



RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA



Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias Nº 22
Madrid, Diciembre de 1999

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo**

Sinesio Delgado, 6 - Pabellón 3
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 387 78 40 - 91 387 78 00
Fax: 91 387 78 41

Edita: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-99-019-8
I.S.B.N.: 84-930379-7-4
Depósito Legal: M-49688-1999

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

0.T.23763

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Dirección y coordinación:

José L. Conde Olasagasti

Elaboración y redacción:

Ana López de Andrés
José M.^a Amate Blanco

Revisores Externos:

Gregorio Aragón de la Cruz
(Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital Clínica Puerta de Hierro)

Antonio Brugarolas Masllorens
(Departamento de Oncología.
Clínica Universitaria de Navarra)

Felipe A. Calvo
(Servicio de Oncología.
Hospital Universitario Gregorio Marañón)

Edición y diseminación:

Antonio Hernández Torres
M.^a Antonia Ovalle Perandones

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias expresa su reconocimiento a los revisores externos por las observaciones y sugerencias formuladas. Asimismo, precisa que esta colaboración desinteresada no significa la plena adhesión de tales revisores a los contenidos del presente documento, que son responsabilidad exclusiva de la AETS.

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo
«Radioterapia Intraoperatoria»
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 1999

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Índice

| | Pág. |
|---|------|
| ABREVIATURAS | 7 |
| RESUMEN | 9 |
| SUMMARY | 11 |
| INAHTA STRUCTURED ABSTRACT | 13 |
| INTRODUCCIÓN | 15 |
| 1. Características generales de la radioterapia intraoperatoria | 15 |
| 2. Aspectos organizativos de la técnica | 16 |
| 3. Objetivo del informe | 18 |
| METODOLOGÍA | 19 |
| RESULTADOS POR LOCALIZACIONES | 21 |
| 1. Cáncer pancreático | 21 |
| 2. Cáncer de pulmón | 23 |
| 3. Cáncer gástrico | 24 |
| 4. Cáncer de recto: recidiva pélvica | 25 |
| 5. Cáncer colorrectal primario localmente avanzado | 25 |
| 6. Glioma maligno | 25 |
| 7. Cáncer ginecológico | 26 |
| 8. Cáncer de vejiga | 26 |
| 9. Sarcomas óseos | 27 |
| 10. Sarcoma de partes blandas retroperitoneal | 27 |
| 11. Autotrasplante de médula ósea | 28 |
| 12. Cáncer de cabeza y cuello | 28 |
| 13. Cáncer del conducto biliar | 28 |
| 14. Cáncer de tiroides | 28 |
| DISCUSIÓN | 29 |
| 1. Metodología empleada: revisión sistemática | 29 |
| 2. Artículos seleccionados | 29 |
| 3. Localización del proceso tumoral | 30 |
| CONCLUSIONES | 33 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 35 |
| APÉNDICE | 39 |
| ANEXO: Resúmenes de los artículos seleccionados | 45 |

Abreviaturas

| | |
|------------|--|
| AJCC | <i>American Joint Committee on Cancer.</i> |
| Gy | Gray. Unidad de dosis de radiación absorbida equivalente a 100 rad. |
| IORT (RIO) | <i>Intraoperative Radiation Therapy (Radioterapia Intraoperatoria).</i> |
| MeV | Megaelectronvoltio. Unidad de medida de la energía de los rayos X empleada en radioterapia. |
| REF | Radiación Externa Fraccionada. |
| RTOG | <i>Report by the Radiation Therapy Oncology Group.</i> |
| TNM | Sistema de estadiaje de los tumores referido a: T: Tumor primario. N: Ganglios linfáticos regionales. M: Metástasis distante. |

Resumen

1. Introducción y objetivo

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica que permite la administración única, en el lecho quirúrgico, de una alta dosis de radiación ionizante, con la finalidad de mejorar el control local del tumor. Esta técnica permite realizar una demarcación visual y palpable del tumor, así como excluir físicamente del campo irradiado las estructuras «dosis-sensibles», sea por desplazamiento o por protección de las mismas. El objetivo de este informe ha sido evaluar la efectividad diferencial de la RIO en función de la evidencia científica disponible, atendiendo no sólo a los resultados sobre el control local del tumor, sino, especialmente, al impacto de la supervivencia del paciente.

2. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica. Las fuentes utilizadas fueron Medline (WebSPIRS from Silverplatter, Versión 4.1 b2), Cochrane y las bases de datos de Tesis Doctorales Españolas (TESEO). La búsqueda incluyó los años 1990 a 1999, utilizándose las siguientes palabras clave: *intraoperative radiation therapy* y *clinical trial*. Se incluyeron en el estudio todos aquellos artículos, tanto en inglés como en castellano, que proporcionaran datos primarios originales.

3. Resultados

El **cáncer de páncreas** es la enfermedad más frecuentemente tratada con RIO, aunque para conseguir un adecuado control local del tumor es recomendable la combinación de RIO, radioterapia externa postquirúrgica y quimioterapia. La aplicación de esta tecnolo-

gía en el tratamiento del cáncer pancreático no presenta complicaciones serias, permitiendo a los pacientes completar la terapia. Se registran mejorías en la supervivencia clínicamente relevantes, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativas. En los pacientes con **cáncer de pulmón no microcítico**, la tasa global de respuesta y la supervivencia sin el proceso a los 25 meses fueron de 49,6 y 83,3%, respectivamente. Sin embargo, la incertidumbre relativa a los efectos adversos de la RIO sobre las vísceras torácicas limita el uso de la RIO en localizaciones tumorales en el tórax alto. Al parecer, la estrategia más favorable se sustenta en la combinación de quimioterapia con ambas formas de radioterapia, intraoperatoria y externa fraccionada. La RIO ha mejorado la supervivencia de los pacientes con **cáncer gástrico** que presentaban invasión de serosa positiva, metástasis del ganglio linfático confinado dentro del grupo n_2 , n_3 o estadios II a III del tumor. Paralelamente, algunos estudios concluyen que esta técnica es inefectiva en los pacientes con tumores gástricos más avanzados. En la terapia del **cáncer de recto** de alto riesgo local han mejorado las tasas del control local tras la aplicación de RIO; sin embargo, la progresión sistémica se cifra en no menos del 50%, aunque puede mejorar mediante quimioterapia. El cáncer colorrectal primario localmente avanzado constituye un buen modelo para comprobar el control local promovido por la RIO, que se muestra eficaz erradicando la recidiva local.

4. Conclusiones

Los artículos seleccionados muestran los resultados de los estudios dependiendo del tipo de tumor, de su localización y estadio. Aunque la mayoría de los resultados presentan relevancia clínica, no suelen ser estadísticamente significativos. En ciertas localizaciones y según estadios se aprecia un buen control loco-regional, aunque no siempre se traduzca en un aumento de la supervivencia. Por tanto, es necesario revisar el diseño de los nuevos

estudios y definir claramente las variables finales. La aplicación de la RIO se debe planificar cuidadosamente, estableciendo la duración del procedimiento quirúrgico en función de la localización del tumor, localización del

aplicador y movilización de los órganos y estructuras normales fuera del campo del tratamiento para disminuir las posibles complicaciones.

Summary

1. Introduction and Objective of the Report

Intra-operative radiation therapy (IORT) is a technology allowing the delivery of a large single dose of ionising radiation, in the operative bed, in order to enhance local control of selected malignant tumours. This technique allows a visual and palpable tumour demarcation. It also permits normal dose-limiting tissues to be physically excluded from the treatment field either by displacement or by protection with lead shields. The goal of this report is to evaluate the differential effectiveness of IORT regarding the scientific evidence available; taking into account, not only the results on the local control of the tumour, but especially the impact on patient survival.

2. Methodology

A systematic review of the scientific literature was carried out. Medline (WebSPIRS from Silverplatter Version 4.1 b2), Cochrane and TESEO were the databases used from 1990 up to 1999, including the key words «*intraoperative radiation therapy*» and «*clinical trial*». Inclusion criteria were articles in English or Spanish providing primary data.

3. Results

Pancreatic cancer is the illness most frequently treated with IORT. Although to obtain an adequate local control of the tumour, the combination of IORT with external postoperative radiotherapy and chemotherapy is often recommended. The application of IORT in the treatment of pancreatic cancer does not present serious complications, thus allowing patients to complete the therapy. There is a clinically relevant improvement in the survival of

patients, but these differences are not statistically significant. Patients with **non-small-cell lung cancer** showed, at 25 months, an overall local response rate and a recurrence-free survival rate of 49.6% and 83.3%, respectively. However, the use of IORT in this condition is limited by the uncertainty of its adverse effects on the thoracic viscera. It seems that the most favourable strategy appears to be the combination of chemotherapy with both forms of radiotherapy (IORT and EFRT, external fractioned radiotherapy). IORT has improved the survival of patients with **gastric cancer** who have proved to be positive for serosal invasion, metástasis to lymph nodes of group n_2 , n_3 or tumour stages II to III. Other studies conclude that IORT is less effective on patients with more advanced tumours. In **rectal cancer** therapy, the local control rates are improved after the application of IORT. Nevertheless, it has been described that the incidence of systemic progression is no less than 50% which can be improved with chemotherapy. Locally advanced primary colorectal cancer is a good model to assess local control performed by IORT, which seems effectively eradicates local recidive.

4. Conclusions

The articles selected show the results of the studies depending on the tumour type, its location and its stage. Although most of the results render clinical relevance they do not reach statistical significance. In some tumoral locations and stages, a good local and regional control is seen. However, this control is not always translated in an increase in survival. Therefore, it is necessary to revise the design of new studies and to clearly define the outcome end-points. IORT application needs to be meticulously planned, the duration of the surgical procedure needs to be established considering the location of the tumour, the placement of the radiation cone, and the mobilisation of organs and normal structures outside the treatment field in order to reduce potential complications.

