fibrosis y alteraciones de la piel como cambios de pigmentación y telangiectasia, se asocian a las dosis más altas de radiación (24Gy) (56, 68). La fibrosis de grado medio fue la complicación más frecuente llegando a alcanzar el 30%, de las cuales el 50% se produjeron en pacientes tratadas con 24Gy, aunque su incidencia descendió notablemente al disminuir la dosis observándose un 3% utilizando dosis de 21Gy y 2% con 20Gy (51, 56). El estudio de Intra en el que todas las pacientes fueron radiadas con 21Gy, parece confirmar estos resultados mostrando una incidencia de efectos adversos directamente atribuibles a la RIO

del 1,2% mostrando un caso de fibrosis severa, otro de fibrosis media y otro de retracciones moderadas (49), aunque hay que destacar que en este estudio no se describe la metodología empleada para clasificar la gravedad de los efectos adversos. Los resultados preliminares de un estudio en el que se utilizaron dosis secuenciales de radiación indican que las dosis más bajas de RIO combinadas con EBRT, es decir, 10Gy de RIO con 44Gy de EBRT y 15Gy de RIO con 40Gy de EBRT, mostraron menor incidencia de fibrosis media y liponecrosis que la mayor dosis de RIO utilizada sin radiación posterior (21Gy) (4% versus 8%), ninguna fibrosis severa frente a un caso con 21Gy y por el contrario presentaron mayor incidencia de hematomas (2% versus 0%) (68).

Con dosis superiores a 21Gy se relatan casos moderados de hematoma, dolor o edema en la zona radiada aunque su incidencia no superó el 2% en ningún caso. Ninguna paciente presentó complicaciones severas de grado IV, aunque se relató una incidencia de liponecrosis próxima al 3% más frecuente en mujeres de edad avanzada (>70 años) con alto porcentaje de tejido graso en la mama. El desarrollo de fibrosis fue progresivo durante los primeros meses de tratamiento siendo especialmente evidente al cabo de 6 meses y alcanzando su máximo a los 24 meses (51, 56, 68). La evaluación radiológica confirmó estos resultados no indicando cambios significativos durante los seis primeros meses y aumentando su frecuencia a partir de los 12 meses, diagnosticándose síntomas de necrosis sin relevancia clínica en el 25% de los casos y distorsiones estructurales moderadas o severas en el 30% (56). Sin embargo, al comparar los resultados radiológicos (mamográficos y ecocardiográficos) de la utilización de la RIO con dosis de 22Gy y 24Gy frente a la radioterapia convencional (dosis de 50Gy) se indica que las pacientes tratadas con RIO presentan mayor número de distorsiones estructurales y edema siendo estas diferencias más evidentes a los 12 meses con la adición de necrosis y calcificaciones. A los 24 meses la radioterapia convencional muestra mínimas alteraciones tisulares y ningún caso de edema, mientras que la RIO no mejora significativamente con respecto al período anterior (69). Los resultados cosméticos obtenidos tras la utilización de dosis únicas de RIO fueron excelentes en más del 90% de los casos, aceptables en el 4% debidos a fibrosis severas, telangiectasia o cambios de pigmentación y malos en el 2% debido al desarrollo de asimetrías en la mama producidos por edema, sin embargo estos resultados han sido aportados por tan solo un estudio (56).

La utilización de la RIO como parte del tratamiento adyuvante del cáncer de mama fue evaluada por cuatro estudios (50, 52-54). En esta modalidad se combinan dosis de RIO no superiores a 20 Gy con dosis totales de radioterapia externa fraccionada entre 45Gy-50Gy. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de reacciones agudas producidas durante el primer mes después de finalizado el tratamiento, a pesar de la utilización de dosis de RIO muy dispares (5Gy-12Gy). La mayoría de las reacciones fueron de tipo leve o moderado (grado I-II), destacando las reacciones cutáneas, la dermatitis o el dolor. No se relataron complicaciones severas (III-IV) sobre la zona tratada durante el primer mes de seguimiento en ninguno de los estudios. Sin embargo durante los 30 primeros días tras la administración de la RIO y antes de la administración de la EBRT, se observó mayor incidencia de liponecrosis e

infecciones en la mama o axila que precisaron tratamiento antibiótico con la combinación de RIO y EBRT que con la utilización exclusiva de dosis superiores de RIO, siendo un 2% superior en el caso de la liponecrosis (2,5% versus 4,4%) y superior al 50% en el caso de la infección (<1% versus 60%), si bien es necesario destacar que esta elevada incidencia de infecciones procede de un estudio de reducido tamaño muestral (n=35) del que se realizó un seguimiento sobre el 77% de las pacientes (52).

La toxicidad tardía se determinó cada 6 o 12 meses de finalizado el tratamiento observándose cierta heterogeneidad respecto a los períodos medios de seguimiento oscilando entre los 9 meses (52) y los 36 meses (54) diferencias que podrían haber influido en los resultados. Las complicaciones severas de mayor relevancia fueron escasas (<1%) destacando un caso de necrosis severa de grado IV sobre una paciente tratada con 12Gy de RIO y 37 Gy de EBRT que comenzó la quimioterapia a las dos semanas de finalizada la EBRT (53). La incidencia de toxicidades de grado III fue baja siendo la fibrosis y el dolor los más frecuentes (<4% y <2% respectivamente) (50, 53, 54), sin embargo se localizó un estudio en el que ninguna paciente desarrolló toxicidad de grado III o IV, si bien en este estudio tan solo el 30% de las pacientes completó el año de seguimiento (52).

El intervalo de tiempo entre la administración de la RIO y la EBRT varió entre los 22 días y los 93 días diferencias que podrían haber influido considerablemente en los resultados (52-54), ya que algunos autores consideran que si se inicia la EBRT muy próxima a la RIO se produce un incremento de los efectos tardíos (54), sugiriendo que intervalos superiores a las 9 semanas se asocian con mayor riesgo de muerte y que retrasos de 20-26 semanas reducen de forma significativa la supervivencia (63). Por el contrario, otros autores no encontraron ninguna asociación entre la prolongación del intervalo de tiempo entre la administración de la RIO y EBRT, el fracaso local y los efectos agudos o tardíos (47, 50). Se observó que las pacientes que desarrollaron los mayores grados de toxicidad fueron aquellas que presentaron los menores intervalos de tiempo, inferiores a 30 días en cualquier caso (53, 54). En estos estudios el 50% de las pacientes desarrolló toxicidades de grado II como dolor, edema, fibrosis, telangiectasia, retracciones en la piel y liponecrosis moderadas en el cuadrante previamente tratado con RIO con un intervalo medio de 22 días (53) o fibrosis y dolor severo (III) con intervalos de 29 días (54), además de mostrar toxicidades cutáneas graves (IV) cuando el primer ciclo de quimioterapia se inicia a las 2 semanas de la completar la radioterapia convencional (53). El estudio que presentó el mayor intervalo entre ambos tratamientos (93 días de media) presentó principalmente reacciones de carácter moderado (dermatitis o dolor de grado I), sin embargo fue el estudio que mostró la mayor incidencia de infecciones sobre la mama, produciéndose la mayoría a los 30 días tras la administración de la RIO, precisando el 17% de ellas tratamiento antibiótico (52).

La valoración de la seguridad de la RIO en el tratamiento de las recurrencias locales en pacientes previamente sometidas a cirugía conservadora y EBRT no ha sido evaluada por ninguno de los estudios incluidos en este trabajo, por lo que no se han podido establecer conclusiones al respecto. Tan solo uno de los

estudios incluidos en este trabajo incluyó un pequeño porcentaje de pacientes que habían desarrollado recurrencias locales entre 3-13 años después del tratamiento primario (cirugía conservadora y radiación) las cuales fueron nuevamente radiadas con 20Gy de RIO (12%), mostrando durante el postoperatorio una paciente con problemas de cicatrización y otra que desarrolló seromas a los 18 meses. Sin embargo estos resultados se presentan de manera conjunta y estas pacientes representaron el 29% del total del grupo (7/24 pacientes) (50). Posteriormente este equipo de investigación evalúa 15 pacientes de 66 años de edad media, tratadas con 20Gy de RIO durante la escisión de las recurrencias desarrolladas 10 años después del tratamiento primario (cirugía y radiación). Tras un seguimiento medio de 26 meses no mostraron toxicidades agudas de grado III/IV, encontrando induraciones en el lecho del tumor en el 35% de los casos de las cuales el 17% se clasificaron de carácter moderado-severo (40), sin embargo se trata tan sólo de la experiencia inicial de un centro europeo con un reducido número de pacientes.

La mastectomía suele ser la opción más recomendada para las pacientes que han desarrollado recurrencias secundarias a un tumor primario tratado previamente con cirugía conservadora y EBRT, ya que la tolerancia de los tejidos normales no permite administrar un segundo tratamiento completo de radioterapia externa sobre la mama debido a las altas dosis de radiación acumuladas (40, 49). La irradiación previa de la mama es considerada una contraindicación para la administración de la RIO sobre la mama o el tórax ya que conlleva un alto riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo como necrosis en los tejidos blandos, toxicidad en el corazón o pulmones, fibrosis o dolor severo (49). Una de las limitaciones de la RIO es que la irradiación se suele realizar antes de conocer el análisis anatómico-patológico de la pieza quirúrgica, por lo que las pacientes tratadas con RIO que presenten márgenes quirúrgicos inadecuados podrían precisar radiación externa posterior incrementando posiblemente la morbilidad asociada a la radioterapia (39).

Debido al elevado porcentaje de pacientes que desarrollan recurrencias en la periferia del tumor primario (>85%) y al riesgo asociado a la administración de un segundo tratamiento de radioterapia externa, la reirradiación de un volumen limitado de la mama (irradiación parcial) podría plantearse como una alternativa útil en el caso de las pacientes que rehúsan realizar la mastectomía, si bien no está exenta de riesgos, siendo necesario la realización de estudios de calidad para poder establecer conclusiones al respecto.

5.5. Discusión de la calidad de los estudios

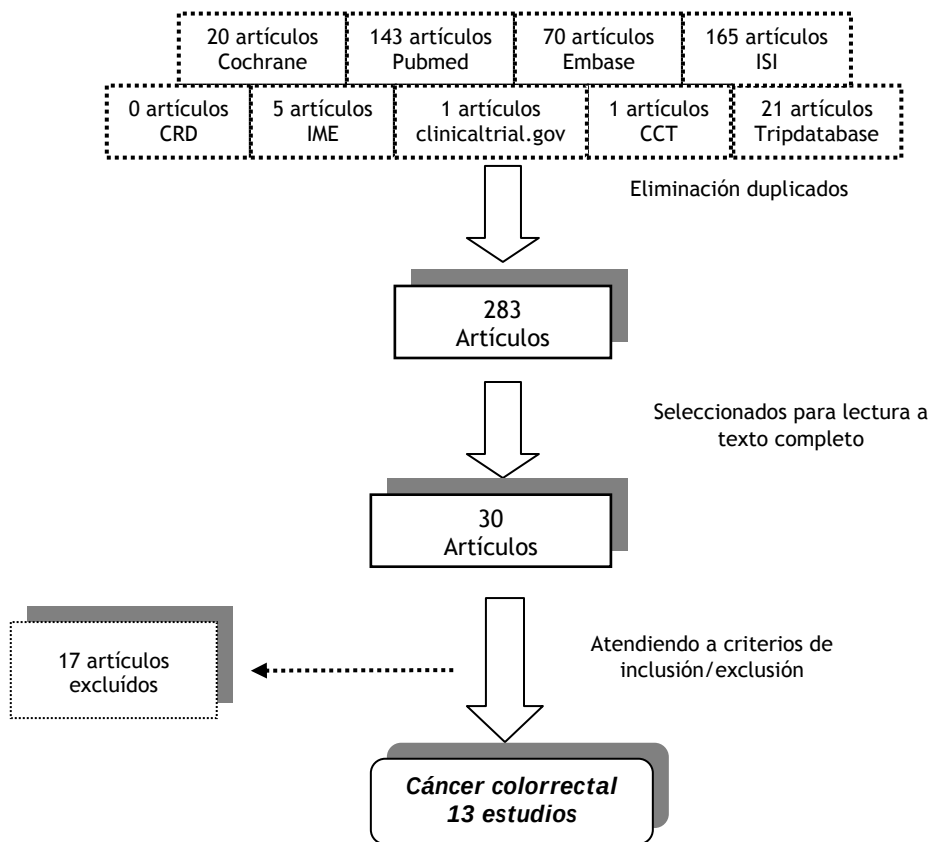
Para evaluar la calidad de los estudios incluidos en esta revisión, se elaboró una escala de calidad específica. La puntuación media obtenida de 4,5 puntos indica en general una calidad baja, si bien algunos de los estudios incluidos presentan una calidad superior (52, 53, 55). La falta de discordancias en la valoración indica que la relativa facilidad de la valoración de los mismos y de la aplicación de la escala.

6. RESULTADOS DE CÁNCER COLORRECTAL

6.1. Búsqueda bibliográfica

Tras la búsqueda bibliográfica fueron localizadas 20 referencias de la colaboración Cochrane, 0 de CRD (HTA, DARE, NHS EED), 143 de Pubmed, 70 de Embase, 165 de ISI Web of Knowledge, 5 de IME, 1 de Clinicaltrials, 1 de CCT y 21 de Tripdatabase. Una vez eliminados los duplicados se obtuvieron un total de 283 referencias para el período de búsqueda considerado. En la siguiente figura puede observarse el resultado de cada una de las fases del proceso de búsqueda.

Figura 6. Resultados de la búsqueda bibliográfica en cáncer colorrectal



Después de la lectura de los resúmenes de los artículos obtenidos, se seleccionaron para su lectura a texto completo un total de 30 artículos. Atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se incluyeron 13 artículos para su análisis pormenorizado (45, 70-81).

Se realizaron actualizaciones periódicas de la estrategia de búsqueda hasta octubre de 2009 en Pubmed, Embase, ISI e IME, incluyéndose un estudio (82), concluyendo con la inclusión definitiva de 14 estudios.

Los artículos excluidos y las causas de exclusión pueden consultarse en el anexo I.

Se localizó una revisión sistemática (45). La mayoría de los estudios primarios fueron series de casos excepto tres que presentaron un diseño comparativo (75, 78, 81). Seis estudios presentaron un seguimiento medio superior a los 3 años (71, 73-75, 78, 82), llegando dos de ellos a alcanzar los 5 años (73, 78). En el resto de los estudios el seguimiento medio fue superior a los dos años (70, 72, 76) excepto dos que realizaron un seguimiento ligeramente inferior (79, 81). Tan solo en uno de los estudios recuperados se evalúa la calidad de vida de los pacientes (80).

La mayoría de los estudios presentaron un tamaño muestral superior a 100 pacientes superando los 200 pacientes dos estudios (73, 82). Un estudio presentó un tamaño muestral inferior a 50 pacientes (72).

La procedencia de los estudios fue principalmente europea realizándose cuatro en los Países Bajos (70, 79, 80, 82), tres en Alemania (73, 75, 77), dos en Noruega (81, 83) y uno en España (74). Tres estudios proceden de Estados Unidos (71, 72, 76) realizándose dos de ellos en la *Clínica Mayo* (71, 76), uno de Japón (78) y otro de Australia (47).

6.2. Resultados de eficacia/efectividad

6.2.1 Resultados de revisiones sistemáticas

Se localizó una revisión sistemática realizada en 2009 en la que se evaluó, entre otros (tumores gástricos, pancreáticos, mama o tejidos blandos), el uso de la RIO en el cáncer colorrectal localmente avanzado o recurrente, donde la posibilidad de presentar afectación microscópica de los márgenes de resección quirúrgica (márgenes positivos R1) es elevada. Consideran que el factor pronóstico de mayor relevancia en pacientes sometidos a cirugía es la afectación de los márgenes de resección y que la probabilidad de obtener en el momento de la cirugía márgenes negativos, es decir, libres de enfermedad (R0) es baja. De forma global indican que en caso de presentar márgenes libres de enfermedad (R0) el control local de la enfermedad oscila entre el 72%-89% a los 5 años y disminuye a un 58%-68% en caso de presentar restos microscópicos $<2\text{cm}^2$ (R1) y entre un 20%-60% si presenta restos macroscópicos $>2\text{cm}^2$ (R2). La supervivencia libre de enfermedad fue de un 66%-69% a los 5 años en caso R0, próxima al 40% en caso R1 e inferior al 10% en caso R2. Los autores consideran que la adición de la RIO al tratamiento multidisciplinar mejora el control local de la enfermedad pero no tiene efectos beneficiosos en la supervivencia. Además, dependiendo de la localización del tumor presenta una elevada morbilidad (45).

En la siguiente tabla se recoge a modo de resumen los principales resultados aportados por los autores de esta revisión

Tabla 13. Resultados de la revisión sistemática sobre cáncer colorrectal

Auto Año	Estudios incluidos	Conclusiones generales	Conclusiones en cáncer colorrectal
Skandarajah et al (2009) (46)	-77 estudios -publicaciones entre 1965-2008. -24 estudios sobre cáncer colorrectal -Tumores primarios o recurrentes	-La adición de RIO mejora el control local, pero no la supervivencia global.	-CL 5 años localmente avanzado y recurrente: R0: 72%-100% y 47% R1: 58%-68% R2: 75% y 21%-60% -SLE 5 años localmente avanzado: R0: 59%-66% y 21%-33% R1: 38%-40% R2: 21% y 7%-9%

CL: control local; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

6.2.2 Resultados de estudios primarios

6.2.2.1 Tumores primarios localmente avanzados

Se localizaron 6 estudios en los que se evaluó la efectividad de la RIO en el tratamiento de los estadios avanzados de tumores de recto (T3-4) (71, 73, 74, 78, 79, 82, 84). La mayoría de estos estudios fueron realizados en Europa (Países Bajos, Alemania y España) (73, 74, 79, 82, 84) encontrando uno realizado en Japón (85) y otro en Estados Unidos (71).

El primero de los estudios incluidos fue realizado en Europa en 290 pacientes de 63 años de edad media, con cáncer de recto primario en estadio T3-4. Los pacientes fueron sometidos entre 1994 y 2006 a tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación, cirugía extensa y RIO. El protocolo de tratamiento sufrió modificaciones, recibiendo el 30% de los pacientes únicamente radioterapia neoadyuvante (dosis 45-50,4Gy en fracciones de 1,8Gy) durante los primeros años e incluyendo la quimioterapia preoperatoria a partir de 1999, administrándose sobre el 70% de los casos. La dosis de RIO utilizada fue de 10Gy en caso de presentar márgenes libres de enfermedad tras la resección quirúrgica (R0) (74%), 12,5Gy en caso de presentar residuos microscópicos (R1) (5%) y entre 15Gy-17,5Gy en caso de presentar residuos macroscópicos >1cm² (R2) (4%). El 17% de los pacientes no recibieron RIO debido al desarrollo de hemorragia severa durante la operación (n=2), a la inexistencia de área de riesgo tras la resección (n=44) y a la expectativa de desarrollar una alta morbilidad tras RIO (n=2). Se realizó un seguimiento medio de 45 meses (rango 15-157 meses) durante el cual el desarrollo de recurrencias se clasificó en función de su localización en presacra (línea media, en contacto con el sacro), posterolateral (próximo o invadiendo el músculo piriforme, en contacto con el sacro), lateral (en asociación con órganos anteriores o a lo largo de las venas ilíacas o en el compartimento de los ganglios linfáticos), anterior (envolviendo la vejiga, vagina, glándulas seminales o próstata), anastomótico (tras resección anterior baja, procedimiento Hartmann o escisión local, en la línea media) y perineal (perineo o esfínter anal). La mejora en el estadiaje se produjo en el 39% de los pacientes tras la radioterapia preoperatoria y en el 61% tras la quimiorradiación y la remisión completa en el 3% y 13% respectivamente. El 11,7% de los pacientes desarrolló recurrencias locales a los 5 años de las cuales el 7,6% (18/247) sucedió tras resección R0 y el 37% (16/43) tras resección R1-2. El 94%

(32/34) de las recurrencias ocurrieron tras la administración de RIO, de las cuales el 53% (17/32) se localizaron dentro del campo radiado. Las recurrencias desarrolladas a nivel presacro y anterior fueron las localizaciones más frecuentes tanto a nivel general (5,1% y 2,5%) como entre los pacientes R0 (3,6% y 1,6%), desarrollándose la mayoría de ellas con la administración dorsal de RIO. A los 5 años la incidencia global de recurrencias distales fue del 35,1% y la supervivencia global del 66,7% observándose diferencias significativas en función del tipo de resección: metástasis distales y R0 30,4% versus 65,3% y R1/2 y sin metástasis y R0 73% versus 30,9% R1/2, por lo que los autores consideran que la resección radical es uno de los factores más relevantes para obtener buenos resultados oncológicos (control local, metástasis y supervivencia) (82).

Mathis y colaboradores evalúan entre septiembre 1981 y febrero 2007, un total de 146 pacientes con cáncer primario de colon o recto considerado localmente irresecable (T4N0-2M0) definido como la presencia de tumor adherido a estructuras críticas no tratables mediante cirugía. El 73% de los tumores se presentaron en el recto, de los cuales el 32% estaban adheridos a dos estructuras, mientras que el 27% se localizaron en el colon. La edad media de los pacientes en el momento de la cirugía y la administración de la RIO fue de 58 años, presentando un seguimiento medio de 3,7 años. El 86% de los pacientes fue tratado con radioterapia externa preoperatoria en fracciones de 1,8Gy durante 5-6 semanas, administrando una dosis total de 50,4Gy, realizando quimioterapia (5-FU) de forma concomitante sobre el 90% de los mismos. La RIO se administró de manera inmediata tras finalizar la resección quirúrgica, dependiendo la dosis del estado de los márgenes de resección. En el caso de presentar márgenes negativos libres de enfermedad (R0) se dio una dosis entre 7,5-10Gy (68%). Si existía presencia de enfermedad microscópica (R1) se administró una dosis entre 10-12,5Gy (19%) y si era macroscópica (R2) entre 15-20Gy (12%). 20 pacientes recibieron radioterapia externa postoperatoria y 58 precisaron quimioterapia adyuvante (5-FU con/sin leucovorin y/o FOLFOX o FOLFIRI). Tres pacientes (2%) desarrollaron recurrencias locales en el campo tratado con RIO y 25 (17%) en el campo tratado con EBRT. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 43%. Se mostraron 86 fallecimientos, 66 de ellos debidos a la enfermedad colorrectal, obteniendo una supervivencia global del 52% a los 5 años. El análisis multivariante reveló que el tratamiento adyuvante ($p=0.045$), el estado de los márgenes de resección ($p=0.0048$) y el estado de los ganglios linfáticos ($p=0.0031$) como factores pronósticos de supervivencia global y mostró que la edad (≤ 58 años) era un indicador tanto de supervivencia global ($p>0.0075$) como de supervivencia libre de enfermedad ($p<0.0077$). El 8% de los pacientes desarrollaron complicaciones de tipo agudo y el 53% de tipo crónico, aunque éstas se describen más detalladamente en el apartado de seguridad (72).

Roeder (73) y Krempien (84) evalúan la eficacia del tratamiento combinado de cirugía (TME), RIO y quimiorradiación pre- o postoperatoria en el tratamiento de los tumores de recto primarios localmente avanzados. Entre 1991 y 2004 reclutan 243 pacientes de 61 años de edad media, con tumores de recto primario avanzados (T3-4N+), 31 de los cuales presentaban metástasis en el hígado potencialmente resecables. El 36% de los pacientes recibieron antes de la cirugía

quimiorradioterapia y el 50,2% de los pacientes 41,4Gy de radioterapia postoperatoria (rango 16-57Gy) de los cuales el 88% recibió simultáneamente quimioterapia. Tras la cirugía (61% resección anterior baja (LAR) y 39% resección abdominoperineal (APR)) se administró RIO sobre todos los pacientes dependiendo la dosis del estado de los márgenes de resección (10Gy R0, 12Gy R1 y 15Gy R2). 33 pacientes rehusaron el tratamiento con quimiorradiación. Tras un seguimiento medio de 59 meses, 17 pacientes desarrollaron recurrencias locales obteniendo un control local de la enfermedad a 5 años del 92%. Los pacientes que recibieron quimiorradiación preoperatoria mostraron menor incidencia de recurrencias locales (3%) en comparación con los que no la recibieron o los que la recibieron de forma postoperatoria (12% y 8% respectivamente). El 41% de las recidivas se localizaron dentro del campo radiado por la RIO (7/17) y el 59% restante con la EBRT, mostrando un control local a 5 años del 97% en el primer caso y del 94% en el segundo. La supervivencia global a los 5 años fue del 69%, indicando mayor supervivencia global entre los pacientes que recibieron quimiorradiación preoperatoria frente a los que la recibieron con posterioridad (83% versus 60%). Mediante un análisis multivariante se reveló el estadio tumoral y el estado de resección como factores pronósticos más relevantes e independientes de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, siendo además el estado de resección el único factor pronóstico significativo de control local. La localización tumoral, el tipo de resección y tipo de quimioterapia no mostró ningún efecto significativo sobre la supervivencia o el control local de la enfermedad. Los autores concluyen que el tratamiento intensivo multimodal consigue buenos resultados oncológicos a largo plazo sobre control local, e indican que la RIO además de reducir la dosis de EBRT en un 20-25% permite mantener buenos resultados a largo plazo ya que disminuye el porcentaje de recidivas en el área tratada. Los resultados de toxicidad descritos por los autores se detallan en el apartado de seguridad.

El siguiente de los estudios incluidos realizado en España por Díaz González y cols, amplía la serie de pacientes evaluada anteriormente por Calvo y cols (86) en el que se evaluaban los resultados oncológicos de la utilización de la RIO como parte del tratamiento multimodal del cáncer de recto primario localmente avanzado (T3-4Nx). Entre 1995 y 2001 evaluaron un total de 115 pacientes de 66 años de edad media con tumores de recto primario en estadio T3-4N0 o cualquier TN+, siendo excluidos los pacientes que presentasen metástasis a distancia o que precisasen resección de metástasis en otros órganos. Durante el preoperatorio se administró quimiorradioterapia, consistente en una dosis media de radiación convencional de 50,4Gy y la infusión intravenosa de 5-FU durante los primeros años (1995-1998) sobre el 42% de los pacientes, ya que a partir de 1998 hasta 2001 se administró Tegafur vía oral. Tras la cirugía se liberó una dosis media de 12,5Gy en todos los casos, recibiendo el 57% quimioterapia postoperatoria. La duración del tratamiento desde el transporte del paciente a la sala de radioterapia hasta su regreso al quirófano fue de 25 minutos de media, correspondiendo 6 minutos al tratamiento con RIO. Tras un seguimiento medio de 3 años se desarrollaron recurrencias locales en 7 pacientes (6%) dos de las cuales se localizaron en el campo radiado con RIO y 24 pacientes presentaron metástasis a distancia, mostrando un control local de la enfermedad del 94%. El intervalo medio de tiempo de aparición de recurrencias locales fue de 23 meses.

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fueron del 65% y 74% respectivamente. Tras realizar un análisis multivariante se obtuvo que el sexo masculino y la resección con márgenes afectos macroscópicamente eran los factores de riesgo independientes que implicaban peor supervivencia (HR sexo: 2,53, $p=0.042$)(HR resección: 4,91, $p<0.001$) (73).

Un grupo de investigación japonés analizó la eficacia del tratamiento combinado con quimiorradioterapia preoperatoria y RIO frente a la cirugía. Para ello reclutaron entre 1991 y 2001 un total de 167 pacientes con tumores de recto primarios localmente avanzados en estado T3-4NxM0. Los pacientes fueron divididos en dos grupos estando formado el primero de ellos por 99 pacientes tratados con quimiorradiación neoadyuvante, cirugía y RIO, y el segundo grupo por 68 pacientes tratados únicamente con cirugía. El tratamiento neoadyuvante sufrió modificaciones, administrando durante los primeros años (1991-1998) 20Gy de EBRT sobre el 67,6% y después de manera simultánea quimioterapia (5-FU o tegafur) sobre el 32,3% restante. La dosis de RIO osciló entre 15Gy-25Gy recibiendo el 75% una dosis de 15Gy. Tras la cirugía recibieron quimioterapia 52 pacientes del grupo 1 y 30 pacientes del grupo 2. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a la edad, sexo, localización tumoral, tamaño o estadio. Tras un seguimiento medio de 67 meses dos pacientes (2%) desarrollaron recurrencias locales en el grupo 1 y 11 pacientes (16%) en el grupo 2 tras un seguimiento medio de 83 meses, siendo estas diferencias significativas ($p=0.002$). El 18% de los pacientes del primer grupo desarrollaron recurrencias distantes en pulmón, hígado, peritoneo y ganglios linfáticos, y el 25% de los pacientes del grupo 2 presentaron las mayores recurrencias en hueso, cerebro y retroperitoneo. La supervivencia global a los 5 años fue del 79% y 58% respectivamente en los grupos 1 y 2, y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 71% y 54%, siendo en ambos casos las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.002$, $p=0.04$). Los autores consideran que la combinación de la radiación preoperatoria (20Gy) y la RIO reduce de manera significativa la incidencia de recurrencias locales mejorando el pronóstico de los pacientes con tumores de recto T3-4Nx (79).

El último de los estudios incluidos describe los resultados obtenidos sobre una serie de 38 pacientes con cáncer de recto primario localmente avanzado sometidos entre 1994 y 1999 a tratamiento combinado con radioterapia preoperatoria, cirugía y RIO. La edad media de los pacientes fue de 64 años y la ratio hombre-mujer fue de 22/16. Antes de la cirugía se administró radioterapia convencional recibiendo el 82% de los pacientes una dosis total de 50,4Gy de EBRT. A partir de 1999 el protocolo de tratamiento cambió y se introdujo la quimioterapia en combinación con la EBRT (5-FU+leucovorin) administrándose sobre 6 pacientes. La selección del tipo de resección dependió de la infiltración del tumor en tres planos principales: anterior, lateral y posterior o posterolateral tras la cual se administró la RIO cuya dosis dependió del estado de los bordes de resección: 10Gy con márgenes negativos, 15Gy con márgenes afectos microscópicamente $<2\text{cm}^2$ y 17,5Gy con restos macroscópicos $>2\text{cm}^2$. El 82% de los pacientes recibieron 10Gy de RIO y el 10% 15Gy. Tras un seguimiento medio de 21 meses 5 pacientes (13%) desarrollaron recidivas locales

produciéndose tres de ellas en el campo radiado con RIO, y sobre dos pacientes que presentaron márgenes de resección negativos. A los 3 años el control local de la enfermedad fue del 82% y la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del 72% y 65% respectivamente. Indican que la resección completa con márgenes negativos libres de enfermedad tiene una influencia positiva y significativa en la supervivencia libre de enfermedad y en el control local comparado con los pacientes que presentan márgenes positivos. El 53% de los pacientes desarrollaron complicaciones postoperatorias aunque éstas se describen en el apartado de seguridad (79).

En la tabla 14 se recogen a modo de resumen los principales resultados obtenidos por los estudios así como el período de realización, tamaño muestral y tratamiento utilizado.

Tabla 14. Resultados de efectividad en cáncer primario colorrectal avanzado

Autor	Reclutamiento N	Tratamiento	Control local	Metástasis	Supervivencia
Kusters (83)	1994-2006 N=290	RT 45-50,4Gy (30%) QRT (70%) + cirugía extensa + IORT 10-17,5Gy (83%) + Quimio (13%)	-CL: 88,3% 5 años R0: 92% R1/2: 63%	-RD: 35,1% 5 años R0: 30,4% R1/2: 65,3%	-SG: 66,7% 5 años R0: 73,0% R1/2: 30,9%
Mathis (72)	1981-2007 N=146	RT 50,4Gy (86%), QRT (90%) + Resección + IORT (R0: 7,5-10Gy 68%; R1: 10-12,5Gy 19%; R2:15- 20Gy 12%) + EBRT postoperatoria (14%) Quimio (40%)	-CL: 81% 3,7 años IORT: 98% EBRT: 83%	-RD: 47% 3,7 años	-SG: 52% 5 años -SLE: 43% 5 años
Roeder (74) Krempien (85)	1991-2004 N=243	QRT (36,2%) + Cirugía + IORT (100%) (dosis media 10,4Gy) (R0: 10Gy 92%, R1: 12Gy 6,5%, R2: 15Gy 1,2%) + EBRT Postoperatoria (50,2%) (41,4Gy) de los cuales el 88% también reciben quimioterapia	-CL: 92% 5 años IORT: 97% EBRT: 94%	-RD: 67% 5 años	-SG: 69% 5 años -SG pre: 83% -SG post: 60% -SLE: 66% 5 años
Díaz- González (75)	1995-2001 N=115	RT (50,4Gy) + Quimio 1995-1998: 5-FU (42,6%) 1998-2001: Tegafur (57,3%) + Cirugía (TME) + IORT (media 12,5Gy) (100%) + Quimioterapia (57%)	-CL: 94% 3 años	-RD: 21% 4 años.	-SG: 65% 4 años -SLE: 74% 4 años
Sadahiro (79)	1991-2001 N=167	-Grupo I: N=99 RT 20Gy (67,6%: 1991-1998) QRT (32,3%) (1999-2001: 20Gy EBRT + 5-FU o Tegafur) + cirugía + IORT (15Gy 75%; 20Gy 5%; 25Gy 20%) + Quimio adyuvante (52,5%)	-CL: 98% 6 años	-RD: 18%	-SG: 79% 5 años -SLE: 71% 5 años
		-Grupo II: N= 68 Cirugía (44% quimioterapia adyuvante)	-CL: 84% 6 años	-RD: 25%	-SG: 58% 5 años -SLE: 54% 5 años
Mannaerts (80)	1994-1999 N=38	RT (82%) QRT (15%) + cirugía (R0 87%, R1 8%, R2 5%) + IORT (10G 65%, 12,5Gy 5%, 15Gy 5%, 17,5Gy 5%)	-CL: 82% 3 años	-RD: 32% 3 años	-SG: 72% 3 años -SLE: 65% 3 años

RT: radiación; QRT: quimiorradiación; CL: control local; RD: recurrencia distante; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

6.2.2.2 Tumores recurrentes

Se recuperaron dos estudios en los que se evaluó exclusivamente la eficacia de la RIO en el tratamiento de las recurrencias locales del cáncer colorrectal.

El primero de ellos fue realizado en Europa por Dresen y colaboradores en el que reclutan, entre 1994 y 2006, 147 pacientes con recurrencias pélvicas resecables de cáncer colorrectal con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento intensivo multimodal consistente en quimiorradioterapia neoadyuvante, cirugía extensa y RIO en el tratamiento de las recurrencias locales así como evaluar la seguridad de la reirradiación. Los pacientes de 62 años de edad media fueron referidos desde 42 centros diferentes, regresando a su hospital de origen tras la intervención en el que se realizó el seguimiento (rango 6-146 meses). Durante el desarrollo del estudio el tratamiento neoadyuvante sufrió modificaciones administrándose entre 1994-1999 únicamente 50,4Gy de radioterapia (15,6%) e introduciendo a partir del año 1997 la reirradiación con 30,6Gy sobre pacientes previamente radiados (8,9%). A partir de 1999 utilizan la quimiorradiación administrando en los primeros años (1999-2004) 5-FU+leucovorin y posteriormente la combinación de capecitabina+oxaliplatino. La cirugía se realizó al cabo de 6-8 semanas obteniendo márgenes negativos (R0) en el 57,2% de los casos, afectación microscópica (R1) en el 23,1% y macroscópica (R2) >1cm² en el 19,7%. La administración de RIO se realizó hasta el año 2004 en un búnker, mediante el dispositivo Mobetron entre 2004 y 2005 y a partir del 2006 con Elektra SL-25. El estado de los márgenes de resección determinó la dosis de RIO administrada siendo de 10Gy en caso R0 (49%), 12,5Gy en caso R1 (24%), 15Gy en caso R2 <2cm² (12%) y 17Gy en caso R2 >2cm² (7,5%). 11 pacientes no recibieron RIO debido a la presencia de hemorragia severa (n=6), ausencia de área de riesgo identificada (n=3), tratamiento previo con RIO (n=1) y riesgo de morbilidad excesiva (n=1) y ningún paciente recibió quimioterapia adyuvante. 22 pacientes (15%) desarrollaron recurrencias locales durante el primer año y 30 pacientes metástasis distales (20,4%) mostrando un control local de la enfermedad a los 5 años del 54,1%. 23 pacientes sobrevivieron más de 5 años, 7 de los cuales fallecieron a causa de la enfermedad. La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad fue del 31,5% y 34,1% respectivamente. Los pacientes con márgenes libres de enfermedad (R0) presentaron un control local del 68,9% a los 5 años y una supervivencia global y libre de enfermedad del 57,5% y 65,5% respectivamente. Los autores encontraron una relación directa y significativa entre la resección radical y el control local y la supervivencia (global y libre de enfermedad) (p<0.001). Los pacientes con recurrencias reirradiados o que completaron el tratamiento de radiación presentaron mayor supervivencia global (p=0.0043) y supervivencia libre de enfermedad local o diseminada (p=0.0038, p<0.001). La administración de tratamiento neoadyuvante redujo la aparición de metástasis (p<0.001) pero no mejoró la supervivencia (p=0.017). Los autores consideran que la resección radical es el factor pronóstico más relevante de mejora de supervivencia y que la administración de quimiorradiación neoadyuvante favorece la realización de resección radical. Sugieren que la reirradiación combinada con quimioterapia y

RIO se puede administrar de forma segura obteniendo beneficios en la supervivencia (70).

El segundo estudio también se realizó en Europa, en el que se evaluaron 65 pacientes con tumores de recto recurrentes diagnosticados entre 1991 y 2001. En el momento del diagnóstico 21 pacientes presentaron afectación de los ganglios linfáticos y 13 pacientes metástasis distales (12 en el hígado y una en el pulmón). Los pacientes fueron tratados con 41,4Gy de radioterapia convencional tanto preoperatoria (36 pacientes) como postoperatoria (18 pacientes), cirugía y RIO (dosis media 12,5Gy). Además 46 pacientes recibieron quimioterapia con 5-FU y leucovorina paralelamente a la EBRT. El tipo de procedimiento quirúrgico dependió de la extensión y localización del tumor y de la naturaleza de la anterior cirugía, obteniendo la resección completa en 29 pacientes (R0), restos microscópicos en 17 pacientes (R1) y restos macroscópicos en 19 pacientes (R2). Tras un seguimiento medio de 3 años, 15 pacientes desarrollaron recurrencias locales de las cuales 5 se localizaron en el campo radiado con RIO y 6 en los márgenes de la RIO dentro del campo tratado con EBRT. El control local de la enfermedad a los 3 años fue del 68%, observando que la presencia de enfermedad residual en el momento de aplicar la RIO afectaba negativamente al control local (78% en R0, 58% en R1 y 29% en R2). 30 pacientes desarrollaron metástasis distales y 18 pacientes fallecieron (17 debido a la progresión de la enfermedad y uno por otras causas), siendo la supervivencia global a los 5 años del 39% (78).

Los principales resultados aportados por ambos estudios así como el período de realización, tamaño muestral y tratamiento utilizado pueden consultarse en la siguiente tabla.

Tabla 15. Resultados de efectividad en cáncer colorrectal recurrente

Autor	Reclutamiento N	Tratamiento	Control local	Metástasis	Supervivencia
Dresen (71)	1994-2006 N=147	RT 50,4Gy (24,5%) QRT + cirugía + IORT (10- 17Gy)	-CL: 54,1% 5 años R0: 68,9%	-RD: 20,4% 1 año	-SG: 31,5% 5 años R0: 57,5% -SLE: 34,1% 5 años R0: 65,5%
Treiber (78)	1991-2001 N=65	QRT 41,4Gy (55,3%) + cirugía + IORT (10- 20Gy) + RT (27,6%)	-CL: 68% 3 años R0: 78% R1: 58% R2: 29%	-RD: 46% 3 años	-SG: 39% 5 años

RT: radiación; QRT: quimiorradiación; CL: control local; RD: recurrencia distante; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

6.2.2.3 Tumores primarios y recurrentes

Se localizaron 3 estudios en los que se incluyeron pacientes tanto con tumores primarios localmente avanzados como recurrentes en los que se evaluaron los resultados oncológicos, en términos de control local, supervivencia global y libre de enfermedad del tratamiento combinado con RIO. Dos de estos estudios se realizaron en EEUU (72, 76) y el restante en Europa (81, 83).

Williams y colaboradores describen su experiencia sobre 40 pacientes entre 40 y 86 años de edad con carcinomas primarios o recurrentes de colon o recto, los cuales fueron sometidos entre 1999 y 2006 a resección quirúrgica y RIO. 26 pacientes presentaron cáncer de recto de los cuales 12 eran recurrentes y 8 pacientes presentaron cáncer de colon incluyendo 6 con recurrencias. Los pacientes que presentaron recurrencias fueron tratados previamente con cirugía, quimioterapia previa (n=28) y radiación (n=27). Tras la resección quirúrgica todos los pacientes recibieron una dosis de RIO que osciló entre 10-20Gy. La supervivencia global para los pacientes sin enfermedad residual (R0: 52%) fue de 29,5 meses y de 19 meses en caso de presentar residuos de la enfermedad (R1-2: 48%) aunque estas diferencias no mostraron significación estadística. El 40% de los pacientes desarrolló metástasis tras 27 meses de seguimiento. Únicamente se describió una recurrencia local que sucedió en un paciente que presentó tras la resección márgenes macroscópicos positivos (R2) que había sido radiado con 20Gy de RIO. Los autores consideran que para pacientes seleccionados con tumores colorrectales localmente avanzados con alto riesgo de fracaso local, la introducción de la RIO se asocia a buenos resultados de supervivencia y control local con una aceptable morbilidad asociada (72).

Miller y colaboradores tratan de determinar el riesgo de desarrollar obstrucción uretral sobre pacientes con tumores localmente avanzados o recurrentes pélvicos y abdominales inicialmente considerados irresecables. 141 pacientes fueron reclutados entre 1981-2003 de los cuales el 65% presentó tumores colorrectales. El resto de los pacientes presentó mayoritariamente tumores de tipo ginecológico y retroperitoneal. Los pacientes recibieron radioterapia convencional (dosis media 50Gy) preoperatoria (79%) o postoperatoria (21%), cirugía (R0:17%, R1:36%, R2:39%) y RIO (dosis media 15Gy, rango: 7,5Gy-30Gy). El 23% de los pacientes presentó obstrucción uretral al inicio del tratamiento. Únicamente se aportaron datos de supervivencia global siendo del 31% y 18% a los 5 y 10 años respectivamente. La incidencia de obstrucción uretral evaluada mediante los criterios de toxicidad del *National Cancer Institute* (CTC 2.0) se detalla más extensamente en el apartado de seguridad (76).

Wiig y colaboradores realizan dos publicaciones sobre la misma serie de pacientes que presentan tumores de recto localmente avanzados tanto primarios como recurrentes inicialmente irresecables en los que tratan de determinar el impacto de la combinación de la RIO con la radioterapia convencional y la cirugía. El reclutamiento de los pacientes se realizó entre 1990 y 1999 obteniendo un total de 168, presentando 64 pacientes tumores primarios y 104 tumores recurrentes. La edad media de los pacientes fue de 66 años recibiendo todos ellos 46Gy de radioterapia convencional preoperatoria. La RIO se administró en el 48% de los pacientes (n=80) liberando una dosis de 15Gy en caso de presentar enfermedad microscópica tras la cirugía (R1) y 17Gy en caso de presentar restos macroscópicos. 88 pacientes no recibieron RIO por diversas razones entre las que destacan el considerarse innecesario por ser adecuada la resección (57%, n=50) o la diseminación del cáncer (24%, n=21%), y con menor frecuencia la presencia de hemorragias preoperatorias (2%, n=2) o ser técnicamente inoperable por la presencia de fijaciones en la pelvis (9%, n=8). En

el grupo que recibió RIO, el 75% de los pacientes presentó tumores recurrentes obteniendo tras la resección márgenes R0 y R1 en el 40 % en ambos casos. El 50% de los pacientes que no recibieron RIO presentaron tumores recurrentes obteniendo márgenes R0, R1 y R2 en el 55%, 16% y 30% respectivamente. El control local de la enfermedad a los 5 años fue próximo al 80% para los tumores primarios y del 55% para los recurrentes. La supervivencia global a los 5 años para ambos grupos fue del 35% (48% en los tumores primarios y 28% en los recurrentes, diferencias no significativas). Tras la resección R0 la supervivencia global a los 5 años fue próxima al 60%, del 30% en la R1 y del 0% en la R2 aunque estas diferencias tampoco mostraron significación estadística. Los autores no encontraron ningún efecto significativo de la RIO en la supervivencia o el control local de la enfermedad. Los autores reconocen que ambos grupos no eran comparables en cuanto al tipo de tumor siendo necesaria la realización de más estudios para conocer el impacto de la RIO en el tratamiento del cáncer rectal (primario y recurrente) (81, 83).

En la siguiente tabla se recogen los principales resultados aportados por los estudios así como el período de realización, tamaño muestral y tratamiento utilizado.

Tabla 16. Resultados de efectividad en cáncer colorrectal primario y recurrente

Autor	Reclutamiento N	Tratamiento	Control local	Metástasis	Supervivencia
Williams (73)	1999-2006 N=40	QT (70%) RT (67,5%) + Cirugía + RIO (dosis 10-20 Gy)	-CL: 97,5%	-RL: 2,5% 2 años -RD recto: primario 50% recurrente 42% -RD colon: primario 100% recurrente 33%	-SG: 62% (>2 años) .Recto: primario 43% recurrente 48% Colon: primario 100% recurrente 83%
Miller (77)	1981-2003 N=141	RT 50Gy (79%) + cirugía + RIO (15Gy) + RT 50Gy (21%)	No indica	No indica	-SG: 31% 5 años; 18% 10 años
Wiig (82, 84)	1990-1999 N=168	RT (46Gy) + Cirugía (R0 41%, R1 31%, R2 20%) + RIO (media 15Gy) (15Gy R1; 17,5-20Gy R2)	-CL 5 años: T. primarios: 80% T. recurrentes: 55%		-SG: 35% 5 años .T. primarios: 48% .T. recurrentes: 28% .R0: 60% 5 años .R1: 30% 5 años .R2: 0% 5 años

CL: control local; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; RL: recurrencias locales; RD: recurrencias distantes; RIO: radioterapia intraoperatoria; EBRT: radioterapia externa fraccionada.

6.3. Resultados de seguridad

6.3.1 Tumores primarios

Los resultados de seguridad de la administración de la RIO en el tratamiento de tumores colorrectales primarios localmente avanzados fueron recogidos por 6

estudios. La procedencia de estos estudios fue principalmente europea realizándose tres en Alemania, uno España y otro en Países Bajos (73-75, 84). Uno se realizó en EEUU (71) y el restante en Japón (78).

Mahtis y colaboradores no relatan ninguna mortalidad perioperatoria aunque muestran complicaciones sobre 12 pacientes al mes de finalizar el tratamiento, relatando una morbilidad del 8%. El desarrollo de fístulas, pequeñas obstrucciones intestinales o infecciones en el lugar del acceso quirúrgico fueron las más frecuentes. La morbilidad a largo plazo fue del 53%, ocurridas en 77 pacientes a partir del primer mes de finalizado el tratamiento. La neuropatía periférica y las obstrucciones intestinales o uretrales fueron los efectos más destacados superando en todos los casos el 10%. Los autores también relatan evidencias de complicaciones severas (grado 3-4 según la escala CTCAE) sobre 32 pacientes tras el tratamiento multimodal. Confirman la existencia de una asociación entre la dosis de RIO administrada y la frecuencia de complicaciones pélvicas como estenosis uretral y neuropatía pélvica, indicando menor incidencia de complicaciones con dosis iguales o inferiores a 12,5Gy (71).

Roeder (73) y Krempien (84) evalúan la toxicidad aguda y crónica mediante la escala CTC 2.0 tras el tratamiento combinado de cirugía, RIO y quimiorradiación sobre pacientes con tumores primarios de recto avanzados. 40 pacientes (16%) desarrollaron toxicidad aguda de grado 3 en forma de diarrea (5%), náuseas y vómitos (4%), efectos hematológicos (6%) y dermatológicos (4%). Ningún paciente presentó síntomas agudos de grado 4. La incidencia de complicaciones perioperatorias fue del 9% (absceso 6%, dehiscencia de la anastomosis 4%) precisando ser reintervenidos 10 de estos pacientes. A los 5 años la incidencia de complicaciones crónicas fue del 10% (efectos gastrointestinales como diarrea, proctitis, obstrucción intestinal, obstrucción uretral, disfunción de la vejiga) y del 14% a los 10 años.

Díaz González analiza en el 2006 la toxicidad aguda mediante la escala RTOG/EORTC sobre 115 pacientes con tumores de recto primarios localmente avanzados (T3-4N0 o cualquier TN+) tras someterse a quimiorradiación preoperatoria, cirugía, RIO y quimioterapia postoperatoria. Durante el perioperatorio 42 pacientes desarrollaron toxicidades de grado 3-4 mostrándose las reacciones dermatológicas (22%), los síntomas gastrointestinales (20%) y la anemia (1,7%) como los peores efectos secundarios. Se observó que los pacientes tratados con Tegafur presentaron mayores complicaciones gastrointestinales (30% versus 7%, $p=0.003$). Ningún paciente presentó toxicidad genitourinaria y cinco pacientes fallecieron durante la estancia hospitalaria. 43 pacientes prolongaron su estancia hospitalaria debido a diversas complicaciones como infección de la herida quirúrgica, dolor y absceso pélvico, pseudoclusión intestinal o infección del tracto urinario (75, 87).

En 2006 Kienle evalúa la influencia de la radioterapia intraoperatoria y postoperatoria sobre la funcionalidad anorrectal en pacientes con cáncer de recto primario sometidos a cirugía. Entre 1996 y 1999 reclutan 100 pacientes con cáncer de recto en estadio I-III que son clasificados en tres grupos en función del

tratamiento de radiación. El primer grupo incluyó a 37 pacientes cuyo tratamiento fue únicamente la cirugía, el segundo grupo formado por 12 pacientes se sometió a cirugía y RIO y el tercero (n=51) fue tratado con cirugía, RIO y EBRT postoperatoria. La dosis de RIO fue de 10Gy-15Gy y la dosis media de EBRT fue de 41,1Gy. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo, tamaño tumoral o tipo de resección o comorbilidades y funcionalidad anorrectal preoperatoria. En cuanto al estadio tumoral se observaron diferencias significativas, presentando el 100% de los pacientes del grupo II estadio I, el 65% en el grupo I y el 16% en el grupo III. Se observó que los estadios más avanzados (T3N+) recibieron con mayor frecuencia RIO y/o EBRT. Se encontró mayor proporción de pacientes con estadios II y III en el grupo III (35% y 47%) con respecto al grupo I (16% y 19%). La morbilidad postoperatoria se evaluó mediante la clasificación Kirwan-Parks (categoría 1: continencia normal, 2: incapacidad de controlar flatulencias, 3: incapacidad de controlar deposiciones líquidas y 4: incontinencia completa con incapacidad de controlar deposiciones sólidas) y la escala Wexner (puntuación 0: continencia completa y puntuación 20: incontinencia completa). Los pacientes tratados con RIO y EBRT posterior presentaron las peores puntuaciones en ambas escalas comparado con los pacientes que no fueron radiados ($p<0.0001$). El 40% de los pacientes del grupo I tuvo necesidad de llevar pañales frente al 58% del grupo II y el 75% del grupo III ($p<0.005$). Para el test Wexner el grupo I obtuvo una puntuación de 5,5, 8,5 para el grupo II y 11,1 para el grupo III. Los autores concluyen que los pacientes tratados con altas dosis de radiación presentan mayor grado de incapacidad intestinal que los que reciben únicamente cirugía o incluso sólo RIO, por lo que consideran que la función anorrectal es dosis dependiente (75).

La investigación de Sadahiro y colaboradores realizada en Japón en 2004 no mostró toxicidades de grado 3-4 según los criterios del *National Cancer Institute* (CTC) debidos al tratamiento neoadyuvante de quimiorradiación administrado sobre los pacientes del grupo 1. La incidencia de leucopenia y náuseas de grado 1-2 fue significativamente superior entre los pacientes que recibieron quimiorradiación comparado con los que sólo recibieron radiación preoperatoria. Se produjo un fallecimiento en el grupo 1 debido a un fallo cardíaco agudo y dos muertes en el grupo 2 debidas a neumonía. La incidencia global de complicaciones fue del 34% en el primer grupo y del 29% en el segundo, siendo la infección en el lugar de la incisión quirúrgica la más frecuente en ambos grupos (78).