INAHTA Structured Abstract

Author(s): López de Andrés A, Amate Blanco JM, Conde Olasagasti JL. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Amate-Blanco JM. **Date:** December 1999. **Pages:** 77. **References:** 75. **Price:** Free. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **ISBN:** 84-930379-7-4. **Technology:** IORT (IntraOperative RadiationTherapy). **MeSH keywords:** Intraoperative Radiation Therapy, Electron Beam Intraoperative Radiation Therapy, Clinical Trial. **Other Keywords:** Radiation Therapy, External Beam Radiotherapy, Surgery, Cancer.

Purpose of assessment: The goal of this report is to evaluate the differential effectiveness of IORT regarding the scientific evidence available; taking into account, not only the results on the local control of the tumour, but especially the impact on patient survival.

Clinical review: Structured and systematic review using Medline, Cochrane and TESEO from 1990 up to 1999. Inclusion criteria were articles in English or Spanish providing primary data.

Data Sources: MEDLINE (WebSPIRS from Silverplatter Versión 4.1 b2), Cochrane Library and TESEO database. **Basis for data selection:** Originals containing primary data of different tumoral areas, using IORT. **Review process:** Undertaken by experts in different radiotherapy areas. **Cost/economic analysis:** No. **Expert opinion:** Expert review.

Content of report/Main findings: **Pancreatic cancer** is the illness most frequently treated with IORT. Although to obtain an adequate local control of the tumour, the combination of IORT with external postoperative radiotherapy and chemotherapy is often recommended. The application of IORT in the treatment of pancreatic cancer does not present serious complications, thus allowing patients to complete the therapy. There is a clinically relevant improvement in the

survival of patients, but these differences are not statistically significant. Patients with **non-small-cell lung cancer** showed, at 25 months, an overall local response rate and a recurrence-free survival rate of 49.6% and 83.3%, respectively. However, the use of IORT in this condition is limited by the uncertainty of its adverse effects on the thoracic viscera. It seems that the most favourable strategy appears to be the combination of chemotherapy with both forms of radiotherapy (IORT and EFRT, external fractioned radiotherapy). IORT has improved the survival of patients with **gastric cancer** who have proved to be positive for serosal invasion, metastasis to lymph nodes of group n_2 , n_3 or tumour stages II to III. Other studies conclude that IORT is less effective on patients with more advanced tumours. In **rectal cancer** therapy, the local control rates are improved after the application of IORT. Nevertheless, it has been described that the incidence of systemic progression is no less than 50% which can be improved with chemotherapy. Locally advanced primary colorectal cancer is a good model to assess local control performed by IORT, which seems effectively eradicates local recidive.

Recomendations/Conclusions: The articles selected show the results of the studies depending on the tumour type, its location and its stage. Although most of the results render clinical relevance they do not reach statistical significance. In some tumoral locations and stages, a good local and regional control is seen. However, this control is not always translated in an increase in survival. Therefore, it is necessary to revise the design of new studies and to clearly define the outcome end-points. IORT application needs to be meticulously planned, the duration of the surgical procedure needs to be established considering the location of the tumour, the placement of the radiation cone, and the mobilisation of organs and normal structures outside the treatment field in order to reduce potential complications.

Introducción

1. Características generales de la radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una modalidad terapéutica que permite incorporar al tratamiento del cáncer una dosis única de alta radiación durante la intervención quirúrgica en un tumor no resecado o en el lecho quirúrgico, mientras que los tejidos normales sin afectación tumoral son desplazados del haz de radiación (Calvo, 1999).

Los datos, en gran parte derivados de estudios experimentales realizados en perros, sugieren que la tolerancia de los tejidos normales a una exposición única de radiación ionizante es sustancialmente menor que con la radiación externa fraccionada (REF). Se ha descrito que los grandes vasos, aorta y vena cava, uréter y conductos biliares, toleran dosis máximas en un intervalo entre 20 y 50 Gy; han aparecido neuropatías periféricas tras una fracción única de 25 Gy; y en huesos se ha observado necrosis con 35 Gy (Cox, 1994; Willet, 1989). En síntesis, cuando se asocian 50 Gy fraccionados a RIO la tolerancia de tejidos normales se compromete. El límite recomendable en las estructuras más *dosis-sensibles* (uréter, nervio periférico, vía biliar) es 10-20 Gy RIO + 50 Gy REF (Gillete, 1999; Sindelar, 1999).

Sin embargo, la RIO es una técnica que permite la administración única, sobre el mismo lecho quirúrgico, de una alta dosis de radiación ionizante, dependiendo de la localización tumoral y de la carga neoplásica postquirúrgica (residuo macro, micro o no resección), con la finalidad de mejorar el control local sobre el tumor (Cox, 1994; Willet, 1999).

La ventaja que, en principio, ofrece la RIO radica en la posibilidad de realizar una demarcación visual y palpable del tumor, así como de excluir del campo irradiado las estructuras «dosis-sensibles», sea por desplazamiento o por protección de las mismas (Cox, 1994).

Entre tales estructuras «dosis-sensibles» se incluyen el uréter, el conducto biliar y los nervios periféricos. Los nervios pueden ser muy difi-

les de proteger o excluir del campo de aplicación de la RIO, según cuál sea la localización del tumor, ya que pueden estar contiguos o incluidos en él. Por tanto, ante la posibilidad de alcanzar tejidos adyacentes normales, es necesario establecer los límites de tolerancia de la RIO (Kinsella, 1989; Gunderson, 1997).

Para facilitar la aplicación de la RIO tras la resección quirúrgica, es necesario ajustar las características de la misma: la duración del procedimiento quirúrgico; la exposición del área incluida; la colocación del aplicador de radiación, y la movilización de los órganos y estructuras normales fuera del campo de tratamiento para reducir las posibles complicaciones. Por tanto, es necesario planificar meticulosamente el proceso de aplicación de la RIO, y operar al paciente en la sala de radioterapia o en quirófano próximo a la unidad de radioterapia (Brady, 1990); todo lo cual viene a exigir un sistema organizativo diseñado específicamente para coordinar este tipo de tratamientos que requieren la íntima colaboración de cirujanos, anestesistas, patólogos y radioterapeutas.

Otra particularidad que se debe recoger en los estudios sobre RIO es el establecimiento de guías de dosis sobre «bioequivalencia» de RIO para la utilización sola o combinada con la REF (Kinsella, 1989). Se considera que la efectividad biológica de la dosis única de RIO es equivalente a dos o tres veces el valor numérico de la dosis total de REF. Así, cuando se administran de 45 a 50 Gy con la REF y 10 Gy con la RIO, la dosis efectiva en el campo irradiado (con superposición de ambos componentes radioterápicos) es de 65 a 80 Gy. Si se añade a las dosis anteriores de REF una administración de 15 Gy con la RIO, la dosis en el volumen blanco radioterápico máximo estará comprendida entre 75 a 95 Gy; y si se añaden 20 Gy de RIO, la dosis efectiva será de 85 a 110 Gy (Gunderson, 1997).

Si bien un tratamiento intensivo con alta dosis total acumulativa con REF puede mejorar el control local del tumor, se acompaña de riesgo de causar graves complicaciones que requerirían hospitalización e intervención quirúrgica. Un exceso de REF puede causar problemas en el intestino delgado o grueso, como la aparición de fistulas, perforación, etc., que pueden requerir cirugía adicional (Gunderson, 1997).

En pacientes con neoplasias locales avanzadas sometidas a un tratamiento agresivo, se puede producir mayor morbilidad que la causada por el propio tumor. Por ejemplo, cuando la REF se aplica en el cáncer rectal local avanzado, la toxicidad producida es consecuencia del aumento de la dosis (Gunderson, 1997).

Como consecuencia de las limitaciones de la REF se han buscado alternativas para mejorar la tasa del control local sin aumentar la aparición de las complicaciones, entre ellas la asociación de la RIO y dosis altas de braquiterapia. Otra alternativa, descrita por Yamada et al., ha sido la combinación de la RIO con hipertermia (Yamada, 1992), con radiosensibilizadores o con radioprotectores (Gunderson, 1999). Históricamente, en los ensayos japoneses realizados en los años sesenta, como en los primeros ensayos realizados en los Estados Unidos, la RIO era la única modalidad de radioterapia que utilizaba dosis únicas de radiación de 20 a 40 Gy. Los investigadores del Hospital General de Massachusetts y de la Clínica Mayo utilizaron la RIO como dosis de «sobreimpresión» en combinación con la REF, la quimioterapia y la máxima resección quirúrgica, en función de la indicación de la localización tumoral (Gunderson, 1983; Gunderson, 1997).

La combinación de la RIO y de la REF permite aprovechar las ventajas de ambas técnicas: englobar áreas extensas por la utilización de la REF e incluir selectivamente la zona tumoral por la acción de la RIO. La finalidad de la utilización de la REF previa a la resección quirúrgica es reducir el volumen del tumor, mejorar la capacidad de resección del mismo, disminuir la reacción inflamatoria asociada y tratar preventivamente las regiones ganglionares. A menudo, esta REF prequirúrgica se complementa con quimioterapia tras la cirugía, después de la aplicación de la RIO durante el procedimiento quirúrgico (Brady, 1990).

Las principales ventajas que se obtienen de la combinación de RIO y de REF en pacientes con lesiones locales avanzadas son (Gunderson, 1997):

1. La REF posibilita la reducción del volumen del tumor, favoreciendo la posibilidad de realizar una resección tumoral más completa.
2. La posible alteración de la implantabilidad de las células tumorales, que de otro modo se diseminan durante la resección quirúrgica marginal o parcial.

Se han descrito diversas estrategias que incluyen la complejidad de la combinación de

RIO y REF en el tratamiento del cáncer pancreático, tanto antes como después de la cirugía. En conjunto, se manifiesta un mejor control local del tumor, aunque no se traduce en una mejora de la supervivencia, por la frecuente aparición de metástasis distantes (Garton, 1993).