En la investigación de Mannaerts realizada sobre una serie de 38 pacientes con adenocarcinomas primarios de recto localmente avanzados, no se relató ningún fallecimiento durante el perioperatorio, sin embargo un paciente sometido a quimiorradioterapia presentó diarrea severa por lo que abandonó la EBRT, y otro sufrió daños en los uréteres. Durante el postoperatorio el 53% de los pacientes desarrollaron alguna complicación como retención urinaria, trombosis venosa o infección del acceso quirúrgico y 7 pacientes precisaron ser reintervenidos a causa del desarrollo de dehiscencias de la anastomosis, de la perforación de úlcera duodenal, revisión de la colostomía, hemorragia y drenaje de un absceso. A largo plazo 3 pacientes tratados con 10Gy de RIO presentaron neuropatía de

grado I y tres pacientes fallecieron a los 5-6 meses tras la intervención aunque ninguno presentó signos de recurrencias (80). Posteriormente estos autores amplían esta serie de pacientes incluyendo 55 pacientes con tumores primarios localmente avanzados y 66 pacientes con tumores localmente recurrentes, en los que evalúan la morbilidad de los pacientes sometidos a tratamiento combinado con radioterapia preoperatoria, cirugía y RIO en términos de deterioro del estado funcional y social y su efecto sobre la función urogenital y sexual (80, 87). Los resultados de estos estudios se relatan en el apartado de seguridad de tumores primarios y recurrentes 6.3.3.

En la siguiente tabla se recogen los principales efectos adversos tanto agudos como tardíos descritos en los diferentes estudios así como los tratamientos administrados sobre los pacientes.

Tabla 17. Resultados de seguridad en cáncer primario colorrectal

Autor Año	Tratamiento	Complicaciones agudas pre-operatorias	Complicaciones tardías post-operatorias
Mathis (72) 2008	QRT (50Gy) + cirugía + IORT (7,5-20Gy) + QRT	-Mortalidad (1 mes): 0% - Incontinencia/absceso/fístula: 3% -Obstrucción intestinal: 3% -Infección acceso: 3% -Dehiscencia: 0,7% -Daño uréteres: 0,7%	-Neuropatía periférica: 19% (2% grado 3-4) -Obstrucción intestinal: 14% (10% grado 3-4) -Obstrucción uréteres: 12% (6% grado 3-4) -Infección acceso: 9% (3% grado 3-4) -Fístula con absceso: 8% -Disfunción vejiga: 7% (0,7% grado 3-4) -Disfunción sexual: 6% (1% grado 3-4) -Enteritis/Proctitis: 3% -Absceso pelvis: 3% (1% grado 3-4)
Roeder (74) Krempien (85) (2007-2006)	QRT + cirugía + IORT (10-15Gy) + RT (41Gy)	-Perioperatorio: absceso 6%; incontinencia rectal 4% -Diarrea: 5% -Nauseas y vómitos: 4% -Efectos hematológicos: 6% -Efectos dermatológicos: 4% -Toxicidad global grado 3-4: 16%	-Efectos gastrointestinales: 6% 5 años 10% a 10 años -Obstrucción uretral: 2% 5 años 2% a 10 años -Disfunción vejiga: 3% 5 años 3% a 10 años -Toxicidad global grado 3-4: 10% 5 años 14% a 10 años
Díaz-González (75) (2006)	QRT (45- 50,4Gy) + cirugía + IORT (12,5Gy media) + Quimio	-Reacciones dermatológicas: 22% -Síntomas gastrointestinales: 20% -Anemia: 1,7%	-Muertes: 4,5% -Morbilidad: 37% (infección acceso quirúrgico, dolor y absceso pélvico, pseudoclusión intestinal, infección tracto urinario)
Kienle (76) (2006)	Grupo 1: cirugía	-Incontinencia anal: 90% (grado 0), 5% (grado 1), 5% (grado 2) -Incontinencia urinaria: 8%	-Quirúrgicas: 27% -Dehiscencia anastomosis: 11% -Disfunción vejiga: 8% -Otras: 8% -Necesidad de pañales: 40% -Puntuación K-P: 43% grado 0, 33% G1, 16% G2, 8% G3 -Puntuación Wexner: 5,5
	Grupo 2: cirugía + IORT (10-15Gy)	-Incontinencia anal: 100% (grado 0) -Incontinencia urinaria: 0%	-Quirúrgicas: 41% -Dehiscencia anastomosis: 0% -Disfunción vejiga: 16% -Otras: 25% -Necesidad de pañales: 58% -Puntuación K-P: 8% G0, 50% G1, 17% G2, 25% G3 -Puntuación Wexner: 8,5
	Grupo 3: cirugía + IORT + EBRT (41Gy)	-Incontinencia anal: 100% (grado 0) -Incontinencia urinaria: 2%	-Quirúrgicas: 39% -Dehiscencia anastomosis: 14% -Disfunción vejiga: 10% -Otras: 15% -Necesidad de pañales: 75% -Puntuación K-P: 10% G0, 27% G1, 45% G2, 18% G3 -Puntuación Wexner: 11,1
Sadahiro (79) (2004)	Grupo 1: QRT (20Gy) + cirugía + IORT (15-25Gy) + Quimio	-Grado 3-4: 0%	-Muertes: 1% -Obstrucción intestinal: 0% -Dehiscencia anastomosis: 6% -Infección acceso: 23% -Hemorragia: 3% -Pneumonía: 1% -Disfunción vejiga: 2%
	Grupo 2: cirugía	-Grado 3-4: 0%	-Muertes: 3% -Obstrucción intestinal: 1,4% -Dehiscencia anastomosis: 4,4% -Infección acceso: 11,7% -Hemorragia: 1,4% -Pneumonía: 5,8% -Disfunción vejiga: 4,4%
Mannaerts (80) (2000)	RT (50,4Gy) QRT (15,7%) + Cirugía + IORT (10-17,5Gy)	-Diarrea severa: 3% -lesión uréteres: 3%	-Infección acceso: 29% -Retención urinaria: 18% -Trombosis venosa en piernas: 5% -Dehiscencia anastomosis: 5% -Úlcera duodenal (perforación): 3% -Disfunción de colostomía: 3% -Hemorragia pélvica: 3% -Neuropatía extremidades inferiores: 8% -Sepsis: 3% -Muertes por otras causas: malestar 5%, sepsis 3%

6.3.2 Tumores recurrentes

Dresen y colaboradores indican una estancia media hospitalaria de 19 días (2-15 días) mostrando 7 fallecimientos (4,8%) durante el primer mes tras la intervención y ascendiendo a 12 (8,2%) a los tres meses. El 58,2% de los pacientes presentó complicaciones durante su estancia hospitalaria (<1mes) como la retención urinaria que precisó cateterismo (n=29), el absceso pélvico (n=22) que precisó reintervención o la aparición de infecciones en el acceso quirúrgico (n=17) entre las más comunes. La neuropatía en las extremidades inferiores fue la complicación postoperatoria tardía más frecuente (n=32) seguida por la estenosis uretral (n=8). Los pacientes que no recibieron terapia neoadyuvante (n=24) presentaron menor número de complicaciones tanto tempranas como tardías, observándose la mayor incidencia de complicaciones entre los pacientes reirradiados. Indican un elevado número de pacientes que desarrollaron complicaciones tardías aunque éstas disminuyeron con el tiempo tras la intervención. No se observaron diferencias en términos de morbilidad en cuanto a las diferentes dosis de RIO administradas (70).

Treiber relata que el tratamiento multimodal fue bien tolerado por la mayoría de los pacientes manifestando todos ellos alivio del dolor a los 10 días de la cirugía y la RIO. No se relató mortalidad perioperatoria. A largo plazo no se observaron síntomas de neuropatía, 3 pacientes desarrollaron estenosis de los uréteres aunque ninguno en el campo radiado con RIO y se produjeron 18 fallecimientos, 17 de ellos debido a la progresión de la enfermedad. Los autores indican que la toxicidad tanto aguda como tardía no se ve incrementada con el tratamiento combinado de cirugía, RIO y EBRT comparado con la cirugía y la EBRT (77).

En la siguiente tabla se recogen a modo de resumen los efectos adversos tanto agudos como tardíos mostrados por los autores así como los diferentes tratamientos administrados a los pacientes.

Tabla 18. Resultados de seguridad en cáncer colorrectal recurrente

Autor Año	Tratamiento	Complicaciones agudas pre-operatorias	Complicaciones tardías post-operatorias
Dresen (71) (2008)	RT (50,4Gy) + cirugía + IORT (10- 17Gy)	.Retención urinaria: 19,8% .Absceso: 15% .Infección acceso quirúrgico: 11,5% .Sepsis: 4% .Infección tracto urinario: 3,4% .Oclusión intestinal: 2,8% .Hemorragia: 2% .Embolia venosa: 2% .Fístula: 1,4% .Incontinencia urinaria: 1,4% .Neumonía: 1,4% .Mortalidad: 4,8%	.Neuropatía extremidades inferiores: 21,8% .Estenosis uréteres: 5,4% .Mortalidad (≥3meses): 8,2%
Treiber (78) (2004)	RT 41,4Gy (55,3%) + cirugía + IORT (10- 20Gy) + RT (27,6%)		.Estenosis uréteres: 4,6% .Mortalidad: 27,6%

6.3.3 Tumores primarios y recurrentes

En la investigación de Williams descrita anteriormente en el apartado de eficacia se describieron 14 fallecimientos, 8 de ellos secundarios a la diseminación de la enfermedad. Entre las complicaciones a corto plazo más frecuentes destacaron la disfunción de la vejiga (n=5), la pielonefritis (n=5), la obstrucción intestinal dolorosa (n=5), el absceso (n=4) o la infección en el acceso quirúrgico (n=4), mientras que entre las tardías destacaron la obstrucción uretral o intestinal (n=6), el dolor en las extremidades inferiores o la fractura pélvica (n=8). También se presentaron casos de trombosis (n=1), insuficiencia respiratoria (n=1), diarrea (n=1) o delirium tremens (n=1) entre las complicaciones más tempranas aunque su incidencia fue muy inferior (72).

El riesgo de desarrollar obstrucción uretral (OU) tras la administración de RIO sobre pacientes con carcinomas pélvicos y abdominales localmente avanzados o recurrentes, inicialmente irresecables y tratados con cirugía, RIO y EBRT fue evaluado por Miller y colaboradores. La incidencia de daño uretral se evaluó de acuerdo con los criterios de toxicidad del *National Cancer Institute* (CTC versión 2.0) para cada uréter radiado. Se diferenciaron cuatro grados de obstrucción, representando el grado 0 la ausencia de obstrucción y el grado 4 la presencia de obstrucción que requiere cirugía, stent o catéter. El tipo de OU desarrollado tras la administración de RIO fue clasificado en dos tipos: tipo 1 definido como la OU producida por cualquier causa y tipo 2 como la obstrucción producida al menos 1 mes después del tratamiento quirúrgico y RIO (excluyendo pacientes con OU producidos por la progresión del tumor o la formación de abscesos y pacientes con stents que no se pueden retirar). De los 159 uréteres evaluados 82 desarrollaron OU. Tras la administración de la RIO la incidencia global de OU de tipo 1 fue del 63% a los 5 años y del 79% a los 10 años y para la OU de tipo 2 fue del 47% y 70% respectivamente. Las OU más severas de grado IV producidas por cualquier causa (tipo 1) se presentaron en el 56% de los pacientes a los 5 años y en el 76% a los 10 años de la administración de la RIO, y en el caso de las OU severas de tipo 2 se desarrollaron en el 41% y 66% respectivamente. El 19% de los uréteres que no fueron radiados con RIO presentaron OU severas (grado IV) de tipo 1 a los 5 años y el 51% a los 10 años. Un análisis multivariante reveló que la presencia de OU previa a la administración de la RIO aumentaba el riesgo de OU tipo 1 ($p<0.001$) siendo además dosis dependiente ($p<0.04$), de manera que a los 5 años indican una incidencia de OU tipo 1 del 35% con dosis de RIO $\leq 12,5$ Gy, del 58% con dosis entre 15-17Gy y del 85% con dosis superiores a los 20Gy, observándose además que el tiempo medio de aparición de las mismas fue inversamente proporcional a la dosis, siendo de 5,3 años con dosis inferiores a 12,5Gy, de 2,3 años con dosis entre 15-17Gy y de 1,5 años con dosis superiores a 20Gy (76).

Mannaerts y colaboradores evalúan el impacto del tratamiento combinado consistente en EBRT preoperatoria, cirugía y RIO sobre la calidad de vida de los pacientes en términos de deterioro del estado funcional y social y su efecto sobre la función urogenital y sexual (81). Entre 1994 y 1999 un total de 121 pacientes (55 con cáncer primario localmente avanzado y 66 con cáncer

recurrente) reciben 50,4Gy de radioterapia convencional, cirugía y RIO (10-17,5Gy). 27 pacientes fueron radiados con braquiterapia (10Gy). Las complicaciones a largo plazo se evaluaron mediante el reenvío de un cuestionario previamente realizado durante los 6 meses anteriores a la cirugía. El intervalo medio de tiempo entre la finalización del tratamiento y el envío del cuestionario fue de 14 meses (4-60 meses). Se incluyeron criterios de morbilidad como fatiga, dolor perineal, signos de neuropatía, dificultad para caminar o disfunción urológica; criterios funcionales como la necesidad de asistencia para la realización de las actividades diarias (vestirse, asearse, comer o caminar), incontinencia anal o disfunción sexual, y criterios sociales sobre el estilo de vida o el grado de ocupación. Se obtuvo una tasa de respuesta del 63% (n=76) de los cuales el 49% presentaba cáncer primario y el 51% recurrente. El cuestionario reveló la presencia de fatiga, dolor perineal o algún tipo de incapacidad en más del 40%, dificultad para caminar en el 36% o inactividad sexual en el 56%. Al comparar los resultados de morbilidad pre- y postoperatorios de los pacientes con tumores primarios se observó un aumento significativo de la fatiga (31% versus 61%, $p=0.002$), del dolor perineal al sentarse (25% vs 56%, $p=0.046$), la pérdida de fuerza en los miembros inferiores (11% vs 43%, $p=0.008$), algún tipo de incapacidad (3% vs 44%, $p<0.001$) y un descenso importante en la actividad sexual (79% vs 32%, $p<0.001$). En el caso de pacientes con tumores recurrentes se observaron aumentos significativos del 20%-40% en relación a la fatiga, a la pérdida de fuerza en miembros inferiores, a la dificultad para caminar, la incapacidad, y la necesidad de ayuda para realizar las actividades básicas diarias y un descenso superior al 30% con respecto a la actividad sexual. Antes de la cirugía ningún paciente presentó incontinencia fecal sólida apareciendo después en un 63%, indicándose un aumento del 40% en la necesidad de llevar pañales. La urgencia urinaria descendió a la mitad pasando de un 25% antes de la cirugía a un 13% después de la misma. En cuanto al grado ocupacional el 48% de los pacientes tenían empleo antes de la intervención de los cuales el 12% de los pacientes con tumores primarios y el 18% de los pacientes con recurrencias retomaron su anterior empleo tras el tratamiento, mientras que el 14% y 13% respectivamente se incorporaron a trabajos más ligeros.

Finalmente en el estudio de Wiig, realizado sobre pacientes con cáncer de recto primario y recurrente, se describió un desenlace mortal sobre un paciente que no recibió RIO a los 12 días de la intervención. La estancia media hospitalaria fue ligeramente inferior entre los pacientes tratados con RIO (13 días *versus* 16 días). Las complicaciones tardías más frecuentes fueron de tipo infeccioso (infección urinaria 23%, absceso profundo 20%, infección de la incisión quirúrgica 6% y septicemia 4%). También se describieron casos de incontinencia intestinal (7%) y urinaria (5%), neumonía (5%), retrasos en la cicatrización (38%) y trombosis venosa (3%). Ninguna de estas complicaciones fue más frecuente tras la administración de la RIO a excepción de las infecciones urinarias.

En la siguiente tabla se recogen los efectos adversos tanto agudos como tardíos presentados en los diferentes estudios así como los tratamientos administrados sobre los pacientes.

Tabla 19. Resultados de seguridad en cáncer colorrectal primario y recurrente

Autor Año	Tratamiento	Complicaciones agudas pre-operatorias		Complicaciones tardías post-operatorias	
Williams (73) (2008)	QRT + cirugía + IORT (10-20 Gy)	-Cardíacas: 2,5% -Trombosis venosa: 2,5% -Insuficiencia respiratoria: 2,5% -Absceso: 10% -Infección acceso: 10% -Pielonefritis: 12,5% -Disfunción vejiga: 12,5% -Incontinencia urinaria: 5% -Oclusión intestinal: 12,5% -Diarrea: 2,5% -Delirium tremens: 2,5% -Muertes: 2,5%		-Estenosis uretral: 7,5% -Obstrucción intestinal: 7,5% -Dolor pelvis/sacro: 2,5% -Dolor miembros inferiores: 10% -Fractura pelvis: 10% -Muertes: 35%	
Miller (77) (2006)	RT (50Gy) + cirugía + IORT (15Gy) + RT (50Gy)			-OU (Tipo 1): 63% 5años; 79% 10 años Grado IV: 56% 5 años; 76% 10 años -OU (tipo 2): 47% 5 años; 70% 10 años Grado IV: 41% 5 años; 66% 10 años -OU (no RIO): Grado IV (tipo 1): 19% 5 años; 51% 10 años	
Mannaerts (81) (2002)	QRT + cirugía + IORT (10-17Gy)	Tumor primario: -Fatiga: 31% -Dolor perineal: 34% -Dolor piernas: 11% -Dificultad caminar: 14% -Incapacidad: 3% -Actividad sexual: 79% -Ayuda actividades básicas: 3%	Tumor recurrente: -Fatiga: 61% -Dolor perineal: 54% -Dolor piernas: 24% -Dificultad caminar: 36% -Incapacidad: 44% -Actividad sexual: 32% -Ayuda actividades básicas: 8%	Tumor primario: -Fatiga: 41% -Dolor perineal: 42% -Dolor piernas: 39% -Dificultad caminar: 13% -Incapacidad: 22% -Actividad sexual: 68% -Ayuda actividades básicas: 0%	Tumor recurrente: -Fatiga: 67% -Dolor perineal: 74% -Dolor piernas: 81% -Dificultad caminar: 56% -Incapacidad: 56% -Actividad sexual: 32% -Ayuda actividades básicas: 23%
Wiig (82, 84) (2002-2000)	RT (46Gy) + cirugía + IORT (15-20Gy)	RIO -Estancia hospitalaria: 13 días	No RIO -Estancia hospitalaria: 16 días	RIO -Incontinencia intestinal: 4% -Incontinencia urinaria: 5% -Absceso: 21% -Septicemia: 5% -Infección incisión: 3% -Infección urinaria: 30% -Pneumonía: 5% -Retraso cicatrización: 9% -Trombosis: 4%	No RIO -Mortalidad: 1% (<1 mes) -Incontinencia intestinal: 9% -Incontinencia urinaria: 5% -Absceso: 19% -Septicemia: 3% -Infección incisión: 9% -Infección urinaria: 17% -Pneumonía: 5% -Retraso cicatrización: 64% -Trombosis: 2% -Embolia pulmonar: 1%

6.4. Resultados de los proyectos en marcha

Únicamente se ha localizado un ensayo relacionado con la patología de interés. Se trata de un estudio de intervención iniciado en marzo de 2009, patrocinado por la universidad escocesa de Dundee que se estima que finalice en agosto de 2014. Dicho ensayo que todavía se encuentra en fase de reclutamiento,

considera pacientes con cáncer de recto operable, no diseminado, mayores de 18 años y sin restricciones en cuanto al sexo, incluyendo por el momento un total de 25 pacientes. Los pacientes tras la intervención reciben 12Gy o 15Gy de IORT mediante el uso de un nuevo dispositivo (Photon Radiosurgery System, PRS) que utiliza la radiación procedente de los rayos X. Aportará como principales medidas de resultado la incidencia de complicaciones quirúrgicas y como resultados secundarios tasas de control local de la enfermedad a 5 años y la supervivencia a 5 años.

En la siguiente tabla se recogen de forma resumida las principales características de este ensayo.

Tabla 20. Resultado de los ensayos clínicos en cáncer colorrectal desarrollados en Estados Unidos sobre cáncer colorrectal.

Titulo ensayo	Procedimiento, Intervención	Características	Estado
Intraoperative radiotherapy for rectal cancer using the photon radiosurgery system	Radiación: radioterapia rayos X (12Gy o 15Gy)	Fase I N=125, ≥18 años, ambos sexos Cáncer recto operable no diseminado	Reclutamiento 2009-2014

6.5. Valoración de la calidad de los estudios

Después de utilizar la escala adaptada elaborada para esta revisión, las puntuaciones obtenidas por los estudios otorgadas por ambos evaluadores de manera independiente y ciega son coincidentes como puede consultarse en la siguiente tabla.

Tabla 21. Resultado de la aplicación de la escala de valoración de la calidad de los estudios de cáncer colorrectal

Autor	Puntuación
Kusters	6
Dresen	3,5
Mathis	8
Williams	0,5
Roeder	5
Díaz-González	4,5
Kienle	8
Miller	2
Treiber	1,5
Sadahiro	5,5
Mannaerts	5
Wiig	5
Mannaerts	2
Media	4,3
Mediana	5

La puntuación media fue de 4,3. El estudio que obtuvo la menor puntuación fue es estudio de Williams con 0,5 puntos y los estudios que obtuvieron la mayor puntuación fueron los estudios de Mathis y Kienle con 8 puntos. Se observa que cinco estudios obtienen una puntuación inferior a la media, presentando cuatro

de ellos una puntuación que no supera los 2 puntos, mientras que prácticamente el resto de los estudios supera ampliamente la puntuación media.

7. DISCUSIÓN CÁNCER COLORRECTAL

7.1. Discusión de la búsqueda

La estrategia de búsqueda se realizó de manera específica para cada base de datos, utilizando una combinación específica de descriptores (Mesh) (“colorectal neoplasm”), en aquellas bases de datos que lo permiten (como Medline o Cochrane) y de términos libres como “iort”, “tumor” o “radiotherapy” entre otros para suplir las posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos. Los términos utilizados fueron bastante genéricos lo que permitió realizar una búsqueda sensible obteniendo un número elevado de referencias.

Uno de los límites de establecidos en la búsqueda bibliográfica fue la fecha de publicación, recuperando los estudios publicados a partir del año 2000, ya que debido a la evolución de los procedimientos quirúrgicos, de la quimioterapia y de las técnicas de radiación el pronóstico de la enfermedad ha mejorado notablemente en los últimos años, por lo que incluir series más antiguas podría sesgar los resultados obtenidos. Este criterio no parece ser una limitación ya que se obtuvieron estudios bastante recientes, publicándose dos estudios en el 2009 (46, 83) y tres en 2008 (71-73). En el resto de los casos osciló entre 2007 y 2004, recuperando únicamente dos estudios del año 2000 (79, 83). Hay que destacar que más del 65% de los estudios se realizaron en Europa, principalmente en Países Bajos, Alemania, Noruega y España, donde la mayoría de los pacientes fueron tratados con posterioridad a 1995, lo que facilita la aplicabilidad de los resultados a nuestro contexto.

7.2. Discusión de los criterios de inclusión y exclusión

Como criterio de exclusión se estableció el presentar un tamaño muestral inferior a 30 pacientes, para obtener resultados más robustos que permitan establecer conclusiones válidas. Este criterio se estableció de manera arbitraria y no parece ser una limitación ya que la mayoría de los estudios presentaron un tamaño muestral superior a 100 pacientes, superando dos estudios los 200 pacientes (73, 82) y presentando tan sólo dos estudios un tamaño de muestra inferior a 50 pacientes (72, 79). Además, este tamaño muestral fijado limita los problemas que podría presentar la curva de aprendizaje.

Igualmente fueron motivo de exclusión las editoriales, cartas al director, revisiones narrativas o estudios de un sólo caso por estar sujetos a un mayor número de sesgos y presentar menor grado de evidencia científica. Tres estudios presentaron un diseño comparativo (75, 78, 81) correspondiéndose el resto de los estudios primarios con series de casos, presentando de forma global un nivel de calidad medio-bajo, lo cual podría limitar el establecimiento de conclusiones sólidas.

En relación al idioma, durante el proceso de selección únicamente se consideraron estudios publicados en inglés, francés, castellano, portugués o italiano. Aunque se recuperó un estudio publicado en turco, el cual fue excluido por razones idiomáticas, los idiomas seleccionados no parecen ser una limitación

en la recuperación de los artículos, ya que en la búsqueda manual de la bibliografía de los estudios incluidos no se apreciaron idiomas diferentes a los seleccionados, por lo que no se considera que se haya perdido información relevante.

Para valorar el efecto de la RIO se consideró un seguimiento medio o mediano mínimo de 3 meses desde la intervención. Siete estudios realizaron un seguimiento medio superior a los 3 años (71, 73-77, 78, 82, 84) aunque éstos fueron bastante desiguales oscilando entre los 2 y 6 meses hasta los 5 años. El resto de los estudios presentaron seguimientos ligeramente inferiores, aunque en ningún caso inferior a los 2 años, a excepción de los estudios de Mannaerts y Wiig que presentaron un seguimiento medio de 14 meses en el primer caso y de 23 meses en el segundo, correspondiéndose con los estudios más antiguos de todos los incluidos (79, 83). La gran heterogeneidad en relación a los períodos de seguimiento podría haber limitado la comparación de los resultados.

No se estableció ninguna limitación en relación a las características de los pacientes en cuanto a la raza, edad o estadio de la enfermedad (TNM) encontrando poblaciones muy heterogéneas especialmente en lo referente al sexo y al estadio tumoral, lo cual dificulta su comparación. Recientemente se ha realizado en Italia una conferencia internacional sobre el tratamiento multidisciplinar del cáncer colorrectal (EURECA-CC2) en la que se tratan de unificar criterios sobre el manejo del cáncer colorrectal a lo largo de Europa. Se acordó utilizar la clasificación TNM del *International Union Against Cancer* (UICC), sin embargo, se observaron marcadas variaciones entre las diferentes versiones en relación a la definición de los estadios II y III, prefiriéndose la utilización de la versión 5 (5ª edición de 1997) sobre la 6 o 7 (22). Una posible limitación de este trabajo es que ninguno de los estudios incluidos hace referencia a la versión TNM utilizada pudiendo presentarse importantes variaciones en la clasificación tumoral de los pacientes, lo que afectaría de manera importante la comparación de los resultados.

La supervivencia del cáncer colorrectal a los 5 años ajustada por raza y sexo es aproximadamente un 10% superior en la raza blanca respecto a la negra (24), presentando la raza negra una tasa de mortalidad ajustada por edad un 16% superior a la raza asiática o un 8% superior a la blanca (3). Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos hizo referencia a la raza, por lo que no se ha podido valorar su efecto, asumiendo que los datos presentados por los estudios se refieren mayoritariamente a la raza blanca (29).

En relación a la edad no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes estudios, oscilando entre los 58 y los 67 años de media de edad, lo cual concuerda con la edad de riesgo indicada en los registros internacionales que indican que el 91% de los casos se diagnostican a partir de los 50 años (29). En cuanto al sexo, cinco estudios presentaron una ratio 2:1 hombre:mujer, lo cual podría justificarse ya que la incidencia del cáncer colorrectal en los hombres es entre un 20%-50% superior a la de las mujeres (1). El resto de los estudios presentaron proporciones comparables de ambos sexos, a excepción del

estudio de Sadahiro (78) en el que se incluyeron cuatro veces más hombres que mujeres.

En cuanto al tipo de intervención, fueron motivo de exclusión aquellos estudios en los que se utilizasen fuentes de radiación interna o braquiterapia, ya que este trabajo se centra en la evaluación de la radiación emitida mediante fuentes externas al organismo (aceleradores lineales, ciclotrones). A excepción del estudio de Dresen (70) en el que debido a cambios en el protocolo se utilizaron tres dispositivos diferentes (dos de emisión de rayos X y uno de electrones), todos los estudios utilizaron la radiación procedente de electrones. Se observó una gran heterogeneidad en cuanto a la administración de tratamiento neoadyuvante entre los diferentes estudios, resaltando tres estudios en los que éste varió a lo largo del desarrollo del estudio debido a modificaciones en el protocolo (70, 74, 78). La dosis de RIO fue determinada en prácticamente todos los estudios en función del estado de los bordes de resección, administrando entre 7,5-10Gy en caso de presentar márgenes negativos (R0), entre 10-12,5Gy en caso de presentar restos microscópicos (R1) y entre 15-20Gy en caso de presentar restos macroscópicos aunque en algún caso se llegaron a liberar dosis ligeramente superiores a 25Gy y 30Gy (76, 78).

La heterogeneidad encontrada en las características de los pacientes y en aspectos asociados a la realización de la técnica, considerados relevantes, limitó de manera importante la comparación de los resultados.

7.3. Discusión de la eficacia/efectividad

Durante las últimas décadas tanto en Europa como en Estados Unidos se han evaluado diferentes modalidades de tratamiento para las etapas localmente avanzadas o irresecables del cáncer colorrectal como son la quimiorradioterapia preoperatoria con base en diferentes combinaciones de 5-FU, la radioterapia preoperatoria en esquema corto (5x5Gy en 5 días) o prolongado (sola o combinada con 5-FU u otros agentes quimioterápicos) y la radioterapia intraoperatoria (22).

7.3.1 Tumores primarios

El control local de la enfermedad primaria localmente avanzada fue analizado por 6 estudios oscilando entre el 80%-98% (71, 73, 74, 78, 79, 82, 84). Dos estudios indicaron un control local de la enfermedad superior al 90% a los 5-6 años (73, 78), mientras que para el mismo periodo de tiempo un estudio mostró un resultado ligeramente inferior y próximo al 88% (83). A los tres años el control local descendió aproximadamente al 80% en dos estudios (71, 79) aunque un estudio mostró resultados superiores al 90% (74).

En todos los estudios se incluyeron pacientes con tumores resecables en estadio T3-4, a excepción del estudio de Mathis que evaluó tumores inicialmente irresecables (T4N0-2M0) los cuales presentan peor pronóstico, utilizando todos ellos tratamiento combinado de quimiorradiación neoadyuvante, cirugía, RIO y tratamiento adyuvante en caso necesario. Hay que resaltar que más de la mitad

de los estudios modificaron el protocolo de tratamiento durante la realización del estudio, administrando durante los primeros años antes de la cirugía radioterapia convencional (45-50Gy) a la que posteriormente se le asoció la quimioterapia (74, 78, 79, 82). El tratamiento de quimiorradiación neoadyuvante es capaz de lograr retrocesos en el estadiaje del cáncer de recto, pudiendo obtener la desaparición completa de las células tumorales entre el 8%-30% de los casos (22, 88), además de favorecer la reducción de la incidencia de recurrencias locales (89), por lo que variaciones en los protocolos podrían explicar una parte de las diferencias encontradas en la frecuencia de la respuesta de los pacientes. En el estudio de Kusters se observó que el 39% de los pacientes desarrollaron un retroceso en el estadiaje tras la administración de radioterapia preoperatoria que ascendió a un 61% al utilizar la quimiorradiación, obteniendo la remisión completa en el 3% y 13% respectivamente (82). En el estudio comparativo de Sadahiro los pacientes sometidos únicamente a cirugía presentaron un control local de la enfermedad a los 6 años del 84% que mejoró un 14% cuando se utilizó tratamiento neoadyuvante (78). La incidencia de recurrencias distantes a los 3-5 años de forma global varió entre el 20%-40% destacando los estudios de Roeder y Krempien que mostraron una incidencia un 20% superior (73, 84). En estos estudios el porcentaje de pacientes sometidos a quimiorradiación neoadyuvante fue hasta un 50% inferior, destacando que los autores indican una incidencia de recurrencias ligeramente inferior (3%) entre los pacientes que recibieron quimiorradiación neoadyuvante en relación con los que no la recibieron o lo hicieron de forma postoperatoria (73, 84). Esto podría deberse entre otros factores a que la eficacia de la radioterapia depende en parte de la existencia de un buen soporte de sangre y oxígeno sobre la zona radiada, la cual se vuelve relativamente hipóxica tras la cirugía debido a la interrupción de los vasos sanguíneos lo que reduciría su eficacia (89).

En todos los estudios tras la realización de la cirugía se administró RIO cuya dosis dependió del estado de los márgenes de resección. Se utilizaron dosis entre 7,5-10Gy en caso de presentar márgenes negativos libres de enfermedad (R0), dosis entre 10-15Gy en caso de permanecer residuos microscópicos de la enfermedad $<2\text{cm}^2$ (R1) y entre 15-20Gy en caso de quedar restos macroscópicos $>2\text{cm}^2$ (R2). Este aspecto merece especial consideración ya que un gran número de autores consideran el estado de los márgenes de resección como uno de los factores pronósticos más relevantes e independientes de control local, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (45, 71, 73, 74, 82, 84, 88, 90). El tipo y extensión de la cirugía en los pacientes con cáncer de recto va a depender del estadio tumoral, de la distancia al esfínter anorectal, de la utilización del tratamiento neoadyuvante, de características histopatológicas y de la tolerancia del paciente a la cirugía radical, cuyo principal objetivo consiste en obtener márgenes negativos libres de enfermedad (R0). Recientemente la conferencia de expertos europeos de 2009 resalta la importancia de obtener márgenes de resección negativos, ya que las mayores tasas de recurrencias locales y de metástasis a distancia y las peores supervivencias (disminución próxima a la mitad) se relacionan con la presencia de márgenes positivos ($\leq 1\text{-}2\text{mm}$) (22). La obtención de márgenes R0 en el momento de la cirugía depende en gran medida de la habilidad del cirujano (45) observándose grandes variaciones entre los diferentes estudios incluidos, siendo el porcentaje de pacientes que presentó

márgenes R0 entre el 68% y el 87% superando un estudio el 90% (73), mientras que entre el 5%-8% de los pacientes presentaron márgenes R1 y menos del 5% márgenes R2 (71, 73, 79, 82, 84). Se observó una relación directa entre el estado de los márgenes de resección y el control local de la enfermedad, de manera que la presencia de márgenes R0 se asociaba con un control local de la enfermedad a los 5 años superior al 70%, que disminuía prácticamente a la mitad cuando se presentaban márgenes positivos (R1-R2) indicando el doble de metástasis a distancia al presentar márgenes positivos (30% R0 vs 60% R1) lo cual coincide con las recomendaciones de los expertos europeos (45, 82, 90). Esta relación también se confirma con el estudio de Mathis que presentó márgenes R1 y R2 marcadamente superiores al resto, próximos al 19% y 12% respectivamente, siendo el estudio que presentó los peores resultados oncológicos sobre control local y recurrencias distantes, aunque estas diferencias también podrían deberse a que éste evaluó tumores inicialmente irresecables (71). Por el contrario, autores como Wiig o Treiber no obtienen diferencias significativas entre la resección R0 o R1, por lo que se cuestionan la superioridad de la resección R0 sobre la R1 y la necesidad de administrar RIO tras la obtención de márgenes negativos, ya que teóricamente si la resección es realmente completa (R0) no deberían existir residuos de células tumorales susceptibles de ser erradicadas con RIO (81). Sin embargo, en la práctica entre el 24% y el 64% de los pacientes que desarrollan recurrencias locales presentan márgenes de resección negativos, posiblemente debido a que en la práctica resulta muy complejo diferenciar las fibrosis de las recurrencias tumorales, por lo que algunos pacientes sometidos a resección R0 presentarían realmente residuos de la enfermedad lo cual justificaría su utilización (89), indicando algunos autores como Valentini que la adición de la RIO a pacientes con márgenes de resección completos mejoraba de manera significativa el control local de la enfermedad a los 5 años (90).

En cuanto a la técnica quirúrgica, la escisión local se considera la opción más apropiada para el tratamiento de adenocarcinomas de recto T1 de bajo riesgo con características clínicas e histológicas favorables, es decir, tumores localizados de pequeño tamaño y sin afectación linfovascular, ya que se asocia a una baja incidencia de recurrencias y a una menor morbilidad quirúrgica que la cirugía radical (disfunción anorrectal y genitourinaria). Sin embargo, la utilización de esta técnica en lesiones más avanzadas (T2-T3) incluso combinada con estrategias de quimiorradiación adyuvante produce una inaceptable tasa de recurrencias (20%-60%) (22, 88). En este tipo de pacientes con lesiones avanzadas, la cirugía radical se considera el estándar, sin embargo, debido a la significativa morbilidad asociada (infecciones, necesidad de ostomía, fugas anastomóticas o complicaciones genitourinarias) y al aumento de la utilización de la quimiorradiación neoadyuvante, se ha reavivado el interés por la utilización de las técnicas de escisión local cuando se obtiene una buena respuesta al tratamiento combinado preoperatorio (88).

Los estudios incluidos en este trabajo evaluaron pacientes en estadios avanzados (T3, T4) por lo que los procedimientos quirúrgicos principalmente utilizados fueron la resección anterior baja (LAR) en el 20%-40% de los casos, la resección abdominoperineal (APR) en el 40%-70% y en menor medida la exenteración

pélvica (<17%). En los tumores localizados en la parte superior del recto se realiza la resección anterior baja, mientras que en los situados en la parte inferior se realiza la resección abdominoperineal. En ambos casos el acceso es través del abdomen pero en el primero de ellos el esfínter anal no resulta afectado mientras que en el segundo caso es extirpado precisando colostomía. Cuando el tumor se ha diseminado se realiza la exenteración pélvica consistente en la extirpación del recto y de los órganos afectados precisando también colostomía. Se observó que el estudio que presentó la mayor incidencia de recurrencias distantes (67% a los 5 años) realizó el doble de procedimientos LAR con respecto a los APR (73, 84), sin embargo se recuperó otro trabajo en el que se realizaron tres veces más procedimientos APR obteniendo una incidencia de metástasis próxima al 50% a los 3 años (71). Algunas investigaciones indican que la localización tumoral, el tipo de resección y el tipo de quimioterapia no presentan ningún efecto significativo sobre la supervivencia o el control local de la enfermedad primaria localmente avanzada (73, 84). Al evaluar pacientes con tumores primarios y recurrentes, tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global de los pacientes con enfermedad residual (R1) o sin ella (R0) (72, 81, 83).

Recientemente la introducción de la escisión total mesorrectal (TME) ha mejorado considerablemente el control local de la enfermedad, obteniendo una incidencia de recurrencias locales entre el 15%-20%, dependiendo la eficacia de este procedimiento de la habilidad del cirujano y del volumen anual de pacientes tratados (22). Este procedimiento se realiza bajo visualización directa y consiste en la resección “en bloque” del recto como una unidad intacta junto con el drenaje linfático incluido en la fascia del mesorrecto, obteniéndose una incidencia de recurrencias locales inferior al 7% incluso cuando no se administra tratamiento adyuvante. Sin embargo, este procedimiento se asocia a una elevada incidencia de fuga anastomótica especialmente cuando se aplica en el tercio próximo del recto, por lo que los expertos aconsejan utilizar TME en tumores localizados en la mitad superior y distal del recto y la escisión parcial mesorrectal en las lesiones más próximas (88).

Como se comentó anteriormente, la mayoría de los autores determinaron la dosis de RIO en función del estado de los márgenes de resección liberando dosis entre 7,5Gy-10Gy en caso de presentar márgenes negativos libres de enfermedad (R0), dosis entre 10Gy-15Gy si permanecen residuos microscópicos de la enfermedad <2cm² (R1) y entre 15Gy-20Gy si hay restos macroscópicos de la enfermedad >2cm² (R2) (71, 73, 79, 82, 84). Sin embargo, en el estudio de Sadahiro se utilizaron dosis de RIO significativamente superiores al resto, recibiendo el 75% de los pacientes 15Gy, el 20% una dosis de 25Gy y el 5% restante 20Gy (78), mientras que en los demás casos las dosis de RIO más elevadas (15Gy-20Gy) no superaron el 20%. En este estudio, a pesar de que el porcentaje de pacientes que recibió quimiorradiación neoadyuvante fue ligeramente inferior al resto, se obtuvieron los mejores resultados oncológicos indicando un control local de la enfermedad un 6% superior y una incidencia de metástasis un 49% inferior (78).

La mayoría de los estudios observaron diferencias significativas en función del estado de los márgenes de resección considerándolo como uno de los factores pronósticos más relevantes e independientes de supervivencia global (71, 73, 74, 81, 82, 84). La resección completa mostró resultados de supervivencia global entre un 20% y un 30% superior que ante la presencia de restos tumorales (R1-R2) (73, 82, 84), aunque por el contrario otras investigaciones entre las que se encuentra la revisión de Skandarajah (45), a pesar de obtener mejores resultados de supervivencia a 5 años tras la resección R0 éstas no mostraron significación estadística (72, 81, 83), concluyendo que la adición de la RIO al tratamiento multidisciplinar mejora el control local de la enfermedad pero no presenta ningún efecto sobre la supervivencia.

Al analizar la localización de la aparición de las recurrencias locales se observó que diversas investigaciones al utilizar las dosis de RIO habituales (10Gy-20Gy) indicaban menor porcentaje de recidivas desarrolladas dentro del área radiada con RIO en comparación con las desarrolladas en el área radiada con EBRT, mostrando de forma global un control local con la utilización de la RIO alrededor del 92%-98% frente a un 83%-94% obtenido con la EBRT (71, 73, 74, 82, 84). En el estudio de Mannaerts, 5 pacientes desarrollaron recurrencias locales tras un seguimiento medio inferior a 2 años (13%) de las cuales 3 se desarrollaron tras resección R0 en el área tratada con la RIO (82). Tras un seguimiento medio superior (3-4 años) el porcentaje de recurrencias locales aparecidas en el campo de la RIO no superó el 2% frente al 5%-17% localizado en el campo de la EBRT (71, 74). Por el contrario Kusters obtiene una incidencia de recurrencias locales en el área de la RIO ligeramente superior, aunque como en los casos anteriores inferior al 10%. Además indica que la localización de las recurrencias a nivel presacro y anterior fueron las más habituales y principalmente asociadas a la administración dorsal de la RIO (82).

Roeder y Krempien indican de forma general un porcentaje de recurrencias locales marcadamente superior que el resto de los estudios aunque las recidivas localizadas en el campo de la RIO fue un 18% inferior (73, 84). Estas diferencias podrían deberse a que el 13% de los pacientes presentaban al inicio del estudio metástasis en el hígado además de ser el estudio que presentó el mayor período de seguimiento.

Al utilizar como tratamiento únicamente cirugía Sadahiro muestra la obtención de un 16% de recurrencias locales tras un seguimiento medio de 7 años, mientras que al utilizar el tratamiento combinado (quimiorradioterapia, cirugía y RIO) las recurrencias se reducen a un 2% (5 años) aunque no se describe la localización de las mismas. Este estudio presentó ciertas limitaciones en relación al período de seguimiento y al grupo de comparación, siendo previsible obtener mejores resultados en el grupo intervención.

Según estos resultados, diversos autores consideran que la adición de la RIO al tratamiento multimodal mejora el control local de la enfermedad ya que disminuye el porcentaje de recidivas desarrolladas en el área radiada, mejorando el pronóstico de los pacientes con tumores de recto T3-T4 (72, 73,

77, 78, 84). Sin embargo, todos los estudios son observacionales presentado el único estudio comparativo importantes limitaciones. Además, en todos los casos se utiliza un tratamiento combinado que incluye, aparte de RIO, radioterapia convencional y quimioterapia por lo que los efectos encontrados no se pueden atribuir exclusivamente a la RIO.

En la siguiente tabla se recogen a modo de comparación la localización de recidivas locales así como los períodos medios de seguimiento.

Tabla 22. Porcentaje de recurrencias locales en función del área radiada

Autor	Seguimiento medio	Dosis RIO	Recurrencia local	
			Campo RIO	Campo EBRT
Kusters	3,75 años	10Gy-17,5Gy	6,2%	5,5%
Mathis	3,7 años	10Gy-20Gy	2%	17%
Roeder Krempien	5 años	10Gy-15Gy	41%	59%
Díaz-González	3 años	12,5Gy (media)	1,8%	5,2%
Sadahiro	7 años	0	----	16%
	5,5 años	15Gy-25Gy	2%	----
Mannaerts	1,75 años	10-17,5Gy	2,3%	10,7%

En cuanto a la supervivencia del cáncer colorrectal, ésta depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, de manera que los tumores localizados diagnosticados en una etapa temprana presentan una supervivencia a los 5 años próxima al 90%, que desciende un 30% y un 80% en caso de diseminarse o presentar metástasis. De forma global la supervivencia a 5 años mostrada por los estudios fue aproximadamente del 66% (73, 82, 84), aunque se observaron datos discordantes encontrando un estudio que relató cifras ligeramente inferiores y próximas al 52% (71) y otro estudio que por el contrario obtuvo una supervivencia del 79% (78).

La supervivencia global mostrada por los estudios es alrededor de un 10% superior que la supervivencia global a los 5 años indicada por el estudio EURO CARE-4 para todos los pacientes diagnosticados en Europa de cáncer de colon y recto entre 1995 y 1999 para todos los estadios y en sus respectivos países, lo cual coincide con la tendencia en la mejora de la supervivencia del cáncer colorrectal experimentada en los últimos años mostrada por los registros internacionales que podría confirmar la existencia de un efecto positivo de la RIO en el pronóstico de estos pacientes (9). Sin embargo, hay que mencionar que este estudio utiliza la información de los registros de cada país en los que la cobertura poblacional no es homogénea (100%), observándose que los países en los que se desarrollaron estos estudios no se superó el 35% (Países Bajos 34%, España 14%, Alemania 1%) a excepción de Noruega que muestra una cobertura poblacional del 100%. Según los datos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (SEER), la supervivencia global a 5 años para los pacientes con cáncer colorrectal en estadio III diagnosticados entre 1999 y 2005 es del 69% (24), similar a la indicada por los estudios incluidos en este trabajo, aunque superior a la supervivencia media europea que se sitúa entorno al 54%.

Las variaciones existentes entre los registros internacionales pueden deberse a las diferentes opciones de tratamiento disponibles, a la localización geográfica o a los diferentes hábitos de vida que influyen sobre los factores de riesgo conocidos como son la actividad física, la dieta especialmente consumo de grasas y carnes rojas, de frutas y verduras, ingesta de alcohol o consumo de tabaco entre otros, estimándose que alrededor del 70% de los tumores colorrectales pueden deberse a factores relacionados con la dieta y con el estilo de vida.

Se observó que los datos discrepantes presentes en este trabajo procedían de estudios desarrollados en EEUU, los cuales presentaban una supervivencia ligeramente inferior y próxima al 30%-50% a 5 años (71, 72, 76) y de otro estudio desarrollado en Japón que por el contrario mostraba una supervivencia superior y próxima al 80% a 5 años (78), por lo que las diferencias culturales existentes en relación a la dieta, a los hábitos de vida o a los tratamientos disponibles podrían justificar estas variaciones ya que la procedencia de los restantes estudios es exclusivamente europea, lo cual favorecería la validez externa de los estudios europeos en este informe.

Otros factores como el grado de afectación de los ganglios linfáticos, la administración de tratamiento neoadyuvante, la edad (≤ 55 años) y el sexo también fueron considerados indicadores de supervivencia (71, 73, 74, 84). Estos resultados son coincidentes con los datos mostrados por los registros internacionales, que indican por un lado que el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal aumenta con la edad, diagnosticándose más del 90% de los casos a partir de los 50 años de edad, y por otro lado muestran diferencias en cuanto al sexo presentando las mujeres mejor supervivencia que los hombres aunque estas diferencias desaparecen a partir de los 65 años de edad (24), lo que favorecería la validez de los resultados.

La adición de la RIO al tratamiento multidisciplinar parece mejorar el pronóstico de los pacientes con tumores primarios localmente avanzados, sin embargo, debido a que ésta no se administra de manera aislada si no como parte de un tratamiento combinado y debido a la evolución experimentada no sólo por los procedimientos quirúrgicos si no también por los tratamientos neoadyuvantes, no es posible diferenciar qué magnitud de este efecto de debe a la RIO.

7.3.2 Tumores recurrentes

Uno de los principales inconvenientes del cáncer colorrectal es la elevada incidencia de recurrencias que evolucionan mayoritariamente a partir del segundo o tercer año tras la cirugía a pesar de la administración del tratamiento combinado de quimiorradiación y resección de la enfermedad primaria (91). Entre el 20% y el 40% de los pacientes desarrollan recurrencias principalmente en el hígado (20%-25%) o en el pulmón (10%-20%) aunque también destacan el hueso (6%-10%) o el cerebro (3%) entre las localizaciones más frecuentes (89). En esta situación, la elección del tratamiento va depender entre otros factores de la localización anatómica de la enfermedad recurrente (28, 92) de manera que, en

los pacientes con enfermedad metastásica que recidiva localmente o sólo en el hígado o sólo en el pulmón, la resección quirúrgica si es posible sería el único tratamiento potencialmente curativo (92, 93). Sin embargo, gracias a la introducción de procedimientos quirúrgicos como la escisión total mesorrectal y a la evolución de los tratamientos quimiorradioterápicos la incidencia de recurrencias locales ha disminuido considerablemente (89).

Los pacientes que presentan recurrencias locales constituyen un grupo bastante heterogéneo en cuanto a la carga tumoral y al tratamiento previo recibido lo cual va a limitar el tratamiento posterior, de manera que en los pacientes no irradiados la utilización de quimiorradioterapia puede aumentar la posibilidad de resección y permitir la preservación del esfínter anal pudiendo recibir un ciclo completo de radioterapia convencional antes de la administración de la RIO, mientras que los pacientes radiados previamente reciben únicamente RIO durante la resección del tumor recurrente (36, 93).

El control local de la enfermedad recurrente a 3-5 años osciló entre el 54% y el 68% (70, 77, 83), siendo el tiempo medio de aparición de las recurrencias inferior a 30 meses (70, 83). En estos estudios se evaluaron pacientes con recurrencias pélvicas resecables en los que se administró radioquimioterapia, cirugía y RIO (10-20Gy) para el tratamiento de la enfermedad recurrente (70, 72, 77). Prácticamente ningún estudio indicó el tratamiento previo administrado a los pacientes para el control de la enfermedad primaria, a excepción del estudio de Wiig que relató que ninguno de los pacientes habían recibido quimiorradioterapia en el tratamiento del tumor primario. Destacar que en este mismo estudio tampoco se administró quimioterapia en el tratamiento de la enfermedad recurrente obteniendo resultados sobre control local similares al resto de los estudios (55% a 5 años) por lo que se podría sugerir cierto efecto positivo de la RIO en el control local de la enfermedad recurrente (81).

Al igual que en el caso de los tumores primarios localmente avanzados, la presencia de enfermedad tumoral tras la resección quirúrgica presentó gran influencia sobre el control local de la enfermedad mostrando a los 3 años resultados próximos al 70% tras la resección completa (R0) que descienden fuertemente en caso de presentar restos macroscópicos de la enfermedad (R2) no superando el 30% (70, 77).

El desarrollo de recurrencias locales dentro del campo radiado con RIO prácticamente no fue descrito por ningún estudio por lo que ha sido posible evaluar este aspecto en profundidad, sin embargo Williams indica que la única recurrencia local descrita en su estudio se presentó dentro del campo radiado con 20Gy de RIO tras resección R2 (72). La incidencia de recurrencias distantes osciló entre el 20% al año (70) y el 46% a los 2-3 años (72, 77), indicando algún autor que el tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación reducía la aparición de las mismas (70).

La supervivencia global a los 5 años varió entre el 28% y el 39% (70, 77, 81), presentando un estudio una supervivencia ligeramente superior y próxima al 48% a los 5 años (72) aunque en este caso el tiempo de seguimiento fue menor y se presentan los datos a 2 años. Dresen encontró una relación directa y significativa entre la resección radical y la supervivencia tanto global como libre de enfermedad obteniendo mejores resultados de supervivencia a 5 años tras la resección R0, y además indica que los pacientes reirradiados o sometidos a ciclos completos de radiación presentan mejor pronóstico (70). Es necesario mencionar que durante la realización de este estudio el protocolo de tratamiento sufrió modificaciones administrando inicialmente radiación convencional preoperatoria (50Gy) a la que posteriormente se le asoció la reirradiación (30Gy) y diferentes combinaciones de quimioterapia (5-FU+leucovorin y capecitabina+oxaliplatino). Además, en relación a la dosis de RIO, aunque ésta fue homogénea según el estado de los márgenes de resección (10-17Gy) existieron variaciones con respecto al dispositivo, utilizando la sala de rayos, el dispositivo Movetron o el Elektra los cuales utilizan diferentes energías de radiación (rayos X y electrones). Todas estas variaciones, por las razones expuestas con anterioridad, probablemente influyeron en los resultados por lo que reducirían la validez de los mismos (70).