Otra característica asociada a la utilización de la RIO es que permite la asociación con fármacos radiosensibilizantes, que de este modo sólo precisarán de una sola administración (Cox, 1994), con la consiguiente minimización de posibles efectos adversos y en mejora de las expectativas de tolerancia. Entre estos fármacos radiosensibilizantes bajo investigación destaca el etanidazol como un adyuvante a la radioterapia en el tratamiento del cáncer (Martindale, 1996).

En la literatura se describen los criterios de selección de pacientes susceptibles de tratamiento con RIO (Gunderson, 1997), que esencialmente responden a cualquiera de las situaciones en que:

1. La resección exclusiva, aun siendo máxima, no permite un control local aceptable; es decir, no previene la aparición de una alta proporción de tumor microscópico residual.
2. El tratamiento requiere dosis externas entre 60 y 70 Gy o superiores.
3. La RIO se puede realizar en el mismo acto que la resección quirúrgica.
4. La combinación de la RIO con la REF se traduce, teóricamente, en intensidad terapéutica con mayor posibilidad de curación que de desarrollo de complicaciones.
5. No hay ninguna evidencia de metástasis sistémicas o diseminación peritoneal, salvo excepciones: resección radical de metástasis solitarias, excelentes opciones quimioterápicas, lenta progresión de la enfermedad sistémica.

2. Aspectos organizativos de la técnica

Los aspectos descritos en la literatura para articular y consolidar un programa de actuación en la utilización de la RIO son (Fraass, 1985; Calvo, 1997):

- En una primera fase de implantación del programa se debe establecer un nivel progresivo de actividad asistencial, limitando en la práctica el número de profesionales implicados y las indicaciones clínicas abordadas con RIO.

Los profesionales implicados, en un principio, son: técnicos en radioterapia; enfermería quirúrgica, de anestesia y de oncología radioterápica. Las actuaciones de cada profesional han de ser nítidamente protocolizadas. El desarrollo de estos documentos debe contemplar tres periodos: antes, durante y después de la RIO.

Una vez superada la fase inicial de implantación, y siempre que exista evidencia científica disponible, se puede extender el programa dentro de la institución a otros grupos terapéuticos e indicaciones terapéuticas.

- Desarrollar protocolos intramurales en tipos de tumores en los cuales existen ya datos positivos de experiencias clínicas previas con RIO.

Es decir, los criterios de selección de los pacientes se deben fundamentar en el estadiaje de la enfermedad, con especial énfasis en su extensión loco-regional, criterios de reseccabilidad quirúrgica y previsión de condiciones anatómicas postquirúrgicas para la ejecución de la RIO.

La particularidad de los pacientes incluidos en un programa de RIO requiere un seguimiento meticuloso de los patrones de progresión de la enfermedad, con especial énfasis en el comportamiento del área loco-regional tratada con RIO, respecto al control tumoral. Asimismo, se intensifica y se estudia de forma prospectiva la tolerancia de los tejidos normales tanto en el área de máxima intensidad de aplicación de RIO como en el volumen de irradiación externa, si ésta es necesaria.

- Organizar la coordinación hospitalaria que permita la realización de la cirugía lo más cerca posible de la instalación del acelerador lineal.

La coordinación del procedimiento de transporte es responsabilidad del oncólogo radioterápico y requiere el trabajo en equipo con los especialistas en anestesia, personal auxiliar y la enfermería especializada. La preparación de la sala de tratamiento para apoyo quirúrgico y manipulación del acelerador lineal es responsabilidad de la enfermería y técnicos en radioterapia.

La sala en que se encuentra el acelerador lineal debe estar diseñada de tal manera que permita la presencia continua de un respirador de asistencia automática para el enfermo anestesiado y la dotación de equipos adicionales de circuito cerrado de televisión para el control de los monitores de anestesia y el paciente, durante el período de tratamiento de la RIO. Asimismo, en esta sala se realizará la custodia, almacenamiento y manipulación de los aplicadores de RIO y cualquier otro elemento adicional necesario. Además, en la sala se deben incluir todos los elementos necesarios para el control apropiado de apoyo de la enfermería quirúrgica: un mínimo de instrumentación, batas, guantes y sábanas estériles, mesa de trabajo y otros.

El paciente se debe transportar y tratar en la misma mesa en que se realiza el procedimiento quirúrgico inicial de resección. La mesa en la que se aplique la RIO debe admitir la utilización de separadores de estructuras, fijos y de grandes dimensiones, así como la colocación adicional de una estructura metálica para el soporte de un respirador automático de pequeñas dimensiones, medicación de apoyo y laringoscopio, entre otros.

En ningún caso debe realizarse un procedimiento RIO sin emisión del visto bueno por parte del anestesista responsable y un consenso entre cirujanos y radioterapeutas respecto a la adecuación del paciente como candidato RIO, conforme a los protocolos establecidos.

Las decisiones clínico-dosimétricas, que incluyen el tamaño del aplicador, ángulo de bisel, energía de electrones y dosis total de cada procedimiento, son consensuadas por oncología radioterápica y radiofísica, realizándose una decisión inicial en el momento de valorar la situación postoperatoria y de indicación de RIO. Por tanto, es necesario tener en cuenta las peculiaridades dosimétricas del procedimiento: correcciones del efecto de reducción de dosis, métodos para estrechar las curvas de isodosis, solventar las diferencias anatómicas volumétricas debidas a la cirugía, así como la aplicación de la radiación sobre superficies irregulares, entre otras (McCullough, 1999).

Los datos clínico-dosimétricos posteriormente se confirman durante las maniobras de posicionamiento definitivas reali-

zadas en la sala del acelerador lineal, y se ratifican por tercera vez justo al inicio de la ejecución de la irradiación mediante la conformidad de los datos clínico-dosimétricos de la RIO que hayan permitido a los expertos en radiofísica calcular una dosis final monitorizada.

Para finalizar, el protocolo de actuación debe ser completado por los diferentes especialistas médicos que hayan participado, cuyos datos más relevantes se incluyen en la historia clínica del paciente. El último proceso de coordinación asistencial incluye el informe de alta del paciente y la consulta genérica al Comité de Tumores para la valoración del tratamiento oncológico postquirúrgico.

3. Objetivo del informe

El objetivo de este informe ha sido evaluar la efectividad que cabe atribuir a la RIO dentro de los tratamientos complejos en que se inserta, en función de la evidencia científica disponible. Si bien la RIO constituye un tratamiento esencialmente local, en la elaboración del presente informe ha prevalecido el criterio de estudiar el impacto que pueda ejercer esta técnica sobre el curso del proceso patológico; por tal motivo, nuestro análisis de resultados se ha aplicado preferentemente a los de supervivencia del paciente, antes que a los de control local o regional del tumor, que se han considerado subordinados a aquéllos.

Metodología

Las conclusiones de este informe se basan en los hallazgos obtenidos del análisis crítico de la literatura científica obtenida tras la realización de una revisión sistemática. El método implica:

- Estrategia de búsqueda bibliográfica.
- Criterios de cribado de artículos.
- Criterios de exclusión.
- Análisis y síntesis de los resultados relevantes de los artículos seleccionados.

1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda corresponde a los años 1990-1999. Como fuente se han utilizado las bases de datos Medline (WebSPIRS from Silverplatter, Versión 4.1 b2), Cochrane Library (volumen 1, 1999) y TESEO.

Las palabras clave que se han utilizado han sido: *intraoperative radiation therapy* y *clinical trial**, utilizando como lenguas de publicación el inglés y el español.

Localización de referencias según la estrategia de búsqueda durante los años 1990-1999 en Medline:

- Al incluir en la estrategia de búsqueda la clave *intraoperative radiation therapy*, el número de referencias fue 183, y si se incluía la clave *intraoperative and radiation and therapy*, la cifra ascendía hasta 534, comprobándose que los 183 artículos de la primera búsqueda se incluían en esta última.
- Si la estrategia anterior (*intraoperative radiation therapy*) se combina con la clave *clinical trial*, el número de referencias obtenido es de 36. Al combinar la estrategia (*intraoperative and radiation and therapy*) con

* Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda son los que se emplean en el sistema de codificación de MEDLINE, con independencia de la terminología específica de la disciplina en cuestión.

la clave *clinical trial*, el número de referencias asciende a 38.

Localización de referencias según la estrategia de búsqueda durante los años 1990-1999 en Cochrane Library (volumen 1, 1999):

- Al combinar las claves *intraoperative radiation therapy* y *clinical trial*, las referencias obtenidas fueron 8.

Localización de referencias según la estrategia de búsqueda en la base de datos de TESEO, del Ministerio de Educación y Cultura:

- Al incluir en la estrategia de búsqueda la palabra clave *radioterapia intraoperatoria*, se obtenían 6 tesis doctorales realizadas en España.

Esta estrategia fue finalmente ampliada para incluir aquellos artículos en los que la radioterapia se había realizado en centros españoles, cualquiera que fuere la clasificación que hubiera recibido el estudio en la base de datos consultada: serie o ensayo clínico; con objeto de incorporar al presente informe la experiencia del Sistema Nacional de Salud en esta materia.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de la revista *Oncología* desde 1990 hasta 1999, obteniéndose 2 referencias que incluían la palabra clave *radioterapia intraoperatoria*.

Por último, se han recuperado las referencias bibliográficas más relevantes citadas en los artículos seleccionados.

2. Criterios de cribado de artículos

Se realizó la recuperación y cribado de estudios utilizando los resúmenes (*abstracts*) y aplicando los siguientes criterios:

- Artículos en lengua inglesa o en castellano que suministren datos primarios.

- Estudios en los que se utilice la radioterapia intraoperatoria y que, específicamente en las bases de datos consultadas, se clasifiquen como ensayos clínicos independientemente de la localización del tumor o de la asociación con otras opciones terapéuticas, salvo aquellos considerados como ensayos clínicos en fase I/II (en estadio experimental).