Por otra parte, en el estudio comparativo de Wiig se evalúan pacientes con tumores primarios o recurrentes que son sometidos exclusivamente a cirugía o a la combinación de radioterapia, cirugía y RIO obteniendo resultados de supervivencia similares en ambos grupos a pesar de que en el grupo de comparación existía un 25% menos de pacientes con tumores recurrentes (81). Se podría sugerir por tanto y en base a estos resultados que la RIO ejerce un efecto beneficioso en el pronóstico de estos pacientes, sin embargo otros autores consideran que la RIO no presenta ningún efecto significativo sobre la supervivencia a pesar de obtener una supervivencia marcadamente superior con la administración de la RIO tras la resección R0 (>50%) comparado con la administración de ésta en presencia de residuos micro o macroscópicos de la enfermedad (R1-2: <30%) (72, 77), aunque es necesario indicar que ambos estudios presentaron un tamaño muestral inferior a 70 pacientes.

La utilización de la RIO como parte del tratamiento combinado con cirugía y quimiorradiación (neoadyuvante o adyuvante), limita seriamente la posibilidad de atribuir los resultados obtenidos exclusivamente al efecto de la RIO. Parece mostrar que su utilización mejora el control local de la enfermedad pero no está bien definido su beneficio en la supervivencia.

7.4. Discusión de la seguridad

Actualmente la radioterapia se considera una parte esencial del tratamiento contra el cáncer, precisando más del 88% de los pacientes que desarrollan cáncer de recto su utilización (1). La aparición de la toxicidad radioinducida va a depender de factores relacionados con la irradiación (dosis total, dosis fracción, energía utilizada) y del órgano crítico (radiosensibilidad y volumen del órgano irradiado), siendo frecuente la radiación de estructuras sanas adyacentes que van a repercutir en la calidad de vida del paciente. Por ello en los últimos años

se han desarrollado técnicas que tratan de limitar el volumen que se irradia para tratar de reducir la aparición de efectos adversos. Al realizar un tratamiento radioterápico en la región abdominal y pélvica podrían desarrollarse efectos adversos en el hígado, tracto gastrointestinal, urinario o reproductor (94), sin embargo, los avances producidos en los tratamientos quimiorradioterápicos han modificado el patrón de toxicidad radioinducida, ya que la quimioterapia aumenta el efecto de la radioterapia por lo que la toxicidad podría aparecer a dosis menores de lo esperado.

Para valorar los efectos tóxicos tanto agudos como tardíos se han empleado diferentes escalas de valoración, lo cual podría representar una limitación de este trabajo. Los criterios habitualmente utilizados fueron los CTC del National Cancer Institute utilizados por cuatro estudios (71, 73, 76, 78), aunque también se utilizó la escala RTOG/EORTC (74) o la clasificación Kirwan-Parks en combinación con la escala Wexner (75), si bien en este caso se evaluó principalmente la influencia de la radioterapia intraoperatoria sobre la funcionalidad anorrectal, mientras que el resto de los estudios aunque aportan datos sobre las complicaciones pre- o postoperatorias o la morbilidad no especificaron la escala de gradación utilizada (70, 72, 77, 82). La escala RTOG/EORTC a diferencia de los CTC evalúa la toxicidad por órganos y no por efectos adversos y además diferencia entre la toxicidad aguda (producida hasta 6 meses de finalizar el tratamiento) y toxicidad tardía (producida después de 6 meses de administrar la radiación). Se observó que el estudio que utilizó la escala RTOG/EORTC presentó una incidencia de complicaciones gastrointestinales y dermatológicas marcadamente superior y próxima al 20% y 22% respectivamente (74), frente al 9% y 4% indicado por otros autores mediante la utilización de los criterios CTC (73, 84). Sin embargo hay que mencionar que en el primer caso los resultados gastrointestinales se muestran de forma global mientras que en el segundo se especifican los síntomas (náuseas y vómitos y diarrea). En cuanto a los criterios CTC, tan sólo dos de los estudios incluidos indicaron la versión utilizada, siendo la 2.0 de 1999 (76) y la 3.0 de 2003 (71), existiendo marcadas diferencias con respecto a la versión más actual (4.0 de 2009). Mientras que la versión 2.0 incluye 24 categorías, la 4.0 contiene 28 destacando la específica para evaluar la toxicidad gastrointestinal que valora más de 110 síntomas mientras que versiones anteriores no superan los 50 (66).

La variabilidad encontrada en cuanto a los criterios de valoración de la toxicidad utilizados así como la diferente exhaustividad mostrada por las escalas podría representar una limitación, sobreestimando algunos resultados.

7.4.1 Tumores primarios

Ninguno de los estudios incluidos hace mención específica a los efectos adversos directamente atribuibles a la RIO. Sin embargo, al evaluar los estudios comparativos de Kienle y Sadahiro se observa que los pacientes sometidos a las mayores dosis de radiación presentan de forma global mayor incidencia de complicaciones (78). Con la introducción de la radiación se observa una marcada disminución de la función intestinal (capacidad de continencia sólida y líquida) o de la función de la vejiga que conlleva a duplicar la necesidad de llevar pañales

principalmente entre los pacientes tratados con las mayores dosis de radiación (RIO+EBRT) (75). Aunque la adición de la RIO al tratamiento quirúrgico muestra globalmente mayor incidencia de complicaciones (quirúrgicas, infecciosas, hemorrágicas, dehiscencia de la anastomosis) ésta no aumenta la gravedad de las mismas siendo mayoritariamente de grado leve a moderado (78). Es necesario mencionar la falta de homogeneidad de los grupos de estudio de ambas investigaciones en relación al tratamiento utilizado, al estadio tumoral o al tamaño muestral. Si bien en uno de ellos se evalúan estadios tumorales más avanzados (T3-4) y se utilizan dosis de RIO superiores (15-25Gy) combinadas con quimioterapia (78), en el segundo caso aunque la dosis de RIO es inferior (10-15Gy) se utiliza EBRT posterior (41Gy) en ausencia de quimioterapia, recibiendo con mayor frecuencia RIO+EBRT los estadios más avanzados (T3N+), siendo previsible obtener peores resultados en este grupo de pacientes comparado con el grupo de pacientes sometidos únicamente a cirugía donde el porcentaje de pacientes con estadios II y III es un 19% y un 28% superior (75).

No se relató ningún fallecimiento durante el primer mes de finalizado el tratamiento (71, 78, 80) a excepción del estudio de Williams que mostró 7 defunciones (2,5%) (72). Aunque no se especifican las causas de la mortalidad estas diferencias podrían deberse a que en este estudio se evaluaron pacientes con tumores primarios y recurrentes mostrándose los resultados de manera global, siendo previsible obtener peores resultados entre los pacientes con tumores recurrentes. Durante la estancia hospitalaria se relatan 5 fallecimientos aunque tampoco especifican sus causas por lo que no es posible determinar si se debieron a complicaciones relacionadas con la RIO o a la evolución de la enfermedad. Por otra parte en el trabajo de Wiig realizado sobre pacientes con tumores primarios y recurrentes se relata un fallecimiento sobre un paciente no sometido a RIO al mes de finalizada la intervención (81, 83), indicando además una estancia hospitalaria ligeramente inferior entre los pacientes tratados con RIO lo cual podría sugerir un ligero efecto beneficioso de la RIO. La mortalidad a largo plazo fue documentada por tres estudios (74, 78, 79). No superó el 5% y en ningún caso fue atribuido directamente al efecto de la RIO.

De forma global la incidencia de complicaciones agudas fue del 30%-40% siendo en la mayoría de los casos complicaciones de grado moderado (71, 73, 84) destacando el estudio de Roeder y Krempien que relatan una incidencia de complicaciones de grado severo-moderado del 16% (73, 84). Las complicaciones agudas más frecuentes fueron la infección del acceso quirúrgico que osciló entre el 3% en el estudio de Mathis (71) y el 29% en el estudio de Mannaerts (79) y los efectos gastrointestinales y dermatológicos que de forma global superaron el 20%.

La toxicidad intestinal es uno de los efectos más relevantes de la radiación abdominal y pélvica administrada tanto de forma preoperatoria como postoperatoria. Durante la quimiorradiación es frecuente la presencia de diarrea y aumentos de la frecuencia intestinal, proctocolitis y disuria, aunque estos síntomas son transitorios y normalmente desaparecen al cabo de 4-6 semanas de finalizar el tratamiento (22, 93). Esto podría justificar parte de los resultados

obtenidos en el estudio de Kienle en el que se confirma la existencia de una relación dosis dependiente entre la función anorrectal y la dosis de radiación administrada ya que los pacientes tratados con las mayores dosis de radiación (RIO+EBRT) presentaron mayor grado de incapacidad intestinal sólida y líquida comparado con los que recibieron únicamente cirugía o sólo RIO (75). Entre los estudios incluidos la presencia de síntomas gastrointestinales generales como diarrea, náuseas y vómitos no superó el 5% (73, 84) destacando el estudio de Mannaerts que obtuvo menor incidencia de diarrea aunque con una severidad superior (3%) (79) y el estudio de Díaz-González que presentó el mayor porcentaje de complicaciones gastrointestinales próximo al 20%, aunque en este caso, como se comentó anteriormente, los resultados se presentan de forma global y se utiliza una escala de valoración diferente (74). Además hay que tener en cuenta que la quimioterapia por sí misma presenta una importante toxicidad a nivel gastrointestinal y su uso simultáneo puede potenciar los efectos gastrointestinales agudos de la radiación (22). Este hecho podría justificar la elevada incidencia de efectos gastrointestinales relatada en dicho estudio ya que la quimioterapia se administró antes y después de la cirugía, relatando las mayores complicaciones entre los pacientes tratados con Tegafur. Resultados similares se obtienen en el trabajo de Sadahiro que indica que los pacientes tratados con quimiorradiación presentaron una incidencia de náuseas de grado 1-2 significativamente superior que los que sólo recibieron radiación preoperatoria (74, 78).

La presencia de lesiones agudas en los uréteres, obstrucción intestinal, fístulas o dehiscencias de la anastomosis se presentaron de forma aguda con menor frecuencia no superando en ningún caso el 3% (71, 73, 79). Esto puede deberse a que la irradiación del uréter puede producir fibrosis o estenosis uretral, pero ésta es poco frecuente, dependiendo su aparición de la longitud del uréter radiado y de la manipulación quirúrgica (94). Sin embargo, los expertos europeos consideran que la influencia de la radioterapia sobre la función urinaria no está claramente definida ya que consideran que el daño quirúrgico producido sobre los nervios autónomos pélvicos es el principal responsable de la disfunción urinaria (22). En este contexto cabe destacar el estudio de Miller (76) en el cual se evalúa la influencia de la administración de la RIO sobre el riesgo de desarrollar obstrucción uretral. En dicho estudio se revela la existencia de una relación dosis dependiente de manera que la utilización de dosis superiores a 20Gy duplican la incidencia de aparición de obstrucciones uretrales severas (grado IV) en comparación con las desarrolladas con dosis $\leq 12,5$ Gy, observándose además la existencia de una relación inversa entre la dosis administrada y el tiempo de aparición de las mismas (5 años con dosis $\leq 12,5$ Gy versus 1,5 años con dosis > 20 Gy). La existencia de una relación directa entre la dosis de RIO administrada y la frecuencia de complicaciones pélvicas (estenosis/obstrucción uretral, neuropatía periférica) también fue confirmada por otros autores indicando que dosis menores a 12,5Gy se asocian a un menor número de complicaciones (71, 75, 76).

A largo plazo las complicaciones más destacadas fueron la neuropatía periférica, y las obstrucciones uretrales o intestinales superando el 10% dos estudios (71,

79). La toxicidad tardía a nivel del intestino delgado suele aparecer entre el primer y quinto año tras la intervención en forma de obstrucción, sangrado masivo, alteración del tránsito intestinal, ulceración, fístulas o síntomas de malabsorción, mientras que los efectos sobre el intestino grueso aparecen a partir del segundo año en forma de proctitis crónica, fístula rectal, estenosis rectal, diarrea con tenesmo y sangrado, ulceraciones, telangiectasias o disfunción del esfínter anal (94). El desarrollo de infecciones en el acceso quirúrgico o la presencia de disfunción de la vejiga se aproximó al 10% (71, 74, 78, 79), mientras que el absceso pélvico, úlceras, hemorragias, proctitis, trombosis en los miembros inferiores o sepsis presentaron una incidencia ligeramente inferior que no superó en ningún caso el 5%.

En el estudio de Kienle al evaluar de forma aislada la funcionalidad anorrectal de los pacientes que reciben únicamente RIO frente a los pacientes en los que sólo se realiza cirugía se sugiere que el tratamiento con RIO no añade complicaciones funcionales a largo plazo, sin embargo se observan diferencias más notables al utilizar mayores dosis de radiación (RIO+EBRT), lo cual les lleva a considerar que la función anorrectal es dosis dependiente ya que los pacientes tratados con las mayores dosis de radiación presentaron los mayores grados de incontinencia intestinal fecal y urinaria. Por otra parte es necesario comentar el reducido tamaño muestral y la falta de homogeneidad de los grupos con respecto al estadio tumoral lo cual podría reducir la validez de sus resultados (75), aunque estos resultados son coincidentes con otros autores que confirman la existencia de una relación directa entre la dosis de RIO administrada y la frecuencia de complicaciones pélvicas (estenosis/obstrucción uretral, neuropatía periférica) indicando que dosis menores a 12,5Gy se asocian a un menor número de complicaciones (71, 75, 76).

En el estudio comparativo de Sadahiro se observa una ligera reducción de la mortalidad y de la incidencia de obstrucción intestinal y disfunción de la vejiga entre los pacientes sometidos a RIO en comparación con los pacientes tratados únicamente con cirugía, lo cual podría respaldar que la toxicidad del tratamiento no se ve incrementada por su utilización, siendo además coincidente con los resultados mostrados por Roeder y Krempien que incidan una ligera reducción de la toxicidad global con el tratamiento combinado con RIO+EBRT aproximadamente de un 6% a 5 años aunque ésta aumenta un 4% con respecto al período anterior (a 10 años) (73, 84). Por el contrario también se observó que la combinación de RIO y EBRT a largo plazo duplicaba la incidencia de infecciones y de hemorragias así como producía un aumento del número de dehiscencias de la anastomosis (78), se asociaba con aumentos del 20% en relación a la toxicidad uretral (76) y en algunos casos, en los que se utilizaban elevadas dosis de radiación (50Gy EBRT+ 7-20Gy RIO+EBRT) se duplicaba la incidencia de infecciones, abscesos, neuropatía periférica o daño intestinal o uretral entre otros (71), lo cual justificaría la relación dosis dependiente comentada anteriormente.

Finalmente comentar que el efecto de la RIO sobre la calidad de vida de los pacientes únicamente fue evaluado por un estudio por lo que los resultados

obtenidos no han podido ser evaluados en mayor profundidad (80). Además es necesario mencionar que todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento combinado con EBRT, cirugía y RIO por lo que los resultados obtenidos no pueden ser atribuidos directamente al efecto de la RIO. A largo plazo se observó un empeoramiento significativo del estado funcional y social de los pacientes así como de la función urogenital y sexual. De forma global se observaron aumentos significativos del 30%-40% en relación a la fatiga, a la presencia de dolor perineal al sentarse, a la dificultad para caminar o la necesidad de ayuda para la realización de las actividades básicas diarias. Por otra parte la actividad sexual de los pacientes disminuyó en más de un 35% y tan sólo el 30% de los pacientes retomaron su anterior empleo.

En cuanto a la actividad sexual, los expertos europeos consideran que el deterioro de la función eréctil, de la eyaculación o de la satisfacción sexual en la mujer podría ser debido al efecto crónico de la radiación sobre la vesícula seminal, los vasos sanguíneos y la vagina, aunque consideran que también podría estar implicado el daño quirúrgico producido sobre los nervios autonómicos pélvicos. Indican que la técnica quirúrgica de escisión local se asocia con una menor disfunción anorrectal, eréctil y coito doloroso comparado con la cirugía radical (22).

Según este estudio, tras completar el tratamiento combinado de cirugía y altas dosis de radiación (RIO+EBRT), los pacientes experimentan un importante deterioro en su calidad de vida con un seguimiento medio de 14 meses (80).

7.4.2 Tumores recurrentes

Los pacientes con recurrencias tumorales representan un grupo muy difícil de valorar entre los cuales sería razonable pensar obtener una morbilidad superior que los pacientes con enfermedad primaria. Por una parte el tratamiento utilizado en el caso de tumores recurrentes suele ser más agresivo que en el caso de la enfermedad primaria especialmente si ésta se ha diseminado, y por otra parte la utilización de ciclos completos de radiación en la enfermedad primaria van a ejercer una gran influencia sobre la frecuencia de aparición de complicaciones ya que éstas dependen en gran medida de la dosis total de radiación recibida (36, 94) (Handsoler 2003, Treiber 2005). En el estudio de Treiber (2005) se indica que los pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante consistente en quimiorradiación presentaron menor número de complicaciones, observándose la mayor incidencia de complicaciones entre los pacientes reirradiados (77).

Tan sólo dos de los estudios incluidos en este trabajo aportan datos sobre la seguridad del tratamiento en pacientes con tumores recurrentes, sin embargo ninguno de ellos describe el tratamiento utilizado previamente (69, 76).

Las complicaciones agudas más habituales fueron la retención urinaria, la infección en el acceso quirúrgico y el absceso que varió entre el 10%-20%, relatándose una mortalidad del 5% durante el primer mes tras la intervención

aunque ningún fallecimiento se relacionó directamente con la utilización de la RIO. También se presentaron casos de sepsis, oclusión intestinal, incontinencia urinaria o hemorragias aunque en menor medida no superando en ningún caso el 4%. A largo plazo la complicación más habitual fue la neuropatía en las extremidades inferiores que superó el 20% seguida por la estenosis uretral en torno al 4%-5%, presentándose una mortalidad del 8%-27% que fue atribuida a la progresión de la enfermedad.

Los resultados de estos estudios parecen indicar que la utilización de la RIO en el cuidado de los pacientes con tumores recurrentes no incrementa de forma significativa la toxicidad del tratamiento inicial del tumor primario. Si bien es cierto que la incidencia de neuropatía, retención urinaria e infecciones es mayor en los pacientes con recurrencias éstas podrían deberse en parte al efecto de la cirugía ya que estos pacientes son sometidos a dos intervenciones y por tanto la posibilidad de dañar los nervios periféricos es superior.

En cuanto a los resultados de calidad de vida, el estudio de Treiber (77) indica que todos los pacientes experimentaron un importante alivio del dolor a los 10 días tras la intervención, lo cual sugeriría un destacable efecto positivo de la RIO que habría que tener en consideración ya que las recurrencias locales producen considerable dolor (81, 83). Sin embargo, el único estudio incluido en este trabajo que valora la influencia del tratamiento sobre la calidad de vida de los pacientes, al comparar de forma aislada la morbilidad de los pacientes con tumores primarios y recurrentes indica que los pacientes con recurrencias presentan mayor deterioro del estado funcional, social, urogenital y sexual tanto a corto como a largo plazo (80).

7.5. Discusión de la calidad de los estudios

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos en esta revisión, se elaboró una escala de calidad específica consistente en 7 ítems. La puntuación media obtenida por los estudios indica una baja calidad de los mismos, encontrando cuatro estudios que no superan los 2 puntos, aunque algunos estudios presentaron una calidad muy superior con puntuaciones iguales o superiores a los 6 puntos. La concordancia en la valoración indica que los estudios han sido relativamente sencillos de valorar así como la facilidad de aplicación de la escala.

8. CONCLUSIONES

8.1. Conclusiones cáncer de mama

- La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la utilización de la RIO es de baja calidad correspondiéndose la mayoría con series de casos. En junio de 2010, durante la edición de este informe ha salido publicado un ensayo clínico aleatorizado de elevada calidad (TARGIT-A).
- La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama indica que este tratamiento puede ser equiparable a la radioterapia postoperatoria externa en cánceres de mama en estadios iniciales.
- En el tratamiento de las etapas iniciales del cáncer de mama primario (T1-2 N0), la asociación de la RIO al tratamiento convencional con cirugía y EBRT se asocia con una baja incidencia de recurrencias locales por lo que se considera una técnica eficaz, mostrando un control local de la enfermedad superior al 98% a los 4 años. La supervivencia global es ligeramente superior al tratamiento estándar con EBRT.
- No hay evidencia del papel que puede jugar la RIO en tumores de mama avanzados o recurrentes, ni tampoco de las complicaciones a largo plazo que podría presentar sobre pacientes previamente radiadas.
- No se encontró una asociación clara entre el intervalo de tiempo transcurrido desde la administración de la RIO y EBRT y el fracaso local, sin embargo parece indicarse mayor número de complicaciones crónicas de grado moderado (III) (fibrosis, telangiectasia, edema, retracción de la piel, hiperpigmentación y dolor) con intervalos de tiempo inferiores a 30 días.
- La utilización de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama primario inicial como única modalidad de tratamiento tras cirugía conservadora utilizando dosis de 21Gy sin la administración posterior de EBRT sobre pacientes de bajo riesgo de desarrollar recurrencias locales (tumores <2,5cm), parece mostrar resultados sobre control local ligeramente superiores al boost postoperatorio convencional, sin embargo la evidencia disponible es escasa (sólo 2 estudios) no pudiendo establecer conclusiones definitivas al respecto. Su utilización como única radiación podría considerarse como una alternativa en aquellas pacientes sobre las que resulta crítico administrar EBRT tras cirugía conservadora (enfermedad Hodking, cardiopatía severa, mamoplastia de aumento, cicatrización hipertrófica procedente de quemaduras o vitiligo) aunque es necesaria la realización de más estudios para poder confirmar estos resultados.
- La evidencia disponible no permite determinar si la RIO puede ser aplicada en combinación o en sustitución de la EBRT.

- En cuanto a la seguridad, la mayoría de las complicaciones agudas fueron de carácter leve-moderado, siendo la incidencia de complicaciones crónicas severas muy escasa (<2%) por lo que se considera una técnica segura. Las complicaciones más habituales fueron de tipo cutáneo destacando la fibrosis, la liponecrosis, el edema, el eritema o los problemas de cicatrización como los más frecuentes.
- El desarrollo de fibrosis fue progresivo durante los primeros meses tras la cirugía, alcanzado su máximo a los 24 meses, observándose mayor incidencia y severidad de las mismas con las mayores dosis de RIO ($\geq 22\text{-}24\text{Gy}$). Además la RIO presenta mayor número de distorsiones estructurales y edema que la radioterapia convencional (mamografía), siendo especialmente evidentes a los 12 meses con la aparición de necrosis y calcificaciones.
- No se ha observado un beneficio significativo en términos de supervivencia global con la asociación de la RIO al tratamiento estándar de los estadios iniciales del cáncer de mama de pacientes de bajo riesgo en comparación con el tratamiento convencional basado en cirugía conservadora y EBRT posterior

8.2. Conclusiones cáncer colorrectal

- Los estudios disponibles actualmente sobre RIO en cáncer colorrectal avanzado son de baja calidad metodológica. La complejidad de la intervención, su concomitancia con otras intervenciones y diversas limitaciones metodológicas impiden extraer conclusiones sólidas sobre la efectividad y seguridad de la RIO. La evidencia es mucho más escasa para tumores recurrentes.
- En pacientes con tumores colorrectales localmente avanzados con alto riesgo de fracaso local, la utilización de la RIO en el tratamiento multimodal parece mejorar el control local de la enfermedad por lo que se considera eficaz. Además permite reducir la dosis de EBRT en aproximadamente un 20% manteniendo buenos resultados a largo plazo, ya que reduce la incidencia de recurrencias locales dentro del área tratada en torno a un 15%.
- En términos de supervivencia no se han obtenido diferencias significativas con respecto a las indicadas en los registros internacionales por lo que no se considera que la RIO ejerza un claro beneficio sobre la supervivencia global.
- El estado de los márgenes de resección se considera uno de los factores pronósticos más relevantes e independientes de control local y supervivencia tanto de la enfermedad primaria como recurrente, considerando que la presencia de residuos micro o macroscópicos de la enfermedad reducen considerablemente los resultados oncológicos. Con márgenes de resección negativos el control local a 5 años oscila entorno al 70%-90%, que se reduce un 20% en caso de márgenes R1 y hasta en un 50% en caso R2.

- Se han observado ligeros beneficios en la evolución de los pacientes con enfermedad recurrente en términos de control local y de supervivencia tras la adición de la RIO al tratamiento combinado con cirugía y EBRT. Sin embargo la utilización de la RIO como parte del tratamiento combinado con cirugía y quimiorradiación (pre- o post-) limita seriamente la posibilidad de atribuir los resultados exclusivamente al efecto de la RIO, siendo preciso el desarrollo de un mayor número de estudios de calidad.
- En cuanto a la seguridad, se considera que la RIO produce una aceptable incidencia de complicaciones que no aumenta significativamente las complicaciones del tratamiento convencional, por lo que en general se considera una técnica segura. A corto plazo las complicaciones más frecuentes son de tipo gastrointestinal, infecciones en el acceso quirúrgico y pequeñas obstrucciones intestinales. Además se considera la funcionalidad anorrectal dosis dependiente relacionando los mayores grados de incapacidad intestinal con las mayores dosis de radiación. A largo plazo las complicaciones más relevantes y frecuentes son la neuropatía periférica y la estenosis de los uréteres presentando globalmente una morbilidad superior al 30%. La utilización de dosis de RIO $\leq 12,5\text{Gy}$ parecen asociarse con menor frecuencia de aparición de complicaciones pélvicas (neuropatía periférica y estenosis de los uréteres) por lo que se considera la existencia de una relación directa dosis dependiente.
- Hay limitaciones en cuanto a la calidad de vida de los pacientes en relación al estado funcional, social, urogenital y sexual que es ligeramente superior entre los pacientes con tumores recurrentes. Sin embargo estos resultados proceden de un sólo estudio por lo que son necesarios mayor número de investigaciones para poder confirmar estos resultados.
- Los datos existentes sobre tumores recurrentes impiden extraer conclusiones al respecto ya que los estudios son muy escasos.

9. RECOMENDACIONES

Cáncer de mama.

La radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama es una técnica prometedora. Sin embargo, antes de ser introducida en la práctica clínica, deberían de realizarse estudios rigurosos para conocer con detalle el papel terapéutico que ocupa en el tratamiento del cáncer de mama. La evidencia indica claramente que su principal utilidad potencial es en el tratamiento de tumores de mama en estadios tempranos, en fases T1 y T2. En principio, no tendría mucho sentido aplicarla en fases más avanzadas, ya que la radiación no eliminará aquellas células que se hayan diseminado más allá del campo irradiado. Las dosis a administrar han sido relativamente similares en varios estudios, sin embargo, no queda claro si administrar posteriormente radioterapia externa supone o no un beneficio clínico para estas pacientes. Los efectos secundarios de la RIO son aceptables, y estéticamente no parece presentar más efectos secundarios que la radioterapia fraccionada. Se trata de un tratamiento que se realiza en una sola sesión y en el mismo acto quirúrgico lo que evita múltiples desplazamientos de la paciente e incluso un ahorro del coste del mismo. Su utilización debería ser considerada en las reconstrucciones inmediatas tras mastectomía o técnicas de cirugía oncoplástica cuyo uso esta actualmente en aumento. Otro aspecto que debe ser evaluado es su efectividad en distintos subgrupos de mujeres con cáncer de mama inicial. Sólo hay un estudio que ha utilizado RIO en mujeres menores de 50 años, y el resto incluyen mujeres de un amplio rango de edad. En definitiva, la RIO podría ser utilizada en pacientes con cáncer de mama inicial pero en centros altamente especializados y que cuenten con la preparación necesaria (también contando la atención multidisciplinaria y aspectos organizativos y de coordinación), habiendo que esperar a estudios más rigurosos para conocer la verdadera efectividad de la RIO y el papel que ocupa en el esquema terapéutico del cáncer de mama.

Cáncer colorrectal.

El papel de la RIO en el cáncer colorrectal aún no está claro. A pesar de que los resultados parecen indicar mayor control local de la enfermedad, no muestran una ventaja clara en cuanto a supervivencia global. Es muy necesario contar con estudios bien diseñados que permitan esclarecer el papel de la RIO en cáncer colorrectal. En este cáncer los tratamientos neoadyuvantes han mostrado reducir el tamaño del tumor, facilitando su extirpación quirúrgica. En la extirpación quirúrgica el factor clave es la afectación de los márgenes de resección, si son R0 el paciente tiene mucho mejor pronóstico que si son R1 y desde luego R2. Tampoco están definidas las dosis de RIO que deben administrarse en cada una de estas situaciones, siendo necesarios estudios dirigidos a perfilarlas. Por otra parte, a pesar de que a corto plazo la RIO no parece tener efectos adversos superiores a los tratamientos convencionales sí que a largo plazo podría tener cierta cantidad de efectos adversos que afectan a la calidad de vida del paciente. Son por tanto también necesarios estudios encaminados a evaluar la seguridad de la RIO a medio y largo plazo. Las mismas recomendaciones son aplicables a cáncer colorrectal recurrente.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Boyle P, Levin B, Eds. World Cancer Report 2008 [Monografía en internet]. Geneva: International Agency for Research on Cancer; 2008 [15 jun 2009]; Disponible en: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
2. Lippman M. Cáncer de mama. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, Eds. Harrison Principios de Medicina Interna [Monografía en Internet]. 17^a ed. Columbus (OH): McGraw Hill Medical; 2009 [citado 15 jun 2009]. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?alD=3716764&searchStr=c%C3%A1ncer+colorrectal>
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Program of Cancer Registries (NPCR) [Sede web]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2009 [citado 15 jun 2009]. United States Cancer Statistics (USCS): 1999-2005 Cancer Incidence and Mortality Data; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://apps.ncccd.cdc.gov/uscs/>
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009 [Monografía en internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2009 [15 jun 2009]. Disponible en: <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>
5. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
6. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol. 2007;18:581-92.
7. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Mortalidad por cáncer en España. [Internet] Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2006 [22 sep 2009]; Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cancer_mortalidad.jsp
8. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) [Sede web]. Bethesda: National Cancer Institute; 2009 [actualizado 29 may 2009; citado 09 jul 2009]. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006: Table 4.1. Cancer of the Female Breast (Invasive); [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=4&page=sect_04_table.01.html
9. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009;45:931-91.

10. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). What is Cancer Staging? Chicago (IL): AJCC; 2008 [15 jun 2009]; Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/contact/stafflist.html>

11. Viana Zulaica C. Cáncer de mama [Internet]. Casitérides: Fisterrae; 2009 [actualizado 27 ene 2009; citado 07 jul 2009]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/fisterrae/. 2009>

12. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast Staging Schema. Chicago (IL): AJCC; 2008 [15 jun 2009]. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html#StagingMom>

13. National Cancer Institute. Cáncer de seno (mama): Tratamiento (PDQ®) [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute [citado 07 jul 2009]. Disponible en: <http://www.gcancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/healthprofessional>

14. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early stage breast cancer. Stepney, SA: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S); 2002.

15. National Breast Cancer Centre. The use of intraoperative radiotherapy for the treatment of patients with early breast cancer. Camperdown: National Breast Cancer Centre; 2007 [citado 11 jun 2010]. Disponible en: www.nbccc.org.au/.../iort-the-use-of-intraoperative-radiotherapy-for-the-treatment-of-patients-with-early-breast-cancer

16. Pestalozzi B, Luporsi-Gely E, Jost L, Bergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. Ann Oncol. 2005;16(Supplement 1):i7.

17. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2004;85(3):271-80.

18. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol. 2007;25(22):3259-65.

19. Kataja V, Colleoni M, Bergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). Ann Oncol. 2005;16(Supplement 1):i10.

20. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(8):971-7.
21. Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Orecchia R, Borgen P, et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: Technical notes. *Breast J.* 2003;9(2):106-12.
22. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borrás JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiat Oncol.* 2009;92(2):148-63.
23. Tumor Maligno de colon y Recto. Número de defunciones por edad y sexo [Internet]. En: Series 1981 - 2005: Mortalidad por causa de muerte, España y comunidades autónomas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; [15 jun 2009]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/seriesTablas.htm>
24. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) [Sede web]. Bethesda: National Cancer Institute; 2009 [actualizado 29 may 2009; citado 09 jul 2009]. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006: Table 6.1 Cancer of the Colon and Rectum (Invasive); [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=6&page=sect_06_table.01.html
25. Mayer R. Cáncer del aparato digestivo. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, Eds. Harrison Principios de Medicina Interna [Monografía en Internet]. 17^a ed. Columbus (OH): McGraw Hill Medical; 2009 [citado 15 jun 2009]. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?alD=3716764&searchStr=c%C3%A1ncer+colorrectal>
26. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Colon and Rectum Staging Schema. Chicago (IL): AJCC; 2008 [15 jun 2009]. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html#StagingMom>
27. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours [Internet]. New York: Wiley-Liss; 2009. Disponible en: http://www.uicc.org/index.php?option=com_content&task=view&id=14275&Itemid=197
28. National Cancer Institute. Cáncer del colon: Tratamiento (PDQ®) [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2009 [citado 07 jul 2009]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/colon/healthprofessional>

29. American Cancer Society. Colorrectal cancer [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2009 [citado 7 jul 2009]. Disponible en: <http://documents.cancer.org/107.00/107.00.pdf>

30. Sausville E, Longo D. Principios del tratamiento del cáncer. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, Eds. Harrison Principios de Medicina Interna [Monografía en Internet]. 17^a ed. Columbus (OH): McGraw Hill Medical; 2009 [citado 08 jul 2009]. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aID=3718173&searchStr=radioncolog%3%ada+y%2fo+radioterapia>

31. National Cancer Institute. Radioterapia para cáncer: preguntas y respuestas. Hoja informativa. 2008;13(7.1s).

32. Sausville E, Longo D. Principios de radioterapia. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Eds: Harrison Principios de Medicina Interna [Monografía en internet]. 17^a ed. Columbus (OH). McGraw Hill Medical; 2009 [citado 1 jul 2009]. Disponible en <http://www.harrisonmedicina.com/poup.aspx?aID=3718173>

33. Orecchia R, Ciocca M, Tosi G, Franzetti S, Luini A, Gatti G, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy (ELIOT) to the breast: a need for a quality assurance programme. Breast. 2005;14(6):541-6.

34. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy - First part: Rationale and techniques. Crit Rev Oncol Hematol. 2006;59(2):106-15.

35. Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. Breast. 2003;12(6):483-90.

36. Treiber M, Oertel S, Weitz J, Krempien R, Bischof M, Wannenmacher M, et al. Intraoperative radiotherapy for rectal carcinoma. Recent Results Cancer Res. 2005;165:238-44.

37. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. intraoperative radiation therapy part 2. Clinical results. Crit Rev Oncol Hematol. 2006;59(2):116-27.

38. Orecchia R, Jereczek-Fossa BA, Ciocca M, Vavassori A, Cambria R, Cattani F, et al. Intraoperative radiotherapy for locally advanced prostate cancer: treatment technique and ultrasound-based analysis of dose distribution. Anticancer Res. 2007;27(5B):3471-6.

39. Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy

after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). *Am J Surg.* 2007;194(4):507-10.

40. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Sceda A, Schoeber C, Schaefer J, Steil V, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer.* 2007;7:178.

41. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Radioterapia intraoperatoria. Madrid: AETS, Instituto de Salud Carlos III; 1999. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N°. 22.

42. Almazán Ortega R, Ruano Raviña A. Radioterapia intraoperatoria en el cáncer de páncreas. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2007. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consulta Técnica. Informe N°. CT2007/01.

43. Ruano Raviña A, Almazán Ortega R, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer. A systematic review. *Radiother Oncol.* 2008;87(3):318-25.

44. Sauer G, Strnad V, Kurzeder C, Kreienberg R, Sauer R. Partial breast irradiation after breast-conserving surgery. *Strahlenther Onkol.* 2005;181(1):1-8.

45. Skandarajah AR, Lynch AC, Mackay JR, Ngan S, Heriot AG. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(3):735-44.

46. Petit JY, Veronesi U, Rey P, Rotmensz N, Botteri E, Rietjens M, et al. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(1):97-101.

47. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISIORT pooled analysis. *Strahlenther Onkol.* 2007;183 Spec No 2:32-4.

48. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1335-8.

49. Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Arch Surg.* 2005;140(10):936-9.

50. Kraus-Tiefenbacher U, Sceda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system. *Tumori.* 2005;91(4):339-45.

51. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg.* 2005;242(1):101-6.
52. Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR, Corica T, Hastrich DJ, Oliver DJ, et al. Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ J Surg.* 2004;74(12):1043-8.
53. Ivaldi GB, Leonardi MC, Orecchia R, Zerini D, Morra A, Galimberti V, et al. Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(2):485-93.
54. Wenz F, Welzel G, Keller A, Blank E, Vorodi F, Herskind C, et al. Early initiation of external beam radiotherapy (EBRT) may increase the risk of long-term toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost for breast cancer. *Breast.* 2008;17(6):617-22.
55. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, et al. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(2):377-81.
56. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(10):589-95.
57. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2010, 5 jun.
58. Schiller-Frühwirth I, Wild C, Geiger-Gritsch S. und Mittermayr T. Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs. Systematischer Review. Viewn: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2009. Decision Support Document 23.
59. Gómez-Izurriaga A, Moreno Jiménez M, Martínez-Monge R. Tratamiento radioterápico del cáncer de mama: estándares y nuevas tendencias. Irradiación parcial acelerada de la mama. *Rev Med Univ Navarra.* 2008;52(1):25-36.
60. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Deutschmann H, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: Results and considerations. *Int J Cancer.* 2006;118(11):2882-7.

61. Asociación Española Contra el Cáncer. El cáncer de mama. [Internet]. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer; 2008 [citado 02 oct 2009]. Disponible en: <http://www.muchoxvivir.org/index.jsp?seccion=34>
62. Merrick HW, 3rd, Hager E, Dobelbower RR, Jr. Intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(4):1065-78.
63. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C, Crellin A, Dodwell D, Jones A, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1343-8.
64. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the european organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6.
65. Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, Douek M, Metaxas M, Stacey C, et al. Breast-conserving surgery with intra-operative radiotherapy: the right approach for the 21st century? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(3):220-8.
66. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2009 [15 oct 2009] Disponible en: http://ctep.info.nih.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae4.pdf
67. Sapmer PM, Pérez-Escutia MA, Cabezas MA. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología*. 2005;28(2):71-7.
68. Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;93(1):55-9.
69. Della Sala SW, Pellegrini M, Bernardi D, Franzoso F, Valentini M, Di Michele S, et al. Mammographic and ultrasonographic comparison between intraoperative radiotherapy (IORT) and conventional external radiotherapy (RT) in limited-stage breast cancer, conservatively treated. *Eur J Radiol*. 2006;59(2):222-30.
70. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Gooszen AW, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(7):1937-47.

71. Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, Haddock MG, Gunderson LL. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann Surg.* 2008;248(4):592-8.
72. Williams CP, Reynolds HL, Delaney CP, Champagne B, Obias V, Joh YG, et al. Clinical results of intraoperative radiation therapy for patients with locally recurrent and advanced tumors having colorectal involvement. *Am J Surg.* 2008;195(3):405-9.
73. Roeder F, Treiber M, Oertel S, Dinkel J, Timke C, Funk A, et al. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(5):1381-8.
74. Díaz-González JA, Calvo FA, Cortes J, García-Sabrido JL, Gómez-Espi M, Del Valle E, et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1122-8.
75. Kienle P, Abend F, Dueck M, Abel U, Treiber M, Riedl S. Influence of intraoperative and postoperative radiotherapy on functional outcome in patients undergoing standard and deep anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(5):557-67.
76. Miller RC, Haddock MG, Petersen IA, Gunderson LL, Furth AF. Intraoperative electron-beam radiotherapy and ureteral obstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(3):792-8.
77. Treiber M, Lehnert T, Oertel S, Krempien R, Bischof M, Buechler M, et al. Intraoperative radiotherapy--special focus: recurrent rectal carcinoma. *Front Radiat Ther Oncol.* 2004;38:52-6.
78. Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Fukasawa M, Saguchi T, Yasuda S, et al. Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(7):750-8.
79. Mannaerts GH, Martijn H, Crommelin MA, Dries W, Repelaer van Driel OJ, Rutten HJ. Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):425-33.
80. Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T. Effects on functional outcome after IORT-containing multimodality treatment for locally

advanced primary and locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(4):1082-8.

81. Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP, Olsen DR, Giercksky KE. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother Oncol.* 2002;62(2):207-13.

82. Kusters M, Holman FA, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Gooszen AW, et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol.* 2009;92(2):221-5.

83. Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM, Olsen DR, Giercksky KE. Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer. a need for randomised studies. *Eur J Cancer.* 2000;36(7):868-74.

84. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Roebel M, Weitz J, Hensley FW, et al. Long-term results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(4):1143-51.

85. Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y, Tanaka Y, Nakamura T, Saguchi T, et al. Predictors of tumor downsizing and regression with preoperative radiotherapy alone and with concomitant tegafur/uracil (UFT) for resectable advanced rectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2007;54(76):1107-12.

86. Calvo FA, Gomez-Espi M, Diaz-Gonzalez JA, Alvarado A, Cantalapiedra R, Marcos P, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol.* 2002;62(2):201-6.

87. Mannaerts GH, Schijven MP, Hendrikx A, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T. Urologic and sexual morbidity following multimodality treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(3):265-72.

88. Meredith KL, Hoffe SE, Shibata D. The Multidisciplinary Management of Rectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2009;89(1):177-215.

89. Moesinger RC. Diagnosis and emerging therapies in the treatment of colorectal cancer. *Adv Stud Med.* 2006; 6(1):30-9.

90. Valentini V, Coco C, Rizzo G, Manno A, Crucitti A, Mattana C, et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with

preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery*. 2009;145(5):486-94.

91. American Cancer Society. American Cancer Society. Colorectal cancer [Monografía en internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2009 [citado 15 jun 2009]. Disponible en: <http://documents.cancer.org/107.00/107.00.pdf>

92. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(4):993-1013, ix.

93. National Cancer Institute. Cáncer de recto: Tratamiento (PDQ®) [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2009 [citado 07 jul 2009]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/colon/healthprofessional>

94. Samper PM, Pérez-Escutia MA, Cabezas MA. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología*. 2005;28(2):35-41.

11. ANEXOS

Anexo A. Clasificación TNM para el cáncer de mama según la American Joint Committee on Cancer

Tumor Primario (T)		Tx: el tumor primario no puede ser evaluado	
		T0: no hay evidencia de tumor primario	
		Tis: carcinoma in situ	Tis (DCIS): carcinoma ductal in situ
			Tis (LCIS): carcinoma lobular in situ
			Tis (Paget's): enfermedad de Paget del pezón sin tumor
		T1: Tumor ≤2 cm	T1mic: microinvasión ≤0,1 cm
			T1a: tumor >0,1 cm, pero ≤0,5 cm
			T1b: tumor >0,5 cm, pero ≤1 cm
			T1c: tumor >1 cm, pero ≤2 cm
		T2: tumor >2 cm, pero ≤5 cm	
		T3: tumor >5 cm	
Ganglios linfáticos regionales (N)		Clínica	Nx: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej eliminados previamente)
			N0: no hay evidencia metástasis regional ganglionar
			N1: metástasis en ganglios axilares ipsilaterales
			N2: metástasis en ganglios axilares o clínicamente manifiesta en ganglios mamaros internos y ausencia de metástasis en ganglios axilares
			N2a: metástasis en ganglios axilares fijados uno o otro o a otras estructuras
			N2b: metástasis clínicamente manifiesta en ganglios mamaros internos y en ausencia de metástasis en ganglios axilares
			N3: metástasis en ganglios infraclaviculares con/sin extensión a ganglios mamaros, o metástasis en ganglios supraclaviculares con/sin extensión ganglios axilares o mamaros internos
		Patológica (pN)	N3a: metástasis en ganglios infraclaviculares
			N3b: metástasis en ganglios mamaros internos y axilares
			N3c: metástasis en ganglios supraclaviculares
			pNx: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
			pN0: en estudio histológico no hay metástasis en ganglios regionales, no examen adicional para aislar células tumorales
			pN0 (i-): no metástasis regional, IHC (inmunohistoquímica) negativo
			pN0 (i+): no metástasis regional, IHC positivo (IHC≤0,2 mm)
			pN0 (mol-): no metástasis regional, signos moleculares negativos (RT-PCR)
			pN0 (mol+): no metástasis regional, signos moleculares positivos (RT-PCR)
		pN1: metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o en ganglios mamaros internos con invasión microscópica detectada con ganglio centinela pero no manifiesta clínicamente	pN1mi: micrometástasis (>0,2 mm, ninguno >2,0 mm)
			pN1a: metástasis en 1 a 3 ganglios axilares
			pN1b: metástasis en ganglios mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada con ganglio centinela, pero no manifiesta clínicamente
			pN1c: metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y en ganglios internos mamaros, con enfermedad microscópica detectada con ganglio centinela, pero no manifiesta clínicamente
			pN2: metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o clínicamente manifiesta en ganglios mamaros en ausencia de metástasis en ganglios axilares
			pN2a: metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (ninguno >2,0 mm)
			pN2b: metástasis en ganglios mamaros internos en ausencia de metástasis en ganglios axilares

		pN3: metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios mamaros internos ipsilaterales en presencia de uno o más ganglios axilares positivos o en más de tres ganglios axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en ganglios mamaros internos o en ganglios supraclaviculares	metástasis en 10 o más ganglios axilares (>2,0 mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares
			pN3b: metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente manifiesta en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos, o en más de 3 ganglios axilares mamaros con enfermedad microscópica detectada con ganglio centinela pero no clínicamente manifiesta
			pN3c: metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
		Mx: metástasis distantes no pueden ser evaluadas	
Metástasis (M)		M0: no hay metástasis a distancia	
		M1: metástasis a distancia (incluye propagación a ganglios supraclaviculares ipsilaterales)	

Las definiciones para la clasificación del tumor primario son las mismas que para la clasificación clínica y patológica. Si la medición se hace mediante examen físico, se utilizarán los ítems principales (T1, T2 o T3). Si se realiza una medición mamográfica o patológica se pueden utilizar las subcategorías T1.

Fuente: The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast Staging Schema. Staging moments 2008 [citado 15 jun 2009]. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html#StagingMom> (12)

Anexo B. Clasificación TNM para el cáncer colorrectal según la American Joint Committee on Cancer y la International Union Against Cancer

Tumor Primario (T)	Tx: tumor primario no puede ser evaluado
	T0: no evidencia de tumor primario
	Tis: carcinoma <i>in situ</i> (intraepitelial o invasión de la lámina propia)
	T1: el tumor invade la submucosa
	T2: el tumor invade la muscularis propia
	T3: el tumor a través de la muscularis propia invade la subserosa, o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados
	T4: el tumor invade directamente otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo
Ganglios Linfáticos Regionales (N)	Nx: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
	N0: no hay metástasis regional ganglionar
	N1: metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
	N2: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis (M)	Mx: metástasis distantes no pueden ser evaluadas
	M0: no hay metástasis distantes
	M1: metástasis a distancia

Fuente: AJCC Cancer Staging Manual sixth edition: colon and rectum staging schema (revisado marzo 2009) (26).

Tumor Primario (T)	T0: no evidencia de tumor primario	
	Tis: carcinoma <i>in situ</i> (intraepitelial o invasión de la lámina propia)	
	T1: el tumor invade la submucosa	
	T2: el tumor invade la muscularis propia	
	T3: el tumor a través de la muscularis propia invade la subserosa, o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados	
	T4: el tumor perfora peritoneo y/o invade directamente otros órganos o estructuras	T4b: invasión de otros órganos o estructuras
Ganglios Linfáticos Regionales (N)	N0: no hay metástasis regional ganglionar	
	N1: metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales	N1c: satélites en subserosa
		N1a: 1 ganglio
		N1b: 2-3 ganglios
	N2: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales	N2b: ≥7 ganglios
		N2a: 4-6 ganglios
Metástasis (M)	M0: no hay metástasis distantes	
	M1: metástasis a distancia	M1a: 1 órgano
		M1b: >1 órgano o peritoneo

Fuente: International Union Against Cancer. TNM Clasification of malignant tumours seventh edition (revisado diciembre 2009) (27).

Anexo C. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en mayo de 2009 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Biblioteca Cochrane Plus y Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination.

En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment), que contienen informes de evaluación, DARE (que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (con documentos de evaluación económica).

Cochrane Library plus:

- #1. BREAST NEOPLASMS término simple (MeSH) OR (breast and (cancer or tumor or neoplas* or carcinoma*))
- #2. COLORECTAL NEOPLASMS término simple (MeSH) OR ((colorectal or colon or rect*) AND (neoplas* or cancer* or tumor* or carcinom*))
- #3. (intraoperative and radiation and therapy)
- #4. (intraoperative and radiotherapy)
- #5. ioebrt
- #6. iort
- #7. loert
- #8. (#3 or #4 or #5 or #6 or #7)
- #9. #1 AND #8
- #10. #2 AND #8

Límites: 2000-actualidad

CRD Database (HTA, DARE)

- #1. intraoperative AND radiation AND therapy
- #2. intraoperative AND radiotherapy
- #3. iort
- #4. #1 OR #2 OR #3
- #5. breast
- #6. #4 AND #5
- #7. colorectal OR colon OR rect*
- #9. #4 AND #7

BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE GPC

Tripdatabase

- #1. radiotherapy intraoperative colorectal
- #2. intraoperative radiation therapy colorectal
- #3. iort colorectal
- #4. intraoperative radiotherapy breast
- #5. intraoperative radiation therapy breast
- #6. iort breast

BASES DE DATOS Y REPOSITARIOS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CURSO

Clinicaltrials.gov

- #1. Radiotherapy intraoperative AND colorectal
- #2. intraoperative radiation therapy AND colorectal
- #3. IORT AND colorectal
- #4. Radiotherapy intraoperative AND breast
- #2. intraoperative radiation therapy AND breast
- #3. IORT AND breast

Current controlled trials

- #1. Radiotherapy intraoperative AND colorectal
- #2. intraoperative radiation therapy AND colorectal
- #3. IORT AND colorectal
- #4. Radiotherapy intraoperative AND breast
- #2. intraoperative radiation therapy AND breast
- #3. IORT AND breast

BASES DE DATOS GENERALES:

La estrategia empleada en estas bases de datos, Medline, Embase e ISI WoK, ha sido la misma, y que presentamos a continuación.

MEDLINE (Pubmed)

#1. "Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR ((colorectal*[Title/Abstract] OR colon[Title/Abstract] OR rectal[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]))

#2. "Breast Neoplasms"[Mesh] OR (breast AND (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract]))

#3. (intraoperative[TIAB] AND radiation[TIAB] AND therap*[TIAB]) OR IORT[TIAB] OR IOERT[TIAB] OR IOEBRT[TIAB] OR (intraoperative[TIAB] AND radiotherap*[TIAB])

#4. #1 AND #3

#5. #2 AND #3

Límites: 2000-actualidad; Humans; English, Italian, French, Spanish, Portuguese

Exclusión de artículos de opinión

EMBASE (Ovid)

#1. Breast Tumor/ OR (breast AND (cancer OR tumor OR tumour OR tumors OR tumours))

#2. Colorectal Tumor/ AND (colorectal* or colon or rectal).mp. and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinom*).ti,ab.

#3. Intraoperative Radiotherapy/ OR iort.ti. OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative radiotherap*) OR intraoperative radiation therapy

#5. #1 AND #3

#6. #2 AND #3

Límites: 2000- actualidad.