3. Criterios de exclusión

El criterio de exclusión fue la imposibilidad de identificar el dato científico del control tumoral y la efectividad diferencial de la aplicación en el contexto de un protocolo terapéutico homogéneo multidisciplinar.

4. Resultados de la búsqueda bibliográfica

De un total de 52 referencias bibliográficas recuperadas durante los años 1990-1999, 36 ar-

tículos cumplieron los criterios de inclusión. Según la localización tumoral, la relación de referencias incluidas sufrió la siguiente distribución:

- En cáncer pancreático: 9.
- En cáncer de pulmón: 5.
- En cáncer gástrico: 3.
- En cáncer de recto: 3.
- En glioma maligno: 3.
- En cáncer ginecológico: 3.
- En cáncer de vejiga: 2.
- En sarcomas óseos: 2.
- En sarcoma de partes blandas retroperitoneal: 2.
- En autotrasplante de médula ósea: 1.
- En cáncer de cabeza y cuello: 1.
- En cáncer de conducto biliar: 1.
- En cáncer de tiroides: 1.

En el Anexo de este informe se identifican las publicaciones con alto factor de impacto trascendentes en el desarrollo del conocimiento científico de la RIO.

Resultados por localizaciones

1. Cáncer pancreático

Ni en los tumores pancreáticos resecables ni en aquellos que se encuentran en un estadio más avanzado, tumores irresecables, se ha demostrado que la mediana de la supervivencia tras la utilización de la RIO sea estadísticamente superior a la obtenida con otras técnicas de radioterapia estándar (Tepper, 1991; Kawamura, 1992; Johnstone, 1993), lo cual puede atribuirse a:

- Variabilidad en la selección de los pacientes. La selección de los pacientes se ha realizado en función del estadiaje del tumor, no incluyéndose aquellos pacientes con tumores clasificados en estadio I (ver Apéndice), mientras que en el estudio realizado por Kawamura et al. se ha comprobado que para mejorar la supervivencia es necesario que se seleccionen aquellos pacientes en los que el proceso está localizado.
- Complejidad de las manipulaciones quirúrgicas. Las realizadas en tumores voluminosos, en lugar de la resección radical en bloque, pueden favorecer el desarrollo de metástasis distantes. Para reducir la capacidad de diseminación de las células cancerígenas durante el procedimiento quirúrgico, se ha descrito la combinación de la RIO con REF cuando sea necesario realizar la resección del tumor.
- Variabilidad en las características de los centros. Como consecuencia de la existencia de diferencias en la práctica clínica entre los centros hospitalarios, dado que, en general, los estudios publicados son unicéntricos.

Así, en un grupo de 33 pacientes con carcinoma de páncreas resecable, la mediana de la supervivencia fue superior, aunque no estadísticamente significativa, en aquellos que estuvieron sometidos a tratamiento con RIO y terapia adyuvante, frente a los tratados únicamente con RIO (20 meses vs 18

meses) (Fossati, 1995). Estos datos se confirman en una comparación de series de casos con o sin aplicación de RIO: la mediana de la supervivencia de los pacientes con RIO adyuvante a la resección fue de 19 meses, mientras que en aquellos a los que no se administró esta técnica fue de 12 meses, diferencia que, pese a su relevancia, no era estadísticamente significativa ($p < 0,09$). En cualquier caso, es difícil analizar correctamente estos datos, porque el estudio no era aleatorizado, aunque ambos grupos eran similares en la progresión de la enfermedad, radicalidad de la operación y tratamientos postquirúrgicos; incluso el procedimiento quirúrgico fue realizado por el mismo personal (Zerbi, 1994).

Por otro lado, con la aplicación de radiación (REF postquirúrgica; RIO; o combinación de ambas técnicas) en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, éstos presentaron una mediana de supervivencia superior a la de los pacientes no tratados con ningún tipo de radiación (12,8 meses vs 7,9 meses), aunque esta diferencia tampoco era estadísticamente significativa (Hosotani, 1997).

En el caso de incluir pacientes graves (pT3), la curva de la supervivencia era mejor cuando se combinaba resección con RIO que si sólo se realizaba resección (mediana de supervivencia: 10,3 meses vs 6,5 meses) (Hosotani, 1997).

En relación con la medida de la supervivencia, la utilización de la mediana para determinar la efectividad del tratamiento resulta controvertida, y por algunos autores se ha considerado que es mejor medir la supervivencia a los dos o tres años, ya que, entre los pacientes incorporados a estos tratamientos, la mortalidad durante el primer año suele ser muy elevada (Kawamura, 1992).

En la siguiente tabla se observa la tasa actuarial de supervivencia de los pacientes con cáncer pancreático sometidos a resección y RIO vs pacientes con cáncer pancreático únicamente resecados.

Tasa de supervivencia de los pacientes con carcinoma pancreático

(Zerbi, 1994; Hosotani, 1997; Fossati, 1995)

| Período actuarial de supervivencia | Tasa en pacientes sometidos a resección y RIO (%) | Tasa en pacientes sometidos sólo a resección (%) |
|------------------------------------|---|--|
| Al año | 71 (1) 56 (2) 67 (3) | 49 (1) 33 (2) 49 (3) |
| A los 2 años | 24 (1) 14 (2) 26 (3) | 16 (1) 8 (2) 16 (3) |
| A los 3 años | 7 (1) 8 (2) 9,9 (3) | 10 (1) 4 (2) 10 (3) |

(1) Zerbi, 1994; (2) Hosotani, 1997; (3) Fossati, 1995.

En el estudio de Fossati et al. (1995), al comparar los pacientes con tumores resecaos y tratados con RIO frente a un grupo control no aleatorizado, se ha comprobado que las recurrencias locales y las no locales (intraabdominales y/o distantes) fueron 55,8 y 25%, respectivamente. Estas diferencias fueron significativas ($p < 0,02$).

Sin embargo, no siempre se han encontrado diferencias ostensibles con respecto al control loco-regional del tumor en la comparación de los pacientes sometidos a la radioterapia, sea RIO o REF, o únicamente resecaos (Johnstone, 1993). En el estudio de Tepper et al. (1991) en pacientes con carcinoma irresecaable se indica que los fallos en el control del carcinoma pancreático tras el tratamiento con RIO se deben tanto a la alta incidencia de fallo local como a la elevada proporción de pacientes que desarrollan metástasis distantes en el hígado, en las superficies peritoneales y en otras localizaciones.

El efecto de la RIO en el control local del tumor es más ostensible cuanto más exhaustiva es la resección quirúrgica, comprobándose en el estudio de Hosotani et al. (1997) que la mediana de supervivencia es mayor si la resección es completa. La RIO permite la aplicación de una alta dosis de radiación en el lecho tumoral, con efecto cancericida en la población celular. Se han descrito resultados insatisfactorios de la pancreatoduodenectomía en el cáncer pancreático, en gran medida atribuidos a la recurrencia local en torno a los ejes celiacos, venas mesentéricas y aorta, ya que no siempre se pueden disecar con mar-

gen oncológico durante el procedimiento quirúrgico (Hiraoka, 1990).

En el aspecto curativo/paliativo de la radioterapia, cabe destacar que en tumores irresecaables es más fácil controlar los residuos tumorales más pequeños que los mayores, según se aprecia en el estudio de Fossati et al. (1995), donde la mediana de supervivencia era de 8 meses en los pacientes en estadio III, mientras que en estadios tumorales superiores (IV) era de 3 meses. En uno de los estudios de comparación se ha preferido combinar radiación con resección, aunque ésta no pudiera ser total (Kawamura, 1992).

Asimismo, la tasa actuarial de supervivencia es mayor en cánceres resecaables menos avanzados, y así se puede comprobar en la siguiente tabla (Coquard, 1997):

| Estadio tumoral | 1 año (%) | 2 años (%) | 5 años (%) |
|-----------------|-----------|------------|------------|
| I | 56 | 33 | 33 |
| II | 60 | 0 | 0 |
| III | 55 | 22 | 0 |

La comparación de series de casos muestra que, si subsiste metástasis distante, es improbable que la mejora del control loco-regional afecte de forma significativa a la supervivencia (Mohiuddin, 1995). Para evitar la aparición de metástasis distantes, se ha indicado la posibilidad de aplicar ciclos de quimioterapia de forma concomitante con la radioterapia (Johnstone, 1993).

De forma general, no se han detectado complicaciones lo suficientemente graves como para impedir que los pacientes completaran el curso de la terapia (Tepper, 1991). Los problemas más serios que se han descrito, asociados con la aplicación de la RIO, han sido los gastrointestinales (Kawamura, 1992). En la comparación de series, tras el postoperatorio no se notaron complicaciones relacionadas con la RIO tras una extensa pancreatectomía. Sin embargo, cuando la radiación se administra sobre un campo más amplio, según los criterios descritos en el estudio japonés de Hiraoka et al. (1990), puede derivarse algún efecto secundario dada la baja tolerancia del uréter a una dosis de 30 Gy.

La alta tasa de mortalidad, 14 de los 15 pacientes incluidos en un estudio, es un reflejo tanto de la agresividad de la intervención a la

que se somete a los pacientes con la resección curativa como del avanzado estadio de la enfermedad de los pacientes (Mohiuddin, 1995). Estas afirmaciones se corresponden con los resultados de Coquard et al. (1997), que indican que la morbimortalidad se correlaciona con el estadio tumoral; así como con los resultados de Fossati et al. (1995), que establecen que la supervivencia de los pacientes está influida significativamente por el diámetro y tamaño tumoral.

Se constata que la utilización de la RIO ha producido disminución del dolor en el 95% de los pacientes sin resección, lo que sugiere un excelente efecto paliativo de esta técnica. Sin embargo, cuando, a pesar de ser objeto de debate, se combinan REF y RIO en un tratamiento curativo en pacientes con lesiones no reseccionables, se comprueba mejor supervivencia que cuando se administra exclusivamente la RIO (Kawamura, 1992), ya que la REF + RIO es de intensidad radioterápica superior a la RIO exclusiva, incluso con valores de dosis total REF y RIO muy bajos.