Inglés, Francés, Italiano, Castellano, Portugués

ISI Web of Knowledge

#1.Topic=(colon OR colorectal OR rectal OR recto) OR Title=(colon OR colorectal OR rectal OR recto)

#2.Topic=(breast OR mam*) OR Title=(breast OR mam*)

#3.Topic=(neoplas* OR cancer* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*) OR Title=(neoplas* OR cancer* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)

#4.Topic=(iort OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative AND radiotherap*) OR "intraoperative radiation therapy") OR Title=(iort OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative AND radiotherap*) OR "intraoperative radiation therapy")

5.#1 AND #3

#6.#4 AND #5

#7.#2 AND #3

#8.#4 AND #7

Limits: 2000-English, Spanish, French, Portuguese, Italian
Exclusión de artículos de opinión

BASES DE DATOS ESPAÑOLAS

CSIC-IME (Índice Medico Español)

#1.JUNT="cancer colon", Autores="cancer colon", Revista="cancer colon", TC="cancer colon", SS="cancer colon", CG="cancer colon"

#2.JUNT="cancer rect*", Autores="cancer rect*", Revista="cancer rect*", TC="cancer rect*", SS="cancer rect*", CG="cancer rect*"

#3.JUNT="cancer colorectal", Autores="cancer colorectal", Revista="cancer colorectal", TC="cancer colorectal", SS="cancer colorectal", CG="cancer colorectal"

#4. #1 OR #2 OR #3

#5.JUNT="radioterapia intraoperatoria", Autores="radioterapia intraoperatoria", Revista="radioterapia intraoperatoria", TC="radioterapia intraoperatoria", SS="radioterapia intraoperatoria", CG="radioterapia intraoperatoria"

#6.JUNT="terapia radiación", Autores="terapia radiación", Revista="terapia radiación", TC="terapia radiación", SS="terapia radiación", CG="terapia radiación"

#7. #5 OR #6

#8. #4 AND #7

#9.JUNT="mama", Autores="mama", Revista="mama", TC="mama", SS="mama", CG="mama"

#10. #7 AND #9

Límites: 2000- actualidad

Buscadores generales: De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas "endnote", con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

Anexo D. Tablas de evidencia: resultados cáncer de mama

Autor/ localización/ año	Tipo estudio/ Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados supervivencia y control local	Resultados toxicidad	Conclusiones autores	Puntuación escala
Skandarajah et al (46) Australia (2009)	Revisión sistemática	-Restricción idioma inglés y estudios en humanos. -Exclusión braquiterapia.		-No existen diferencias entre la RIO o la EBRT en términos de control local a los 3 años.	-No existen diferencias entre la RIO o la EBRT en términos de toxicidad local o resultados cosméticos a los 3 años.	-Aunque los resultados son prometedores no recomiendan su uso fuera de ensayos controlados.	---
Sauer et al (45) Alemania (2005)	Revisión sistemática	-Cáncer de mama inicial -Se incluye cualquier tipo de estudio	-Cirugía conservadora de mama (CCM) + Radiación parcial de la mama (Braquiterapia o RIO) y/o EBRT	-Resultados similares en control local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (resultados preliminares) No detalla	-Complicaciones postoperatorias menores No detalla	-La evidencia de los estudios sobre la RIO es de baja calidad. -El tratamiento estándar es la cirugía seguida de radiación externa y la RIO debe considerarse experimental. -Recomiendan la realización de estudios fase III.	---
Cuncis-Hearn et al (17) Australia (2004)	Revisión Sistemática Seguim 24 meses (RIO)	-Cáncer de mama estadio I o II -Candidatos adecuados para cirugía conservadora de mama -Sin exclusión de idioma o tipo de estudio -RIO: Cualquier tipo de estudio -Cirugía conservadora: ensayos controlados >500 pacientes y revisiones sistemáticas publicadas desde 1992 *estudios no comparativos	-Cirugía conservadora + RIO -procedimiento de comparación: cirugía conservadora (escisión local, lumpectomía, segmentomía o cuadrantectomía) seguida de radioterapia externa con/sin boost	-Control local: .RIO: 0%-29% .CCM: 6,4% -Supervivencia libre enfermedad: .RIO: no indica .CCM: 86% /5años -Supervivencia global: .RIO: 91%/6años* .CCM: 92,9%/5 años 62%/15años Resultados a corto plazo similares (CL, SLE, SG)	-Infecciones: 0-2,9% -Esclerosis: 4% -Problemas cicatrización: 7,4-11,6% -Mastitis: 8% .Seroma: 4,3-14,8% -Fibrosis: 6-9,5% -Edema: 3% -Dolor: 2% -Las complicaciones postoperatorias tras la RIO fueron escasas	-La evidencia actual es escasa. -En el momento actual consideran la RIO experimental y su uso debe considerarse bajo la supervisión de ensayos controlados.	---

Autor/ localización/ año	Tipo estudio/ Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados supervivencia y control local	Resultados toxicidad	Conclusiones autores	Puntuación escala
Petit et al (47) Italia (2009)	Serie de casos Seguim medio 19 meses (rango 1-60 meses)	N=579 pacientes (65% de las pacientes 35-49 años) Receptores estrógenos +: 82% .Criterios inclusión: -Cáncer multifocal y multicéntrico -cáncer unicéntrico no adecuado para mastectomía -neoplasia que afecta >1 cuadrante .Criterios exclusión: -tumores >3cm -invasión del complejo areola- pezón (NAC) -tumores próximos areola (<1cm) -márgenes positivos	-Mastectomía modificada (NSM) + RIO (16Gy) (n=554p) + EBRT (16Gy 1-2 fracciones) (n=124p) + Reconstrucción -Dispositivo: ELIOT (electrones)	-Recurrencia local: 0,9%/año (n=8) -Recurrencia regional: 0,6%/año (n=5) -R. Loco-regional: 0,1% año (n=1) -R. distante: 1,5%/año (n=13) -Muertes por cáncer: 0,2% /año (n=1) -Supervivencia global 5 años: 99,6%		-La tasa de recurrencia con NSM + RIO local sobre la areola no es superior a la indicada por la literatura con la mastectomía estándar	3,5
Sedlmayer et al (48) Europa (Austria, Italia, Alemania) (2007)	Serie de casos Seguim medio 52,3 meses	N=1.131 pacientes -Estado T0-3 N0-x: T0(5), T1(695), T2(295), T3(7), N0(611), N1(343), N2(32), N3(7), Nx(9) -60% de las pacientes presentan uno o varios factores de riesgo de recurrencias: tamaño >2cm, <45 años, ganglios axilares positivos	Cirugía (tumorectomía)+ RIO (dosis media 9,7Gy) (rango 5-17Gy) + EBRT (50-54 Gy) -Tiempo RIO-EBRT: 6,6 semanas .si recibe quimioterapia: 18 sem .si no recibe terapia sistémica/hormonal: 5-6 sem. -Dispositivo: no indica (electrones)	-Control local: 99,4% -Recurrencias: 0,4% (n=5) -Metástasis: 5,4% (n=61) -Supervivencia 7 años: 93,5% (964/1031) -Muertes: 5,1% (25 por tumor y 6 por causas secundarias) -Supervivencia libre de enfermedad 7 años: 88% -Supervivencia global: 90,9%		-La administración de la RIO durante la cirugía conservadora garantiza un adecuado control de la dosis aplicada y de las recurrencias locales	3,5

Autor/ localización/ año	Tipo estudio/ Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados supervivencia y control local	Resultados toxicidad	Conclusiones autores	Puntuación escala
Vaidya et al (49) Multicéntrico (UK, Italia, Alemania, Australia, EEUU) (2006)	Serie de casos Seguim rango 3-80 meses	N=301 pacientes -Edad media: 57 años (28-83) -T1 (78%); T2 (21%) N pos (87); N neg (205); desconocido (10) -Criterios inclusión: .Cualquier edad candidata a cirugía conservadora de mama .Sin restricciones de tipo de tumor, estadio, receptores o ganglios afectados.	-Cirugía + RIO (20Gy) + EBRT (45-50Gy, 25 fracciones) -Dispositivo: Intrabeam (rayos X)	-Recurrencia local: 1,3% (n=4) -Muertes: 3,3% (n=10) .1,6% por metástasis: pleura, cerebro, pulmón, hígado, hígado + pulmón (n=5) .1,6% no relacionadas con la enfermedad (n=5)	-Toxicidad aguda escasa	-La combinación RIO-EBRT proporciona buen control local de la enfermedad aunque son necesarios estudios que confirmen la superioridad del boost del TARGIT sobre el boost externo convencional especialmente en mujeres de alto riesgo	4,5
Intra et al (50) Italia (2005)	Serie de casos retrospectiva Seguim medio 27,3 meses	N=355 pacientes (251 ensayo ELIOT + 104 no adecuados para EBRT) -T1; T2 -Edad 48-75 años con cáncer invasivo unifocal $\leq 2,5$ cm -Candidatos a cirugía conservadora de mama -Exclusión: T3-T4, tumores multifocales	-Cirugía conservadora + -N=251p ensayo: RIO 17Gy (2,5% n=9); 19Gy (1,7% n=6); 21Gy (95,8% n=340) + EBRT (50Gy) -N=104p no ensayo: 17-21Gy previo+ RIO (21Gy) -Dispositivo ELIOT (Novac7)	-Recurrencia ipsilateral (17 meses): 0,3% (n=1) -Recurrencia contralateral (13 y 19 meses): 0,5% (n=2)	-Pacientes ensayo: .Fibrosis severa: 0,3% (n =1) .Fibrosis media: 0,3 (n=1) .Retracción moderada de la piel: 0,3% (n=1) -No ensayo: no efectos adversos		5,5
Kraus- Tiefenbacher et al (51) Alemania (2005)	Serie de casos Seguim medio 18 meses	N=57 pacientes -Edad media:63 años -Cáncer invasivo (≤ 3 cm) inicial y localizado -T1(42); T2(14); T mic (1) N+(13); N-(44) Recept estrógeno+: 84,2% Recep progestágeno +: 80,7%	-Cirugía + RIO (20Gy) n=24 (42%) -Cirugía + RIO (20Gy) + EBRT (46Gy, fracciones 2Gy) n=33 (58%) -Dispositivo Intrabeam (rayos X)	-Recurrencia ductal invasivo (T1N1M0): 1,7% (n=1) (postoperatorio RIO + EBRT) -Metástasis distales: 3,5% (n=2) (hígado y ganglios linfáticos cervicales)	-RIO: .Retraso cicatrización: 3,5% (n=2) (postoperatorio) .Seromas: 1,7% (n=1) (18 meses) -RIO + EBRT: .Retraso cicatrización: 1,7% (n=1) (postoperatorio) .Hematomas que precisaron punción: 3,5% (n=2) (postoperatorio) .Eritema grado II: 1,7% (n=1) (al día siguiente de la cirugía que desaparece	-Resultados preliminares positivos: procedimiento aceptado y tolerado por los pacientes, sin severas complicaciones al cabo de 18 meses y excelentes resultados cosméticos. -El seguimiento y tamaño muestral es demasiado pequeño para obtener conclusiones sobre supervivencia.	2

Autor/ localización/ año	Tipo estudio/ Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados supervivencia y control local	Resultados toxicidad	Conclusiones autores	Puntuación escala
					sin precisar tratamiento) .Fibrosis grado II: 3,5% (n=2) (4 y 6 meses) .Seromas: 5,2% (n=3) (18 meses) .Eritemas grado I y II: 7% (n=4) (3 meses)		
Veronesi et al (52) Italia (2005)	Serie de casos Seguim medio 24 meses (4-57 meses)	N=590 pacientes -Carcinoma unicéntrico primario hasta <2,5cm -Edad media:59 años (33-80) -Tamaño: ≤5mm (26); 5-10mm (144); 10-15mm (216); 15- 20mm (130); >20 (62) N1 (19); N pos (68); N neg (11) -Criterios exclusión: .contraindicación radioterapia .Tumor en axila, cáncer in situ, invasivo con extensión intraductal	-Cirugía (resección) + RIO 21Gy (n=559p); 17Gy (n=9p); 19Gy (n=6p) (97,3% n=574p) -Cirugía + RIO (10Gy) + EBRT (44Gy) (1,5%) (n=9) -Cirugía + RIO (15Gy)+ EBRT (40Gy) (1,2%) (n=7) -Dispositivo: Novac7, Liac (electrones)	-Recurrencia local: 0,5% -Carcinoma ipsilateral secundario: 0,5% -Carcinoma contralateral: 0,8% -Metástasis ganglios axilares: 0,2% -Metástasis distales: 2,2% -Otros tumores primarios: 0,5% -Muertes: 0,2% -Supervivencia global: 99,8% (2 años)	-Fibrosis III: 0,2% -Fibrosis II: 3,0% -Liponecrosis: 2,5% -Hematoma: 0,3% -Retracción piel: 0,3%	-Consideran la RIO un método seguro que reduce el largo período de la EBRT postoperatoria y los costes. Obtienen buenos resultados de toxicidad a 5 años y de control local.	4,5

Autor/ localización/ año	Tipo estudio/ Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados supervivencia y control local	Resultados toxicidad	Conclusiones autores	Puntuación escala
Ivaldi et al (54) Italia (2008)	Serie de casos Seguim medio 8,9 meses (0,8-32,4) Seguim medio toxicidad 11 meses (6- 14,6)	N=204 mujeres -Edad media 41 años (24-49) -Estadio T1-2, N0-1 Estado 0 (4); I (94); IIA (73); IIB (18); IIIA (11); IIIC (4) -Inclusión: premenopáusicas, ≤49 años, invasivo, estado T1-T2, N0-N1, adecuado cirugía conservadora -Exclusión: T4, enfermedad multicéntrica, embarazo o lactancia, comorbilidades graves	-Cirugía conservadora de mama (CCM) + RIO (12 Gy) + Radioterapia externa fraccionada (EBRT) (13 fracciones/2,85Gy=37,05 Gy) - Tiempo entre CCM+RIO y REF: 22 días (88,3% a las 4 semanas, 10,8% a las 6 semanas y 1% >6 semanas) -Dispositivo: Novac7, Liac (electrones)	-Recurrencia local: 0% (8,9 meses) -Recurrencia distante: 2,5% (n=5) .2 metástasis en ganglios linfáticos axilares. .2 metástasis hepáticas. .1 metástasis hepática asociada a los ganglios del cuello.	-Escala RTOG toxicidad aguda: .Grado I: 38,7% .Grado II: 10,8% .Grado III: 1,5% -Escala LENT-SOMA toxicidad tardía (6-12 meses): .Fibrosis 0 (34,3%); I (46,3%); II (18,5%); III (0,9%) .Edema 0 (72%); I (1,8%); II (87,5%)	-La administración de RIO + REF permite liberar dosis elevadas de radiación obteniendo resultados aceptables de toxicidad aguda y crónica.	6,5
Wenz et al (55) Alemania (2008)	Serie de casos Seguim. medio 36 meses	N=59 pacientes Edad media: 63 años Estadio T1-2 N0-2 Receptores +: 76,2%	-CCM + 20Gy RIO + 46-50Gy EBRT (intervalo tiempo 36 días) -Dispositivo Intrabeam (rayos X)		-Fibrosis II-III: 20,3% (n=12) -Telangiectasia: 3,4% (n=2) -Edema II: 1,7% (n=1) -Retracción: 10% (n=6) -Hiperpigmentación: 6,8% (n=4) -Dolor II-III: 8,5% (n=5) -Escala LENT-SOMA	-Comenzar la EBRT 5-6 semanas tras la RIO parece reducir el riesgo de toxicidad tardía	6,5

Autor/ localización/ año	Tipo estudio/ Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados supervivencia y control local	Resultados toxicidad	Conclusiones autores	Puntuación escala
Kraus- Tefenbacher et al (56) Alemania (2006)	Serie de casos Seguim medio 25 meses (18-44)	N=73 pacientes Edad media: 64 años (34-83 años) Tamaño medio tumor: 15mm (2-45mm) Receptores +: 86,3% Estadio: T1-2 N0-3 pN0 (50); pN1 (18); pN2 (3); pN3 (2)	-CCM + 20 Gy RIO + 46 Gy EBRT (100%) -Dispositivo Intrabeam (rayos X)	-Resultados cosméticos: .excelente- bueno: 90% .malo: 10%	-Piel II-III: 0% -Telangiectasia II-III: 0% -Eritema I: 4% (n=3) -Mastitis: 2,8% (n=2) -Hiperpigmentación: 2,8% (n=2) -Fibrosis I-II lecho tumor: 26% (n=19) -Fibrosis III lecho tumor: 1,4% (n=1) -Fibrosis toda mama: 4% (n=3) -Escala RTOG y LENT- SOMA	-La fibrosis limitada al lecho el tumor es el efecto secundario más frecuente de RIO seguida de EBRT produciéndose en <30%.	4,5

Autor/ localización/ año	Tipo estudio/ Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados supervivencia y control local	Resultados toxicidad	Conclusiones autores	Puntuación escala
Mussari et al (57) Italia (2006)	Serie de casos Seguim medio 48 meses (36-63)	N=47 pacientes -Edad media: 63 años (46-79 años) -Tamaño:<1cm (31); 1-2cm (16); N pos (<3)(7) -Criterios inclusión: Unifocal, estadio T1N0M0; tumor <2 cm, N neg, G1-G2 pos, receptores hormonales positivos (estrógeno/progesterona), no componente intraductal	-CCM (cuadrantectomía) + RIO 20Gy (15% n=7), 22Gy (42,5% n=20) y 24 Gy (42,5% n=20) -Dispositivo Elektra precise model (electrones)	-Recurrencia local: 0% (seguim 48 meses) -Cáncer de mama contrateral: 4,2% (n=2) -Metástasis distante: 2,1% (n=1) (seguim 37 meses)	-Escala RTOG/EORTC -Fibrosis II: 29,8% (n=14) -Fibrosis III: 2,1% (n=1) -Cambios pigmentación III: 4,2% (n=2) -Edema: 2,1% (n=1) -Infección: 8,5% (n=4) -Postoperatorio: .Necrosis 2,1% (n=1); Dolor 2,1% (n=1) -R. cosméticos: .Excelente-bueno: 93,6% .Aceptable: 4,2% .Malo: 2,1%	-Consideran la RIO en combinación con CCM como un tratamiento prometedor aunque experimental.	6
Joseph et al (53) Australia (2004)	Serie de casos Seguim medio 8,9 meses <i>Conflicto de interés</i>	N=35 pacientes -Edad media: 58 años (42-82 años) -Tamaño tumor 10mm (1-30) NO (25); N1 (6); Nx (5) -Receptores hormonales +:94% -Criterios inclusión: Postmenopausia, tumor unifocal, <20mm, grado ≤2, N neg	-Cirugía + RIO (5Gy) + Tratamiento sistémico + EBRT (45Gy 2 fracciones) -Tiempo entre RIO y EBRT: 93 días -Dispositivo Intrabeam (rayos X)	-Recurrencia local: 0%	-Escala CTC National Cancer Institute (aguda): .Dermatitis II: 37% .Dolor II: 37% .Otros III: 2,8% -Escala RTOG/EORTC (tardía): .grado 0: 97% (n=34) .grado 1: 31,5% (n=11)	-Consideran que es una técnica sencilla y bien tolerada	3

Anexo E. Tablas de evidencia: resultados cáncer colorrectal

Autor/ localización / año	Tipo estudio /Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados Supervivencia y control local	Resultados Toxicidad/ Complicaciones	Puntuación escala
Skandarajah et al (46) Australia (2009)	Revisión sistemática	-Restricción idioma inglés y estudios en humanos. -Exclusión braquiterapia.	Radioterapia preoperatoria + cirugía + RIO	-CL 5 años: R0: 72%-89% R1: 58%-68% R2: 20%-60% -SLE 5 años: R0: 66%-69% R1: 40% R2: 9%-2%	No indica	----
Kusters et al (83) Países Bajos (2009)	Serie de casos Seguim 45 meses (15-157)	N=290 -Edad media: 63 años -62% hombres, 38% mujeres -Tumor primario recto: T3 (39%), T4 (61%) -Dispositivo electrones	-Preoperatorio: 30% radiación (45-50,4Gy); 70% quimiorradiación -Cirugía: 48% resección (R) abdominoperineal, 45% R. anterior baja, 4% R. abdominotransacral, 3% exanteración -IORT: 0Gy (17%), 10Gy R0 (74%); 12,5Gy R1 (5%); 15 Gy R2 (3%); 17,5Gy R2 (1%) -Quimioterapia postoperatoria: 13%	-CL: 88,3% 5 años R0: 47% 5 años R1/2: 53% años -RD: 35,1% 5 años R0: 30,4% R1/2: 65,3% -SG: 66,7% 5 años R0: 73,0% R1/2: 30,9%	No indica	6

Autor/ localización / año	Tipo estudio /Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados Supervivencia y control local	Resultados Toxicidad/ Complicaciones	Puntuación escala
Dresen et al (71) Países Bajos (2008)	Serie de casos retrospectiva Seguim medio 34 meses (6-146 meses)	N=147 -Edad media: 62 años -43% hombres, 58% mujeres -Cáncer rectal recurrente: Estadio I (11,6%); II (46,3%); III (40,8%) Dispositivo: 1994-2004 sala rayos 2004-2005 Mobetron 2006 Elektra SL-25 (rayos X)	-Preoperatorio: .1994-1999: EBRT (50,5Gy) .1997: re-irradiación (30,6Gy) .1999-2004: 5-FU + Leucovorin .2004: Capecitabina+ oxaliplatino -Cirugía -RIO: .0Gy 7,5%; 10Gy (R0) 49%; 12,5Gy (R1) 23,8%; 15Gy (R2: <2cm ²) 12,2%; 17,5Gy (R2: >2cm ²) 7,5%	-CL: 54,1% 5 años (R0: 68,9%) -SG: 31,5% 5 años (R0: 57,5%) -SLE: 34,1% 5 años (R0: 65,5%) -Supervivencia libre metástasis: 49,5% 5 años	-C. agudas (1 mes): .Retención urinaria: 41% .Absceso: 19,5% .Infección acceso:14,7% .Sepsis: 11,4% .Infección tracto urinario: 4% .Cólicos: 3,3% .Hemorragia: 2,6% .Embolia:2% -Mortalidad (1 mes): 4,8% (n=7) -C. Tardías (>1mes): .Neuropatía extremidades inferiores: 21,4% .Estenosis uréter:5,3% - Mortalidad (3 meses): 8,2% (n=12)	3,5
Mathis et al (72) EEUU (Clínica Mayo) (2008)	Serie de casos Seguim medio 3,7 años (0,1-22,2)	N=146 -Edad media: 58 años -65% hombres, 35% mujeres -Cáncer de colon (27%) y recto (73%) -Tumor irresecable (T4N0-2) T4 (100%) N0 (53%); N1 (31%); N2 (16%) M0 (89%); M1 (11%) -Dispositivo electrones	-Preoperatorio: EBRT (50,4Gy) (85% pac) EBRT+Quimioterapia (5-FU) (90% pac) -Cirugía: Cáncer recto (APR 66%, LAR 26%, Hartmann 7%) Cáncer colon (hemicolectomía 40%, R. anterior 40%, Hartmann 10%, APR 3%) -RIO (media: 12,5Gy) .R0:7,5-10Gy (68%) .R1:10-12,5Gy (19%) .R2:15-20Gy (12%) -Postoperatorio: EBRT (50,4Gy) (14%) + Quimioterapia (40%)	-CL: 81% 3,7 años RIO: 98% EBRT: 83% -RD: 47% 3,7 años -SG: 52% 5 años -SLE: 43% 5 años -Mortalidad periooperatorio: 0 -Mortalidad postoperatorio: 45,2% (por cáncer colorrectal)	-C. agudas (<30 días): N=12 -Fístula/absceso:3% -Obstrucción intestinal peq: 3% -Infección herida quirúrgica: 3% -Lesión uréteres: <1% -Dehiscencia: <1% Morbilidad aguda 8% -C. tardías (>30 días): N=77 -Neuropatía periférica: 19% (severa: 2%) -Obstrucción intes: 14% (10%) -Obstrucción uréter: 12% (6%) -Infección herida quirúrgica: 9% (3%) -Fístula con absceso: 8% -Disfunción sexual: 6% (1%) -Disfunción vejiga: 7% (<1%) -Absceso pélvico o abdominal: 3% (1%) Morbilidad tardía 53% Toxicidad 3-4 (CTCAE): 22%	8

Autor/ localización / año	Tipo estudio /Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados Supervivencia y control local	Resultados Toxicidad/ Complicaciones	Puntuación escala
Williams et al (73) EEUU (2008)	Serie de casos retrospectiva Seguim medio 27 meses	N=40 Edad media: 65 años (rango 40-86) Estadio: I(2), II(9); III(13), IV(14) Cáncer recto: primario 26, recurrente 12 Cáncer colon: primario 8, recurrente 6 -Dispositivo electrones	- Preoperatorio: Quimioterapia 70% Radioterapia 67,5% - Cirugía: - RIO (dosis 10-20 Gy)	- CL: 97,5% - RL: 2,5% - RD: .50% cáncer primario recto (n=7) .42% recurrencia rectal (n=5) .100% cáncer primario colon (n=2) .33% recurrencia colon (n=2) - SG: 62% (>2 años) .43% primario recto .48% recurrente recto .100% primario colon .83% recurrente colon	C. agudas: -Cardíacas (2,5%) -Trombosis (2,5%) -Insuf. Respiratoria (2,5%) -Absceso (10%) -Infección herida (10%) -Disfunción vejiga (12,5%) -Incontinencia urinaria (5%) -Cólico (12,5%) -Diarrea (2,5%)	0,5
Roeder et al (74) Krempien et al (85) Alemania (2007-2006)	Serie de casos Seguim medio 59 meses (2-177)	N=243 -Edad media: 61 años -69% hombres, 31% mujeres -Cáncer recto primario: T1 (1,2%); T2 (12,7%); T3 (65,8%); T4 (20,1%); N0 (39,5%); N1 (36,6%); N2 (23,8%) -Dispositivo electrones	- Preoperatorio: Quimiorradiación (36,2%) - Cirugía (Escisión Total Mesorrectal, TME) LAR (61%); APR (39%) - IORT (dosis media 10,4Gy) R0: 10Gy (92,3%) R1: 12Gy (6,5%) R2: 15Gy (1,2%) - Postoperatorio: EBRT (41,4Gy) (50,2%) de las cuales el 88% también reciben quimioterapia	- CL: 92% 5 años (CL _{T3} : 92%; CL _{T4} : 93%) CL campo IORT: 97% 5 años CL campo EBRT: 94% 5 años CL Pretratamiento: 96% 5 años CL Postratamiento: 91% 5 años CL No EBRT: 87% 5 años - RD: 67% 5 años (73% preoperatorio, 62% post-) - SG: 69% 5 años (83% preoperatorio, 60% post-) - SLE: 66% 5 años (72% preoperatorio, 60% post-)	- C. agudas (CTC 2.0): Grado 3: 19% .Diarrea (5%), .Náuseas (4%), .Efectos hemtológicos (6%), .Efectos dermatológicos (4%) Grado 4: 0% - C. perioperatorio: 10% (Absceso 6%, incontinencia rectal 4%) - C. tardías (5 años): Grado 3-4: 11% (efectos gastrointestinales 6%, obstrucción uretral 2%, disfunción vejiga 3%)	5