2. Cáncer de pulmón

En el cáncer no microcítico de pulmón sin resección ni infiltración del mediastino, el soporte del tumor pulmonar permanece móvil en el hilio o parénquima extra-hiliar, ofreciendo a la RIO la ventaja de la protección óptima de estructuras vulnerables a la radiación, tales como: corazón, médula espinal, esófago, grandes vasos y parénquima pulmonar afecto; tanto por manipulación quirúrgica (movilización mecánica) como por técnicas de protección (interposición de plomo o material de alta absorción de radiación con electrones). Sin embargo, si no se sospecha de enfermedad pulmonar no microcítica, casi un tercio de los pacientes que sobreviven a la operación mueren dentro de los dos primeros años, con recurrencia loco-regional o metástasis. Por tal motivo, en algunos estudios se incluye la REF para mejorar el control de la enfermedad a largo plazo (Juettner, 1990).

Teóricamente, el uso de la RIO podría mejorar el índice terapéutico entre el control del tumor y la toxicidad sobre el tejido normal, y permitir administrar dosis adecuadas en función del tamaño y morfología de la carga tumoral, evitando la alteración del parénquima pulmonar normal (Arian, 1990).

Sin embargo, un factor que influye en la escasa utilización de la RIO en tumores localizados en el tórax superior es que aún persisten incertidumbres acerca de sus efectos adversos sobre las vísceras torácicas humanas (Juettner, 1990).

La correlación entre la dosis y la respuesta tumoral objetivable ha sido claramente demostrada por el estudio del RTOG (*Report by the Radiation Therapy Oncology Group*), con tasas de recidiva local del 48% en pacientes tratados con 40 Gy, a diferencia del 27% en los pacientes que reciben 60 Gy en un curso de tratamiento continuo. Este estudio incluye un alto porcentaje de lesiones tumorales avanzadas y también muestra que esas dosis de 60 Gy aún son insuficientes para los tumores que exceden de 6 cm de diámetro, pero con aumento adicional de la dosis puede producir daño irreversible para el tejido contiguo al que se aplica la radiación (Pérez, 1982).

La determinación del control local de los tumores torácicos resulta difícil, por los problemas para distinguir diferencias sutiles entre los cambios experimentados por el tumor o los producidos por la radiación. Más aún, el sangrado y el traumatismo en el lugar de la resección pulmonar pueden dificultar la detección de neoplasmas residuales (Juettner, 1990).

En los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico inoperable, estadio T1-3, N0-2 M0, sometidos a disección de los ganglios linfáticos y RIO, parece prometedora una tasa global de respuesta local objetiva del 88,2%, completa y parcial, que supone la regresión del tumor en más del 50%. Teniendo en cuenta la grave condición general de los pacientes, lo cual era la razón de que no se practicara la resección tumoral, la toracotomía con RIO y REF era bien tolerada. Incluso con un seguimiento limitado a los 25 meses, resultados preliminares, de supervivencia global del 49,6% y de supervivencia sin el proceso del 83,3%, se han considerado alentadores (Arian, 1990).

En un estudio sobre pacientes con cáncer pulmonar no microcítico en estadio IIIA y en estadio IIIB (ver Apéndice) tratados con quimioterapia, resección quirúrgica, RIO y REF post-cirugía, la tasa de supervivencia a los 5 años en los pacientes con estadio IIIA fue de 29%, mientras que en los pacientes con estadio IIIB fue de 7%, sin que las diferencias fueran significativas (Aristu, 1997). Estos datos confirman los observados por Calvo et al. (1990), en pacientes con cáncer pulmonar en estadio III,

donde la tasa actuarial de supervivencia a los 4 años era de 28% para los pacientes con tumores resecados y de 7% en tumores irresecables. En los pacientes con estadio tumoral IIIA, la tasa de supervivencia libre de progresión a los 5 años fue de 50%, mientras que la tasa de supervivencia sin recidiva local tumoral fue de 70%. En los pacientes que presentaron estadio tumoral IIIB, la tasa de supervivencia libre de enfermedad tumoral a los 5 años fue del 28%, y la tasa de supervivencia libre de recidiva local tumoral del 36%. Las diferencias de las variables con respecto a los dos grupos no fueron significativas (Aristu, 1997).

Las cifras parecen indicar que la terapia multidisciplinaria en el tratamiento curativo del cáncer de pulmón no microcítico avanzado localizado se podría administrar a pacientes con tumores en estadio IIIA, como se cita en el estudio de Aristu et al. (1997). Recientemente, estos mismos autores han comunicado, en un análisis retrospectivo de su experiencia, la identificación de beneficio significativo mediante la utilización de quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado tratados con RIO + REF ($p=0,003$) (mediana de supervivencia 30 vs 13 meses, respectivamente) (Aristu, 1999). Es importante destacar que con metodología metaanalítica de ensayos aleatorizados se ha establecido firmemente que en cáncer de pulmón no microcítico irresecable (mayoritariamente estadio III) la combinación de quimioterapia y de radioterapia es una estrategia estadísticamente superior en términos de supervivencia que radioterapia sola (Pritchard, 1996).

Los resultados de los estudios previos y estas observaciones preliminares sugieren que la RIO combinada con REF podría ser una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con cáncer pulmonar no microcítico a los que no se les puede someter a resección. Es necesaria la realización de estudios adicionales para evaluar la eficacia de esta combinación comparada con la REF, así como su aplicación en combinación con resección y quimioterapia (Juettner, 1990).

Con respecto a los tumores de Pancoast, se conoce bien su distinta historia natural, el beneficio en términos de curación que aporta la combinación terapéutica de cirugía y radioterapia (Pritchard, 1996), así como la dificultad de realizar resección completa tumoral exclusiva por la infiltración precoz del vértice de la pared torácica y, en especial, del plexo bronquial. La RIO permite sobreimpresionar con gran calidad dosimétrica esta zona post-

quirúrgica y sus resultados han descrito tasas de control local y supervivencia a 5 años del 91 y 56%, respectivamente (Martínez-Monge, 1994).

3. Cáncer gástrico

Los estudios seleccionados para determinar la efectividad de este tratamiento han incluido pacientes con tumores avanzados a los que se les trató con cirugía (gastrectomía) asociada o no a RIO (ver Apéndice) (Abe, 1995; Ogata, 1995).

En un estudio prospectivo aleatorizado que compara tratamiento quirúrgico versus gastrectomía + RIO en pacientes con cáncer gástrico resecable, no se han encontrado diferencias significativas en la mejora del control local tumoral, posiblemente debido al escaso número de pacientes seleccionados y al limitado tiempo de observación (Krämling, 1997).

Para los cánceres gástricos de órgano (gastrectomía) pero con residuo tumoral ganglionar, el uso de RIO, sola o en combinación con REF, ha mostrado una supervivencia del 15 al 20% a los 5 años (Abe, 1991; Chen, 1991; Calvo, 1992; Sindelar, 1993; Gilly, 1994; Gunder-son, 1995).

En un estudio realizado por Abe et al. (1987), la tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes con tumores avanzados (estadios II-IV) tras el tratamiento exclusivo con RIO fue aproximadamente del 20%, en función de los hallazgos macroscópicos de las laparotomías. Sin embargo, el análisis de los resultados en base a los hallazgos histológicos (invasión de serosa y metástasis de los ganglios linfáticos) ha modificado los resultados de la tasa de supervivencia a los 5 años, que pasa a ser del 10% cuando hay invasión de serosa y del 18% cuando se observan metástasis de ganglios linfáticos (Abe, 1995). Esta diferencia en función del tipo de hallazgo se podría explicar porque:

- 1) el número de pacientes incluidos en el estudio era diferente para cada tipo de hallazgo, y
- 2) los estadios de algunos de los pacientes previamente clasificados por los hallazgos macroscópicos estuvieron sujetos a cambios en el estudio, como resultado de la clasificación basada en los hallazgos histológicos (migración de estadios).

En la comparación de la supervivencia, en función de la presencia o ausencia de invasión de la serosa y del grado de metástasis en ganglios linfáticos, la RIO no mostró ningún beneficio en aquellos pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos incluidos en el grupo n_1 o sin invasión de serosa respecto a cirugía exclusiva (Abe, 1995).

La RIO se asocia con un aumento de la supervivencia de los pacientes con invasión de serosa positiva, metástasis del ganglio linfático confinado dentro del grupo n_2 , o metástasis del ganglio linfático confinado dentro del grupo n_3 , o estadios II a IV del tumor (Abe, 1995). Esto hace pensar que los pequeños focos que subsistieran tras la resección se han podido destruir por la acción de la RIO. Sin embargo, en el estudio de Ogata et al. (1995), esta técnica no se mostró efectiva para los pacientes con tumores gástricos más avanzados (estadio IV).

4. Cáncer de recto: recidiva pélvica

En los pacientes con cáncer rectal recurrente o rectosigmoide sometidos a tratamiento combinado con REF y RIO, tanto las tasas de control local como las de supervivencia son mejores que las obtenidas únicamente con una cirugía agresiva. Los pacientes a los que se les realizó una resección macroscópica total seguida de RIO ofrecían mejor pronóstico que aquellos que presentaron residuo macroscópico (Wallace, 1995; Kallinowski, 1995).

Aunque la mejoría de la supervivencia con la combinación de la RIO y el tratamiento estándar es alentadora, se ha descrito que la incidencia de progresión sistémica supera el 50%, y que la recurrencia es mayor si no se ha realizado una amplia resección tumoral. Por tanto, la utilización de la quimioterapia podría mejorar el control local de la enfermedad. También se han descrito las expectativas del uso de etanidazol como radiosensibilizante de las células hipóxicas, con la finalidad de mejorar el control local de la enfermedad con factores pronósticos de control local desfavorables (Wallace, 1995).

Entre las complicaciones se ha citado la neuropatía periférica, por lo que es de la máxima importancia especificar los niveles de dosis de RIO que se ha de administrar según el riesgo postquirúrgico y delimitar correctamente

el campo en el que se aplicará la radiación (Wallace, 1995).

5. Cáncer colorrectal primario localmente avanzado

El cáncer de recto T3-4 Nx tiene una incidencia de recidiva pélvica post cirugía exclusiva en torno al 35%, y después de tratamiento multidisciplinar con REF y quimioterapia en torno al 20%. El cáncer colorrectal primario localmente avanzado es un modelo de cáncer humano excelente para comprobar la capacidad de la RIO en promover control local tumoral en indicaciones radioterápicas (Gunderson, 1997).

En experiencias europeas en las Universidades de Heidelberg, Cattolica de Roma, Navarra en Pamplona y Complutense (Hospital Gregorio Marañón) en Madrid, la RIO adyuvante sobre el espacio presacro después de quimioirradiación preoperatoria y cirugía radical ha identificado una tasa de recidivas locales (centrales + pélvicas) de 0 a 4%, con cifras de supervivencia actuarial cáncer-específica a 3 años entre el 72 y 82%. Estos datos señalan que en indicaciones adyuvantes la RIO adaptada al patrón anatómico más frecuente de recidiva local de la enfermedad tumoral, que en el caso del cáncer de recto es el espacio presacro y región perineal posterior, produce resultados reproducibles con quasi-erradicación de la recidiva local como evento evolutivo (Eble, 1997; Sofo, 1997; Azinovic, 1997).

6. Glioma maligno

En el artículo de Sakai et al. (1991), en el que se comparan pacientes con glioma maligno a los que se les trató con y sin RIO, y a pesar del pequeño número de casos, se ha demostrado una duración significativamente prolongada de la supervivencia en el grupo experimental en comparación con el grupo de control. Sin embargo, la RIO presenta problemas técnicos. El lecho irradiado puede no estar completamente restringido al tumor residual tras la cirugía por la extrema dificultad para realizar una determinación clínica exacta de la exten-

sión del glioma maligno. Además, la dosis óptima de radiación tumorocida no está definida en tumores radiorresistentes como los gliomas (Fujiwara, 1995). Por consiguiente, la radiación externa completa aún es necesaria para el control residual de las células tumorales (Sakai, 1991).

Parece más indicada la utilización de la RIO en lesiones localizadas, pequeñas y bien definidas cerca de la superficie del cerebro. Sin embargo, se requieren estudios aleatorizados para proporcionar datos concluyentes sobre la efectividad de esta terapia (Sakai, 1991).

En un reciente estudio, en pacientes sometidos a máxima resección quirúrgica, RIO a dosis moderadas, 20 Gy y REF se ha descrito una mediana de supervivencia entre 12-15 meses (en tumores primarios o recidivas) y supervivencia al año libre de la enfermedad del 22% (Rübe, 1999).

7. Cáncer ginecológico

En el área ginecológica, los carcinomas cervical y endometrial se caracterizan por ser tumores con gran tendencia a la recurrencia local y con una menor dispersión potencial fuera del área tumoral, mientras que el carcinoma de ovario muestra el patrón de progresión extremo contrario. El papel de la RIO parece más cuestionable en el carcinoma epitelial de ovario recurrente (Martínez-Monge, 1993).

Cuando vejiga, recto, intestino delgado y uréter se pueden desplazar fuera del campo de la RIO, sólo los nervios periféricos, los vasos ilíacos y los tejidos cercanos a la pelvis son las estructuras con mayor riesgo iatrógeno (Martínez-Monge, 1993).

Un aumento en la dosis de RIO sobre las estructuras pélvicas puede producir una mejora en el control local y en la supervivencia a largo plazo, pero a riesgo de alcanzar toxicidades sintomáticamente inaceptables. Sólo aquellas pacientes susceptibles de cirugía radical con fines curativos podrían beneficiarse de dosis moderadas de RIO si es posible combinarlos con REF pélvica (Martínez-Monge, 1993).

La RIO integrada en un programa radical multidisciplinar como componente de sobrepresión radioterápica de calidad en ambas regiones parametriales, ha producido excelentes resultados en términos de control

pélvico de enfermedad en cáncer de cérvix localmente avanzado primario (25 pacientes), recidivado (6 pacientes) (IB - IVA), tratado con quimiorradiación preoperatoria e hysterectomía radical con linfadenectomía previa. Con una supervivencia mediana en el momento del análisis de más de 27 meses (límites 3 - >71 meses), la supervivencia actuarial libre de enfermedad y libre de recidiva loco-regional es del 80 y 93%, respectivamente (Martínez-Monge, 1997). Estos datos han sido confirmados en el estudio de Jurado et al. (1999), en el que los pacientes con cáncer de cérvix avanzado y tras un programa multidisciplinar presentaron una tasa actuarial de supervivencia a los 9 años del 85%, y sin el proceso del 81%.

Aunque no hay conclusiones definitivas sobre la contribución de la RIO en pacientes con carcinoma cervical localizado avanzado o recurrente, destaca que 16 de 31 pacientes de la serie consultada presentaron enfermedad lateral, a pesar del tratamiento simultáneo con quimioterapia, REF y RIO (Martínez-Monge, 1993).

8. Cáncer de vejiga

Una de las premisas derivadas de los estudios consultados que contemplan tratamiento multidisciplinar con cistectomía incluida indica que la respuesta del tumor primario es factor pronóstico que se correlaciona con la supervivencia. Así, los resultados que se obtienen se basan no sólo en la reducción del volumen tumoral, sino también en la regresión del tumor, que es dosis-dependiente (Calvo, 1993).

Si bien la serie consultada engloba a un reducido número de casos, la quimioterapia se asocia con mejoría en el estadije del tumor, disminuyendo tanto recidivas locales como a distancia y aumentando la supervivencia libre de enfermedad (Calvo, 1993). La combinación de las terapias sistémica y local muestra tolerancia clínica aceptable, con resultados alentadores de regresión y supervivencia libre de enfermedad que justifican profundizar en la realización de nuevos estudios (Calvo, 1993).

La RIO se ha integrado en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de vejiga invasivo en un intento de preservar el órgano con funcionalidad útil, asociada a quimioterapia neoadyuvante y radiopotenciadora y cistostomía de

exposición tumoral para RIO. La experiencia de la Universidad de Lyon ha descrito la factibilidad de este programa terapéutico y tasas de control local tumoral de 88%, preservación de vejiga de 92% y supervivencia actuarial a 4 años de 55% (Gérard, 1997).

9. Sarcomas óseos

El control local es un requisito esencial para el tratamiento con éxito de pacientes con sarcoma óseo de las extremidades. Esto exige una planificación cuidadosa del tratamiento local, teniendo en cuenta cada caso individual, así como las posibles opciones quirúrgicas de resección curativa-reconstrucción funcional. Se deben considerar el estadio y volumen del tumor, localización e inclusión de las estructuras neurovasculares, la presencia de fracturas patológicas pélvicas, el grado histológico de malignidad y la extensión de partes blandas, entre otros aspectos (Calvo, 1991).

En el estudio de Calvo et al. (1991), en pacientes en edad pediátrica que presentaban osteosarcoma o sarcoma de Ewing se han producido varios casos de fibrosis sintomática, neuropatía severa y necrosis de tejidos blandos, tras el tratamiento con un programa intenso multidisciplinar, que se presume sean complicaciones asociadas de forma dominante a la RIO.

Las posibilidades de curación del sarcoma de Ewing dependen del control sistémico de la enfermedad (micrometástasis) junto con la erradicación de las localizaciones de enfermedad macroscópica (primario y metástasis). Clásicamente, las localizaciones distales y proximales tienen un mejor pronóstico respecto a las centrales y pélvicas. El peor pronóstico se asocia a grandes volúmenes tumorales y a localizaciones en las que es difícil la administración de dosis óptimas de radioterapia por toxicidad limitante. Si no se obtiene una rápida remisión, se facilita el desarrollo de resistencias celulares y resiembra de micrometástasis menos sensibles a quimioterapia, impidiéndose la curación del paciente (Sierrasesumaga, 1992).

Se constata que el tratamiento multidisciplinar se debe planificar de forma individual para cada paciente, valorándose: localización del primario; volumen tumoral; dosis máxima de radiación tolerable; posibilidades quirúrgicas (radicalidad/reconstrucción), y, en úl-

timo término, repercusión funcional del tratamiento (Sierrasesumaga, 1992).

10. Sarcoma de partes blandas retroperitoneal

La comparación en un estudio prospectivo y aleatorizado de un grupo de pacientes con sarcomas resecables, a los que se les trató con RIO combinada con dosis bajas de REF postquirúrgica, y otro grupo tratado con resección quirúrgica y altas dosis de REF (en *split* o curso partido), no mostró diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia. El grupo de pacientes tratados con RIO presentó una mediana de supervivencia de 45 meses, mientras que para los controles fue de 52 meses (Sindelar, 1993).

En esta serie, el número de recurrencias loco-regionales fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron RIO (6 de 15) que los del grupo control (16 de 20) (Sindelar, 1993).

Se ha descrito que la combinación de la terapia sistémica y los métodos de control local del tumor podría mejorar la supervivencia en los pacientes afectados de sarcoma retroperitoneal (Sindelar, 1993).

Entre las complicaciones asociadas a la RIO se encuentra la neuropatía. Ésta incluye la pérdida de fibras nerviosas, y se investiga si existe correlación entre la aparición de este efecto adverso y la dosis de la RIO (Sindelar, 1993).

En un estudio piloto dirigido a evaluar la tolerancia de una terapia multimodal: cirugía más RIO y/o REF pre o postcirugía, se confirma la viabilidad del refuerzo que supone la RIO. Se indica que se necesitan definiciones precisas de las dosis y del volumen irradiado con la RIO para reducir los efectos adversos, particularmente cuando los plexos nerviosos no se pueden excluir del campo de la RIO (Bussieres, 1996).