Autor/ localización / año	Tipo estudio /Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados Supervivencia y control local	Resultados Toxicidad/ Complicaciones	Puntuación escala
Díaz-González et al (75) España (2006)	Serie de casos Seguim medio 36,9 mese (6-83,4)	N=115 -Edad media: 66 años -Ratio hombre/mujer: 2:1 -Cáncer de recto primario: Estadio I (40%): T2N0 4%, T3N0 36% Estadio II (20%): T3Nx 14%, T4N0 4,3%, T4Nx 1,7% Estadio III (40%): T2N1 2,6%, T3N1 33%, T4N1 4,3% -Dispositivo electrones	- Preoperatorio: EBRT (45-50,4Gy) + Quimio 1995-1998: 5-FU (42,6%) 1998-2001: Tegafur (57,3%) - Cirugía (TME) - IORT (media 12,5Gy) (100%) - Postoperatorio: Quimioterapia: 57%	- CL: 94% 3 años (de las 7 recurrencias, 2 se localizaron en el campo IORT) - SG: 74% 3 años - SLE: 74% 3 años	- C. preoperatorio: Toxicidad grado 3-4: 37% .Dermatitis 25% .Efectos gastrointestinales: 20% .Anemia: 1,7% - C. postoperatorio:30% (Dolor pelvis, infección, absceso pelvis, trombosis, dehiscencia en anastomosis) .Muertes: 4,5% (n=5) - Escala RTOG/EORTC	4,5
Kienle et al (76) Alemania (2006)	Cohortes Seguim medio 4,5 años Grupo I: 4,25 Grupo II: 5,1 Grupo III: 4,1	N=100 -Edad media: 67 años -58% hombres, 42% mujeres -Cáncer de recto primario: T1 (9%), T2 (48%), T3 (41%), T4 (2%), N0 (69%), N1 (19%), N2 (12%) -Dispositivo electrones	- Grupo I (no radioterapia): N=37 - Grupo II (IORT): N=12 - Grupo III (IORT + EBRT post): N=51 Dosis media IORT: 10Gy-15Gy Dosis media EBRT: 41,1Gy (29,3-45Gy)	No indica Resultados de funcionalidad anorrectal.	- C. postoperatorias: .quirúrgicas: 27% (I), 41% (II), 39% (III) . dehiscencia de anastomosis: 11% (I), 14% (III) .Disfunción vejiga: 8% (I), 16% (II), 10% (III) .Necesidad pañales: 40% (I), 58% (II), 75% (III) - Puntuación Kirwan-Parks: . Grado 1: 33%, 50%, 27% . Grado 2: 16%, 17%, 45% . Grado 3: 8%, 25%, 18% - Puntuación Wexner: 5,5 (I), 8,5 (II), 11,1 (III)	8

Autor/ localización / año	Tipo estudio /Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados Supervivencia y control local	Resultados Toxicidad/ Complicaciones	Puntuación escala
Miller et al (77) EEUU (Clínica Mayo) (2006)	Serie de casos Seguim medio 25,2 meses (0,01-19,1 años)	N= 141 (159 uréteres) -Edad media 58 años -49% hombres, 51% mujeres -65% Cáncer colorrectal primario o recurrente inicialmente irresecable -23% presencia de obstrucción uréteres al inicio del tratamiento -Dispositivo electrones	-Tumor primario: Cirugía + RIO + EBRT opcional -Tumor recurrente: Preoperatorio EBRT 50Gy (79%) + cirugía (17% R0; 36% R1; 39% R2) + 15Gy RIO (7,5-30Gy) + EBRT 50Gy postoperatoria (21%)	-SG: 31% 5 años; 18% 10 años -OU: 51,5% uréteres evaluados	CTC 2.0 National Cancer Institute -OU tipo 1: .Grado I-IV: 63% 5 años 79% 10 años .Grado IV: 56% 5 años (12,5Gy 35%; 15-17,5Gy 58%; >20Gy 85%) 76% 10 años (15-17,5Gy 75%; >20Gy 85%) -OU tipo 2: .Grado I-IV: 47% 5 años 70% 10 años .Grado IV: 41% 5 años 66% 10 años -OU no RIO: 19% 5 años 51% 10 años	2
Treiber et al (78) Alemania (2004)	Serie de casos Seguim medio 36 meses	N=65 -Edad media 59 años -48% hombres, 52% mujeres -Cáncer de recto recurrente -Dispositivo electrones	-Preoperatorio: EBRT (55%) -Cirugía (LAR 28%, APR 46%, RL 26%) -IORT (media 12,5Gy) (R0 45%, R1 26%, R2 30%) -Postoperatorio: EBRT (28%) Quimio (70,7%)	-CL: 68% 3 años (5 recurrencias en campo IORT y 6 en campo EBRT) .CL R0: 78% 5 años .CL R1: 58% 5 años .CL R2: 29% 5 años -RD: 46% -SG: 39% 5 años	-C. <i>preoperatorio</i> : .No indica -C. <i>postoperatorias</i> : .Muertes: 26% .Estenosis uréteres: 4,6% -Mejora del dolor: 100% (10 días)	1,5

Autor/ localización / año	Tipo estudio /Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados Supervivencia y control local	Resultados Toxicidad/ Complicaciones	Puntuación escala
Sadahiro et al (79) Japon (2004)	Cohortes Seguim medio Grupo I: 67 meses Grupo II: 83 meses	N= 167 -Grupo I: 60 años (81% hombres, 19% mujeres) -Grupo II: 61 años (69% hombres, 31% mujeres) -Cáncer de recto primario: T3-4 NxM0 .Grupo I: T1 (4%); T2 (26%); T3 (58,5%); T4 (12%) .Grupo II: T2 (23,5%); T3 (63%); T4 (13%) -Dispositivo electrones	- Grupo I: N=99 Quimiorradioterapia (1991-1998: 67,6% 20Gy) (1999-2001: 32,3% 20Gy EBRT + 5-FU o Tegafur) + cirugía + IORT (15Gy 75%; 20Gy 5%; 25Gy 20%) + Quimio adyuvante (52,5%) - Grupo II: N= 68 Cirugía (44% quimioterapia adyuvante)	- Grupo I: -CL: 98% -RD: 18% -SG: 79% 5 años -SLE: 71% 5 años - Grupo II: -CL: 84% -RD: 25% -SG: 58% años -SLE: 54% años	- C. grupo I: 34% (CTC NCI) .Muertes: 1% (n=1) .Dehiscencia anastomosis: 6% .Infección incisión: 23% .Hemorragia: 3% .Pneumonía: 1% .Fallo cardíaco agudo: 1% .Infarto cerebral: 1% .Disfunción vejiga: 2% - C. grupo II: 29% (CTC NCI) .Muertes: 3% (n=2) .Obstrucción intestinal: 1,4% .Dehiscencia anastomosis: 4,4% .Infección incisión: 11,7% .Hemorragia: 1,4% .Pneumonía: 6% .Disfunción vejiga: 4,4%	5,5
Mannaerts et al (80, 81) Países Bajos (2002-2000)	Serie de casos Seguim medio 14 meses (4-60 meses)	N=121 - Cáncer recto primario localmente avanzado (n=55) -Edad media: 62 años -59% hombres, 41% mujeres - Cáncer recto localmente recurrente (n=66) -Edad media: 62 años -62% hombres, 38% mujeres -Dispositivo electrones	- Tumor primario: - Preoperatorio: EBRT 50,4Gy (82%), QRT (15%) - Cirugía (87% R0; 8% R1; 5% R2) - RIO (10Gy 65%, 12,5Gy 5%, 15Gy5%, 17,5Gy 5%) (10Gy braquiterapia 19%) - Tumor recurrente: - Preoperatorio: EBRT 50,4Gy - Cirugía (59% R0; 31% R1; 10% R2) - RIO (10Gy 46%, 15Gy 10%, 17,5Gy 10%) (10Gy braquiterapia 31%)	- Tumores primarios: -CL: 82% 3 años -SG: 72% 3 años -SLE: 65% 3 años	-Fatiga: 44% -Dolor perineal: 42% -Dolor piernas: 21% -Dificultad caminar: 36% -Incapacidad: 42% -Ayuda para actividades diarias:15% -Inactividad sexual: 56%	5

Autor/ localización / año	Tipo estudio /Seguimiento	Características de los pacientes	Tratamiento	Resultados Supervivencia y control local	Resultados Toxicidad/ Complicaciones	Puntuación escala
Wiig et al (82, 84) Noruega (2002-2000)	Serie de casos comparativo descriptivo Seguim medio 23 meses (1-86 meses)	RIO N=80 -Edad media: 64 años -61% hombres, 39% mujeres -Cáncer de recto: .25% primario avanzado .75% recurrente -Dispositivo electrones	-Preoperatorio: EBRT 46Gy -Cirugía .R0 41%, .R1 31%, .R2 20% -RIO: dosis media 15Gy (15Gy R1; 17,5-20Gy R2)	-CL 5 años: .T. primarios: 80% .T. recurrentes: 55% -SG: 35% 5 años .T. primarios: 48% .T. recurrentes: 28% .R0: 60% 5 años .R1: 30% 5 años .R2: 0% 5 años	-Estancia hospitalaria: 13 días -Incontinencia intestinal: 4% -Incontinencia urinaria: 5% -Absceso: 21% -Septicemia: 5% -Infección incisión: 3% -Infección urinaria: 30% -Pneumonía: 5% -Retraso cicatrización: 9% -Trombosis: 4%	5
		No RIO N=88 -Edad media: 68 años -51% hombres, 49% mujeres -Cáncer de recto: .50% primario avanzado .50% recurrente			-Estancia hospitalaria: 16 días -Mortalidad: 1% (<1 mes) -Incontinencia intestinal: 9% -Incontinencia urinaria: 5% -Absceso: 19% -Septicemia: 3% -Infección incisión: 9% -Infección urinaria: 17% -Pneumonía: 5% -Retraso cicatrización: 64% -Trombosis: 2% -Embolia pulmonar: 1%	
					C. tardías: -Muertes: 35% -Obstrucción uréteres (7,5%) -Obstrucción intestinal (7,5%) -Dolor miembros inferiores (2,5%) -Parestesia (10%) -Fractura pélvica (10%)	

CL: Control local; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; RL: recurrencia local; RD: recurrencia distante; pac: paciente

Anexo F. Artículos excluidos cáncer de mama

CITA	MOTIVO DE EXCLUSION
Simsek S, Gatti G, Luini A, Intra M, Lazzari R, Lazzari R, et al. Electron beam radiotherapy in breast conserving surgery, ELIOT: a randomized European Institute Oncology study. Turk J Surg.2003;19(1)8-10	Idioma turco.
Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. Breast. 2003;12(6):483-90.	Revisión narrativa.
Sacchini V, Beal K, Goldberg J, Montgomery L, Port E, McCormick B. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. Br J Surg. 2008;95(9):1105-10.	Utiliza braquiterapia (¹⁹² Ir).
Beal K, McCormick B, Zelefsky MJ, Borgen P, Fey J, Goldberg J, et al. Single-fraction intraoperative radiotherapy for breast cancer: early cosmetic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(1):19-24.	Utiliza braquiterapia (¹⁹² Ir).
Stitzenberg KB, Klauber-Demore N, Chang XS, Calvo BF, Ollila DW, Goyal LK, et al. In vivo intraoperative radiotherapy: A novel approach to radiotherapy for early stage breast cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14(4):1515-6.	Póster de congreso.
Della Sala SW, Pellegrini M, Bernardi D, Franzoso F, Valentini M, Di Michele S, et al. Mammographic and ultrasonographic comparison between intraoperative radiotherapy (IORT) and conventional external radiotherapy (RT) in limited-stage breast cancer, conservatively treated. Eur J Radiol. 2006;59(2):222-30.	Evalúa modificaciones mamográficas y ecográficas (distorsiones estructurales, edema, necrosis adiposa, calcificaciones).
Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: Long-term clinical and cosmetic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(5):1410-5.	Tratamiento de los pacientes anterior a 1995.
Reitsamer R, Peintinger F, Kopp MC, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation - A sequential intervention study. Strahlenther Onkol. 2004;180(1):38-44.	Serie incluida en un estudio posterior.
Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoca W, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. Eur J Cancer. 2002;38(12):1607-10.	Serie incluida en un estudio posterior.
Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Deutschmann H, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: Results and considerations. Int J Cancer. 2006;118(11):2882-7.	Mayoría de los pacientes son tratados antes del 2000
Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, D'Souza DP, Baum M. Reducing radiotherapy dose in early breast cancer: the concept of conformal intraoperative brachytherapy. Br J Radiol. 2004;77(916):279-84.	Revisión narrativa.
Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). Am J Surg. 2007;194(4):507-10.	Revisión narrativa. No aporta resultados de interés.
Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Schoeber C, Schaefer J, Steil V, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. BMC Cancer. 2007;7:178.	Tamaño muestral <30 pacientes.
Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. Breast Cancer Res Treat. 2005;93(1):55-9.	Evalúa dosis tolerable efectiva.
Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. Breast Cancer Res Treat. 2006;96(1):47-51.	Serie incluida en otra más reciente.

Anexo G. Criterios de toxicidad RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer)

✓ Toxicidad aguda: hasta 6 meses después de la finalización de la radioterapia

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Piel (mama)	-Sin cambios	-Quiste epidermoide -Eritema leve o sordo -Depilación -Escamación seca -Disminución de la sudoración	-Eritema doloroso -Descamación irregular húmeda -Edema moderado	-Descamación húmeda en pliegues distintos a la piel -Edema con fovea (pícor)	-Ulceración -Hemorragia -Necrosis
Tracto GI superior	-Sin cambios	-Anorexia con pérdida de peso <5% -Náuseas que no precisan antieméticos -Dolor abdominal que no precisa analgesia	-Anorexia con pérdida de peso <15% -Náuseas que precisan antieméticos -Dolor que precisa analgesia	-Anorexia con pérdida de peso >15% o que precisa sonda nasogástrica o nutrición parenteral -Náuseas o vómitos que precisan sonda nasogástrica o nutrición parenteral -Dolor abdominal severo a pesar de la medicación -Hematemesis o melenas -Distensión abdominal	-Ileo, obstrucción aguda o subaguda, perforación sangrado que precisa transfusión -Dolor abdominal que requiere derivación abdominal
Tracto GI inferior (incluida pelvis)	-Sin cambios	-Aumento de la frecuencia del ritmo intestinal que no requiere medicación. -Discomfort rectal que no precisa analgesia	-Diarrea que precisa control farmacológico -Secreción rectal mucosa -Dolor abdominal o rectal que precisa analgesia	-Diarrea que requiere soporte parenteral -Secreción rectal mucosa o hemática -Distensión abdominal	-Obstrucción aguda o subaguda, perforación, sangrado que precisa transfusión -Dolor abdominal que requiere derivación intestinal
Genito-urinario	-Sin cambios	-Polaquiuria y nicturia doble a la basal -Disuria, urgencia que no requiere medicación	-Frecuencia urinaria <1 hora -Disuria, dolor pélvico o espasmos vesicales que requieren analgesia	-Frecuencia con urgencia y nicturia <1 hora, -Disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere opiáceos frecuentes -Hematuria macroscópica con o sin coágulos	-Hematuria que precisa transfusión -Obstrucción aguda no secundaria a coágulos, ulceración o necrosis

Fuente: RTOG (Radiation Oncology Therapy Group). RTOG/EORTC Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria. Philadelphia: RTOG; 2010 [Citado 09 jun 2010]. Disponible en: <http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html>

✓ **Toxicidad tardía: después de 6 meses de la realización de la radioterapia**

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Piel (mama)	-Ninguno	-Ligera atrofia -Cambios de pigmentación -Alguna pérdida de cabello	-Atrofia -Telangiectasia -Pérdida total de cabello	-Atrofia marcada -Telangiectasia total	-Ulceración
Intestino	-Ninguno	-Diarrea leve -Calambres leves -Evacuación intestinal 5 veces al día -Ligero sangrado rectal	-Cólico y diarrea moderada -Evacuación intestinal >5 veces al día -Mucus rectal excesivo o sangrado intermitente	-Obstrucción o sangrado que requiere cirugía	-Obstrucción -Perforación fístula
Hígado	-Ninguno	-Lasitud leve -Náuseas, dispepsia -Función hepática ligeramente anormal	-Síntomas moderados -Algunas pruebas de función hepática anormales -Albumina sérica normal	-Insuficiencia hepática -Albumina baja -Edema o ascitis	-Necrosis -Encefalopatía o coma hepático
Riñón	-Ninguno	-Albuminuria transitoria -Leve deterioro de la función renal -Urea 25-35 mg -Creatinina 1,5-2,0 mg -Aclaramiento creatinina >75%	-Albuminuria persistente -Hipertensión leve -Urea >36-60 mg -Aclaramiento creatinina 50-74%	-Albuminuria grave -Hipertensión grave -Anemia persistente (<10g) -Insuficiencia renal grave -Urea >60 mg -Creatinina >4,0 mg -Aclaramiento creatinina <50%	-Hipertensión maligna -Coma urémico -Urea >100%
Vejiga	-Ninguno	-Ligera atrofia epitelial -Telangiectasia menor (hematuria microscópica)	-Frecuencia moderada -Telangiectasia generalizada -Hematuria macroscópica intermitente	-Disuria frecuente y severa -Telangiectasia generalizada y severa (petequias frecuentes) -Hematuria frecuente -Reducción de la capacidad vesical (<150 cc)	-Necrosis -Contractación vesical (<100 cc) -Cistitis hemorrágica severa

Fuente: RTOG (Radiation Oncology Therapy Group). RTOG/EORTC Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria. Philadelphia: RTOG; 2010 [citado 09 jun 2010]. Disponible en: <http://www.rtog.org/members/toxicity/late.html>

Anexo H. Criterios de toxicidad escala SOMA-LENT (Late effects of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic)

Toxicidad mama		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Subjetivo	Dolor	- Ocasional y leve prurito	- Intermitente y soportable	- Persistente e intenso	- Refractario y muy doloroso
	Edema	- Asintomático	- Sintomático	- Disfunción secundaria	
Objetivo	Fibrosis Necrosis	- Incremento de la densidad poco palpable	- Incremento densidad definido y solidez	- Densidad muy marcada - Retracción	
	Telangiectasia	- <1/cm ²	- 1-4/cm ²	- >4/cm ²	
	Linfoedema brazo (circunferencia)	- Incremento 2-4cm	- Incremento >4-6cm	- Incremento >6cm	- Incapacidad del brazo, angiosarcoma
	Retracción Atrofia	- 10-25%	- >25-40%	- >40-75%	- Toda la mama
	Úlcera	- Epidermis ≤1cm ²	- Dermis >1 cm ²	- Subcutánea	- Exposición del hueso, necrosis
Cuidados	Dolor	- Ocasional, sin medicamentos	- Regular, sin medicamentos	- Regular, con medicamentos	- Intervención quirúrgica
	Edema			- Intervención médica	- Mastectomía
	Linfoedema brazo			- compresión envolvente, fisioterapia intensa	- Intervención quirúrgica, amputación
	Atrofia				- Intervención quirúrgica, mastectomía
	Úlcera		- Intervención médica	- Intervención quirúrgica, desbridamiento	- Intervención quirúrgica, mastectomía
Analítica	Fotografía	Evaluación fotográfica de la piel sin cambios			Si/No, fecha
	Medida	Evaluación del tamaño de la mama y diámetro del brazo			Si/No, fecha
	Mamografía	Evaluación del espesor y densidad de la piel			Si/No, fecha
	TAC/ RNM	Evaluación del tamaño, atrofia y fibrosis			Si/No, fecha

Toxicidad intestinal		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Subjetivo	Frecuencia deposición	- 2-4/día	- 5-8/día	- >8/día	- Diarrea
	Consistencia deposición	- Pastosas	- Líquidas	- Moco, acuosas, oscuras	
	Dolor	- Ocasional y mínimo	- Intermitente y tolerable	- Persistente e intenso	- Refractario
	Estreñimiento	- 3-4/semanas	- Sólo 2/semana	- Sólo 1/semana	- 10 días sin deposición
Objetivo	Melena	- Oculta, ocasional	- Intermitente, tolerable - Hb normal	- Persistente - 10-20% disminución en Hb	- Refractaria o sangre franca - >20% disminución en HB
	Pérdida de peso desde tratamiento	- ≥5-10%	- >10-20%	- >20-30%	- >30%
	Estenosis	- >2/3 diámetro normal con dilatación	- 1/3-2/3 diámetro normal con dilatación	- <1/3 diámetro normal con dilatación	- Obstrucción completa
	Ulceración	- Superficial <1cm ²	- Superficial >1cm ²	- Úlcera profunda	- Perforación, fístula

Cuidados	Dolor	-Ocasional, sin narcóticos	-Regular, sin narcóticos	-Regular, narcóticos	-Intervención quirúrgica
	Consistencia/frecuencia heces	- Dieta modificada	- Antidiarreicos no narcóticos regular	- Antidiarreicos no narcóticos continuos	
	Sangrado	- Tratamiento hierro	- Transfusión ocasional	- Transfusión frecuente	-Intervención quirúrgica
	Estenosis	- Ocasional adaptación dieta	- Adaptación dieta	- Intervención medica	-Intervención quirúrgica
	Ulceración			-Intervención médica	-Intervención quirúrgica
Analítica	CT	Grado de adelgazamiento de la pared, senos y formación de fístulas			
	RMN	Grado de adelgazamiento de la pared, senos y formación de fístulas			
	Estudio absorción	Absorción de proteínas y grasa, balance metabólico			
	Tránsito bario	Luz y peristaltismo			

Toxicidad rectal		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Subjetivo	Tenesmo	-Urgencia ocasional	- Urgencia intermitente	- Urgencia persistente	- Refractario
	Pérdida de mucosa	- Ocasional	- Intermitente	-Persistente	- Refractario
	Control esfínter	- Ocasional	- Intermitente	- Persistente	- Refractario
	Frecuencia deposiciones	- 2-4/día	- 4-8/día	- >8/día	- Diarrea incontrolable
	Dolor	- Ocasional y mínimo	- Intermitente y tolerable	- Persistente e intenso	- Refractario y excruciante
Objetivo	Sangrado	- Oculto	- Ocasional - >2/semana	- Persistente, diarrea	- Rectorragia masiva
	Ulceración	- Superficial <1cm2	- Superficial >1cm2	- Úlcera profunda	- Perforación, fístula
	Estenosis	- >2/3 diámetro normal con dilatación	-1/3-2/3 diámetro normal con dilatación	-<1/3 diámetro normal con dilatación	- Obstrucción completa
Cuidados	Tenesmo/frecuencia heces	-Ocasional, <2 antidiarreicos semana	-Regular, >2 antidiarreicos semana	- Múltiple, >2 antidiarreicos semana	- Cirugía, colostomía permanente
	Dolor	- Ocasional, sin narcóticos	- Regular, sin narcóticos	- Regular con narcóticos	- Cirugía
	Sangrado	- Laxantes, tratamiento hierro	- Transfusión ocasional	- Transfusión frecuente	- Cirugía, colostomía permanente
	Ulceración	- Modificación dieta, laxantes	- Corticoides ocasionales	- Enema de esteroides, O2 hiperbárico	- Cirugía, colostomía permanente
	Control esfínter	- Uso ocasional pañales	- Uso intermiten pañales	- Uso persistente pañales	- Cirugía, colostomía permanente
Analítica	Enema opaco	Luz y peristaltismo			
	Rectoscopia	Luz y superficie mucosa			
	CT	Grado de adelgazamiento de la pared, senos y formación de fístulas			
	RMN	Grado de adelgazamiento de la pared, senos y formación de fístulas			
	Manometría anal	Estudio de funcionalidad rectal			
	Ecografía	Grado de adelgazamiento de la pared, senos y formación de fístulas			

Fuente: NHS Foundation. At the forefront of cancer care, research and education. [actualizado 18 Mar 2009; citado 09 jun 2010]. Disponible en: http://www.christie.nhs.uk/pro/depts/clinonc/lent_soma/questionnaires.aspx

Anexo I. Artículos excluidos cáncer colorrectal

CITA	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Valentini V, Coco C, Rizzo G, Manno A, Crucitti A, Mattana C, et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. <i>Surgery</i> . 2009;145(5):486-94.	Tamaño muestral <30 pacientes tratados con IORT
Calvo FA, Gómez-Espi M, Díaz-González JA, Alvarado A, Cantalapiedra R, Marcos P, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. <i>Radiother Oncol</i> . 2002;62(2):201-6.	Incluido en estudio previo
Mannaerts GH, Schijven MP, Hendriks A, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T. Urologic and sexual morbidity following multimodality treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2001;27(3):265-72.	Serie actualizada por otra posterior.
Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. <i>Surg Oncol Clin N Am</i> . 2003;12(4):993-1013, ix.	Revisión narrativa.
Treiber M, Oertel S, Weitz J, Krempien R, Bischof M, Wannenmacher M, et al. Intraoperative radiotherapy for rectal carcinoma. <i>Recent Results Cancer Res</i> . 2005;165:238-44.	Revisión narrativa.
Moore HG, Shoup M, Riedel E, Minsky BD, Alektiar KM, Ercolani M, et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2004;47(10):1599-606.	Utiliza braquiterapia (¹⁹² Ir).
Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, Liao K, Paty PB, Cohen AM, et al. Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2002;45(5):585-92.	Revisión narrativa.
Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y, Tanaka Y, Nakamura T, Saguchi T, et al. Predictors of tumor downsizing and regression with preoperative radiotherapy alone and with concomitant tegafur/uracil (UFT) for resectable advanced rectal adenocarcinoma. <i>Hepatogastroenterology</i> . 2007;54(76):1107-12.	Evalúa marcadores pronósticos de la apoptosis (Al, p53, p21, ki-67).
Valentini V, De Paoli A, Gambacorta MA, Mantini G, Ratto C, Vecchio FM, et al. Infusional 5-fluorouracil and ZD1839 (Gefitinib-Iressa) in combination with preoperative radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a phase I and II Trial (1839IL/0092). <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2008;72(3):644-9.	Evalúa la asociación del gefitinib al tratamiento combinado.
Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C, Nuytens JJ, Marinelli AW, Wiggers T, et al. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2007;33(4):452-8.	Utiliza braquiterapia (¹⁹² Ir).
Rutten HJ, Mannaerts GH, Martijn H, Wiggers T. Intraoperative radiotherapy for locally recurrent rectal cancer in The Netherlands. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2000;26 Suppl A:S16-20.	Serie incluida en un estudio posterior.
Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T. Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2001;44(12):1749-58.	Tamaño muestral <30 pacientes.
Haddock MG, Nelson H, Donohue JH, Taylor WE, Devine RM, Nagorney DM, et al. Intraoperative electron radiotherapy as a component of salvage therapy for patients with colorectal cancer and advanced nodal metastases. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2003;56(4):966-73.	Tratamiento de la mayoría de los pacientes anterior a 1995.
Doglietto GB, Ratto C, Valentini V. La radioterapia intraoperatoria (IORT) nel trattamento del cancro del retto. <i>Ann Ital Chir</i> . 2001;72(5):567-71.	Tratamiento de los pacientes anterior a 1995.