Las conclusiones derivadas son que los resultados preliminares son alentadores, particularmente en pacientes con sarcoma de tejido blando retroperitoneal tratados por primera vez. Sin embargo, se recomienda la realización de estudios aleatorizados para confirmar el beneficio de la RIO, así como para definir combinaciones terapéuticas más apropiadas (Bussieres, 1996).

11. Autotrasplante de médula ósea

En un estudio realizado en 22 niños con neuroblastoma avanzado, la RIO se incluía en tratamiento multidisciplinario integrado por: altas dosis de quimioterapia; RIO; cirugía, autotrasplante de médula ósea tratada *in vitro* para retirar las células tumorales, y ácido 13-cis-retinoico postrasplante. Se sugiere que esta estrategia de tratamiento ofrece un aumento en la tasa de supervivencia libre del proceso a los 3 años; sin embargo, al tratarse de un estudio no aleatorizado y debido a la combinación en la terapia, no cabe analizar la contribución específica de cada componente del tratamiento y la comparación con la terapia convencional (Mugishima, 1994).

12. Cáncer de cabeza y cuello

Del estudio de Toita et al. (1994), realizado en 25 pacientes que presentaban distintas localizaciones de cáncer de cabeza y cuello, incluyendo tumores primarios: cavidad oral, senos maxilares, orofaringe, así como recurrencias, se concluía que la RIO no es viable para el tratamiento de pacientes con tumor residual macroscópico, por el grave daño que se puede producir en los tejidos normales. A su vez, en el estudio no se ha podido determinar el valor terapéutico de la RIO en los pacientes con cáncer residual microscópico y en áreas adyacentes. En este subconjunto, los autores proponen realizar estudios adicionales con dosis moderadas de RIO (menores de 20 Gy) en combinación con una adecuada radiación postquirúrgica.

13. Cáncer del conducto biliar

En una serie de pacientes con cáncer de conducto biliar no reseccable o sometido a resección pero con tumor residual o con recurrencia localizada, el tratamiento con RIO y REF se ha considerado inefectivo. La morbilidad y mortalidad quirúrgicas son significativas y se han asociado tanto con las resecciones curativas como paliativas. Se ha descrito una incidencia de recidiva loco-regional postquirúrgica + RIO del 80% (Wolkov, 1992).

La probabilidad de supervivencia a los 5 años tras la resección del tumor en conducto biliar presenta un intervalo entre el 0 y el 10% (Wolkov, 1992).

Además, el volumen del tumor en el momento del tratamiento presenta correlación con el resultado obtenido. Todos los pacientes con tumores residuales de más de 2 cm en el momento de la aplicación de la RIO fallecieron con enfermedad tumoral activa (Wolkov, 1992).

Mediante la comparación con los datos históricos se ha sugerido que la RIO podría mejorar el control local; sin embargo, no se aprecian mejorías en el control regional ni en la supervivencia (Wolkov, 1992).

14. Cáncer de tiroides

Hasta la fecha, sólo se han realizado ensayos clínicos en fase I-II en los que se evalúe la utilización de la RIO en el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado, careciéndose de suficiente información sobre toxicidad. Por tanto, es necesario profundizar en los estudios comparativos para determinar la eficacia de la técnica (Wolf, 1995).

Discusión

1. Metodología empleada: revisión sistemática

Los estrechos márgenes en que se desenvuelven muchos tratamientos oncológicos acentúan la relevancia clínica que pueden alcanzar algunos estudios preliminares. Sin embargo, la plena incorporación de una técnica a las prestaciones del Sistema Nacional de Salud, con carácter generalizado y más allá del simple programa de investigación o de desarrollo experimental, requiere la posibilidad de establecer una comparación con otras alternativas, para poder precisar cuál constituye la opción más favorable en un contexto determinado.

En la literatura médica indexada en las bases de datos utilizadas y en el período descrito (1990-1999) se han seleccionado 36 artículos originales, siguiendo un método de búsqueda con criterios explícitos de cribado, exclusión e inclusión.

A pesar de que en la estrategia de búsqueda se pretendía la selección de artículos que fueran ensayos clínicos, tras la lectura de los mismos se constató que buena parte de los consignados como tales, en realidad, presentaban series clínicas, en ocasiones, de muestras pequeñas. La comparación con las tecnologías alternativas sólo ha sido posible en algunos casos.

La más limitada consistencia de las pruebas que ofrece este tipo de estudios merma la demostración de la efectividad de la RIO como tratamiento terapéutico de ciertos tumores.

2. Artículos seleccionados

La RIO constituye una modalidad de la terapia oncológica mediante radiaciones ionizantes de alta precisión y calidad dosimétrica

(homogeneidad en el depósito de la dosis) que permite aumentar sensiblemente la dosis equivalente de radiación administrada. En cuanto tal modalidad terapéutica, la RIO puede combinarse en muy diferentes pautas con otros agentes o tratamientos. Así, la RIO se puede practicar en un proceso de tratamiento complejo que incluya una o varias de las siguientes intervenciones:

- REF prequirúrgica para facilitar la reducción y resección del tumor.
- REF postquirúrgica para prevenir la diseminación o recrescimiento de residuos tumorales.
- Administración única de radiosensibilizantes coincidente con la RIO.
- Asociación con quimioterapia.

Como puede suponerse, dada la pluralidad de intervenciones terapéuticas que pueden concurrir en el tratamiento, la efectividad diferencial de cada una de ellas habrá de valorarse aislándola del resto de los componentes. Ante las dificultades prácticas para realizar este tipo de estudios, cabría optar por la evaluación global de cada fórmula de tratamiento sobre cada tipo de tumor así tratado.

La valoración de los estudios citados debe ceñirse al tipo de tumor tratado y la estadificación de la enfermedad.

Los resultados descritos en la bibliografía consultada suelen carecer de significación estadística, aunque permiten valorar una tendencia general de mejoría en el control local y supervivencia de los pacientes sometidos a una exhaustiva resección tumoral. Por tanto, es necesario extremar en la estadificación la exactitud diagnóstica en los pacientes susceptibles de aplicación de la RIO, para comprobar la ausencia de diseminación metastásica. En el caso de tumores no reseccionables se ha comprobado que es más fácil el control de aquellos residuos tumorales más pequeños.

Se ha cuestionado el valor de la mediana de la supervivencia en pacientes con tumores de pronóstico ominoso como variable discriminante de resultado, al tratarse de estudios no aleatorizados y con seguimiento a corto plazo

de los pacientes, dada la alta tasa de mortalidad que se produce durante el primer año tras la resección quirúrgica.

En relación con los efectos adversos asociados a la radioterapia, se ha observado que éstos se producen cuando la radiación se administra en campos múltiples y adyacentes entre sí, especialmente si se incluyen estructuras llamadas «dosis-sensibles» y cuando se utilizan dosis elevadas de RIO, por lo que es necesario tanto ajustar las dosis de RIO como delimitar el lecho quirúrgico susceptible de ser irradiado con esta tecnología.

Con la finalidad de evitar la aparición de metástasis distantes tras la resección quirúrgica del tumor se ha propuesto la aplicación, junto con la RIO y la REF, de ciclos secuenciales de quimioterapia en cánceres con patrón dominante de progresión por diseminación hematológica.

Para poder determinar la supervivencia de los pacientes y el control loco-regional del tumor tras la aplicación de la RIO, así como de las combinaciones terapéuticas más apropiadas a cada proceso tumoral, son necesarios estudios aleatorizados a largo plazo en pacientes con tumores localizados, estadios equivalentes y tratamiento multidisciplinar integral homogéneo.

3. Localización del proceso tumoral

1.º Cáncer pancreático

El cáncer de páncreas es la enfermedad humana más frecuentemente tratada con RIO (Calvo, 1997). Sin embargo, para conseguir un adecuado control local del tumor es necesaria la combinación de la aplicación de RIO con la REF postquirúrgica y la quimioterapia.

El efecto paliativo del dolor se puede considerar clínicamente como muy valioso en términos de calidad de vida de los pacientes, si bien cabe suponer que a tal fin habría de aspirarse a otras alternativas más coste-efectivas.

La aplicación de la RIO en el cáncer pancreático muestra cierto aumento de la mediana de la supervivencia, incluso en los tumores irresecables. Este efecto resulta más apreciable en tumores resecables menos avanzados,

aunque, con carácter general, no resulta estadísticamente significativo, lo que puede atribuirse a: la variabilidad en la selección de los pacientes, la complejidad de las manipulaciones quirúrgicas y, finalmente, la variabilidad intrínseca de los centros donde se aplica esta tecnología.

La utilización de la mediana de la supervivencia puede sesgar los resultados de la aplicación de la RIO, ya que la mortalidad es muy elevada durante el primer año tras la cirugía, por lo que, con carácter general, parecería más adecuado medir la supervivencia actuarial a los 2-3 años. Sin embargo, es previsible que en los casos de cáncer irresecable, incurable, ambas formas de expresión tuvieran análogas limitaciones.

En cualquier caso, la mejora que se aprecia en el control local no tiene una traducción lineal en una mejoría de la supervivencia, en especial en aquellos pacientes con metástasis distantes.

Se ha comprobado que a mayor resección tumoral se produce mayor efectividad de la RIO. Por otro lado, la aplicación de esta técnica en esta localización tumoral no presenta graves complicaciones, permitiendo a los pacientes completar el curso de la terapia.

2.º Cáncer de pulmón

Un factor que influye en la escasa utilización de la RIO en tumores localizados en el tórax es que, pese a los concienzudos estudios en modelos animales, subsisten notables incertidumbres acerca de los efectos adversos que puede ocasionar en las vísceras torácicas humanas (Juettner, 1990). La determinación del control local es difícil, por los problemas de distinguir diferencias sutiles entre los cambios producidos por la radiación o por el tumor. Mas aún, el sangrado y el traumatismo en el lugar de la pulmotomía pueden dificultar la detección de neoplasmas residuales (Juettner, 1990). Las cifras parecen indicar que la terapia multidisciplinar en el tratamiento curativo del cáncer de pulmón no microcítico avanzado localizado se podría administrar en pacientes con tumores en estadio III (Aristu, 1997; Pritchard, 1996).

Con respecto a los tumores de Pancoast, la RIO permite sobrepresionar con gran calidad dosimétrica esta zona postquirúrgica y sus resultados han descrito tasas de control local y supervivencia a 5 años del 91 y 56%, respectivamente (Martínez-Monge, 1994).

3.º **Cáncer gástrico**

Con respecto a la administración de la RIO en pacientes con cáncer gástrico en los que se ha comprobado invasión de serosa positiva, metástasis del ganglio linfático confinado del grupo n_2 , n_3 o estadios tumorales II a IV, existen resultados contradictorios con respecto a la supervivencia de estos pacientes, que parece mejorar en los estadios II y III, siendo discutidos en el IV.

4.º **Cáncer de recto**

En la terapia del cáncer de recto de alto riesgo local (recidiva o primario localmente avanzado), tanto las tasas de control local como las de supervivencia sin el proceso son mejores que las obtenidas únicamente con una cirugía agresiva; sin embargo, se ha descrito que la incidencia de progresión sistémica no baja del 50% y la utilización de la quimioterapia podría mejorar el control local de la enfermedad.

5.º **Cáncer ginecológico**

De los datos consultados no se desprende ninguna conclusión definitiva sobre la efectividad de la RIO en pacientes con carcinoma cervical localizado avanzado o recurrente. Sólo aquellas pacientes susceptibles de cirugía radical con fines curativos podrían beneficiarse de dosis moderadas de RIO asociadas a REF y quimioterapia radiopotenciadora.

6.º **Sarcoma de partes blandas retroperitoneal**

La literatura revisada indica que la aplicación de la RIO en pacientes con sarcoma de tejido blando retroperitoneal se debe ajustar a dosis precisas para minimizar la posible toxicidad de la irradiación y cuestionar la utilización de múltiples adyacentes con riesgo de solapamiento.

En esta localización los resultados preliminares son alentadores, principalmente en aquellos pacientes que no presentan metástasis. Sin embargo, se recomienda la realización de estudios aleatorizados para confirmar el beneficio de la RIO, así como para definir aquellas combinaciones terapéuticas más apropiadas.

7.º **Otras localizaciones: Cáncer de Conducto Biliar, Cáncer de Vejiga, Sarcomas Óseos, Autotrasplante de Médula Ósea, Cáncer de Tiroides, Cáncer de Cabeza y Cuello, Glioma Maligno**

La escasez de literatura relativa a la aplicación de la RIO en estas localizaciones y la limitación de los resultados indican la necesidad de realizar estudios aleatorizados a largo plazo.

Así, en el sarcoma de Ewing las localizaciones distales y proximales tienen un mejor pronóstico respecto a las centrales y pélvicas. El peor pronóstico se asocia a grandes volúmenes tumorales y a localizaciones en las que es difícil la administración de dosis adecuadas de radioterapia por su toxicidad. Se indica una planificación cuidadosa del tratamiento local y regional, teniendo en cuenta cada caso individual, así como las posibles opciones quirúrgicas.

Con respecto al tratamiento de los niños sometidos a un autotrasplante de médula ósea, es difícil analizar la contribución específica de cada componente de la terapia combinada y la comparación con la terapia convencional.

En los resultados relativos a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, se indicaba que la RIO no era viable para el tratamiento de pacientes con tumor residual macroscópico, por el grave daño que puede producir en los tejidos normales y los modestos resultados de control local.

Se ha sugerido que la RIO podría mejorar el control local en el cáncer del conducto biliar; sin embargo, no se aprecian mejorías en el control regional ni en la supervivencia.

La combinación de las terapias sistémica y local en el tratamiento del cáncer de vejiga muestra tolerancia clínica aceptable, con resultados alentadores de regresión y supervivencia libre de enfermedad que justifican profundizar en la realización de nuevos estudios.

En pacientes con glioma maligno, se ha comprobado una duración significativamente prolongada de la supervivencia en el grupo experimental en comparación con el grupo control. Sin embargo, el lecho irradiado puede no estar completamente restringido al tumor residual tras la cirugía por la dificultad extrema de determinar con absoluta exactitud la extensión del glioma maligno. Además, la dosis óptima de radiación tumorocida tampoco está bien definida.

Conclusiones

1. Aspectos organizativos para la aplicación de la RIO

- Organización asistencial que permita la máxima proximidad del ámbito quirúrgico al acelerador lineal. A tal efecto podría resultar de utilidad la incorporación de aceleradores lineales miniatura (portátiles) en hospitales con intensa actividad en RIO para evitar el transporte de pacientes (Gunderson, 1999).
- Estricta definición de las condiciones que se consideran subsidiarias de tratamiento con RIO, pormenorizando los criterios en la selección de los pacientes: estadificación de la enfermedad; extensión loco-regional; criterios de reseccabilidad quirúrgica; precisión de condiciones anatómicas postquirúrgicas que posibiliten la ejecución de la RIO.
- Estricta definición del protocolo de seguimiento de los pacientes intervenidos, conforme a los patrones de progresión de la enfermedad:
 - Comportamiento del área loco-regional irradiada respecto al control tumoral.
 - Estudio prospectivo de la tolerancia de los tejidos normales que resulten irradiados.
 - Estudio de supervivencia.
- Estricta protocolización de las actuaciones de los diferentes profesionales involucrados en el procedimiento, con definición expresa de las decisiones que competen a cada uno de ellos, jerarquización de las mismas y resolución de eventuales discrepancias.

2. Principales localizaciones tumorales

2.1. Cáncer pancreático

- Con la finalidad de mejorar la supervivencia se deben seleccionar aquellos pacientes en los que el proceso está localizado.

- Para reducir la diseminación de las células cancerígenas durante el procedimiento quirúrgico se sugiere la combinación de la RIO y REF postquirúrgica a la resección del tumor.
- Paralelamente, la aplicación de ciclos de quimioterapia concomitantes con los de radioterapia puede prevenir la aparición de metástasis distantes.
- Se sugiere expresar los resultados en términos de supervivencia actuarial (Kaplan-Meier), aunque se refieran a cortos períodos de tiempo, mejor que en mediana de supervivencia, ya que la mortalidad durante el primer año suele ser muy elevada en los pacientes que, hasta la fecha, vienen siendo objeto de esta intervención.

2.2. Cáncer de pulmón

- En los casos de cáncer de pulmón no microcítico inoperable se obtienen resultados prometedores en la supervivencia en el estadio T1-3 N0-2 M0 sometidos a disección ganglionar.
- En los casos de cáncer de pulmón no microcítico avanzado localizado cabe considerar subsidiarios de tratamiento multidisciplinar con RIO los de estadio III.

3. Otras localizaciones tumorales

- **CÁNCER GÁSTRICO:** Se carece de resultados en tumores clasificados como de estadio I, y son controvertidos los obtenidos sobre tumores de estadio IV. En otros estadios se apunta un aumento de la supervivencia.
- **CÁNCER GINECOLÓGICO:** A diferencia del carcinoma de ovario, los cervicales y endometriales muestran mayor tendencia a la recurrencia local y menor potencial de dispersión fuera del área tumoral. Se considera que sólo los casos susceptibles de cirugía radical con fines curativos serían beneficiarios de la RIO a dosis moderadas.

- **SARCOMA DEL TEJIDO BLANDO RETROPERITONEAL:** Aunque los resultados preliminares son alentadores, la única recomendación es la de profundizar en la investigación experimental de la RIO, tanto para cuantificar sus posibles beneficios como para definir las combinaciones terapéuticas más apropiadas.
- **CÁNCER DE RECTO:** Se aprecia una mejora en la supervivencia, aunque la incidencia de progresión sistémica supera el 50%. Se invoca una amplia resección tumoral junto con la posibilidad de combinar el tratamiento con quimioterapia, así como con radiosensibilizantes.
- **CÁNCER DE CONDUCTO BILIAR, CÁNCER DE VEJIGA, SARCOMAS ÓSEOS, AUTO-TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA, CÁNCER DE TIROIDES, CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO, GLIOMA MALIGNO:** Los resultados obtenidos no permiten orientar ninguna recomendación particular. Dada la incertidumbre al respecto, sólo cabe la aplicación de la RIO en términos experimentales para empezar por definir las pautas terapéuticas sobre las que sustentar nuevas investigaciones.

Referencias bibliográficas

- Abe M, Shibamoto Y, Takahashi M, Manabe T, Tobe T, Inamoto T. Intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach and pancreas. *World J Surg* 1987;11:459
- Abe M, Shibamoto Y, Ono K, Takahashi M. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:258-69.
- Abe M, Nishimura Y, Shibamoto Y. Intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *World J Surg* 1995;19(4):544-7.
- American Joint Committee on Cancer. Exocrine Pancreas. *AJCC Cancer staging manual*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997; p. 121-6.
- American Joint Committee on Cancer. Lung. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997; p. 127-37.
- American Joint Committee on Cancer. Stomach. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997; p. 71-6.
- Arian SK, Juettner FM, Ratzenhofer B, Leitner H, Porsch G, Pinter H, Ebner F, Hackl AG, Friehs GB. Intraoperative plus external beam irradiation in nonresectable lung cancer: assessment of local response and therapy-related side effects. *Radiother Oncol* 1990;19(2):137-44.
- Aristu J, Rebollo J, Martínez MR, Aramendia JM, Viera JC, Azinovic I, Herreros J, Brugarolas A. Cisplatin, mitomycin, and vindesine followed by intraoperative and postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: final results of a phase II study. *Am J Clin Oncol* 1997;20(3):276-81.
- Aristu J, Calvo FA, Martínez R, Dubois JB, Santos M, Fisher S, Azinovic I. Lung cancer. En: Intraoperative irradiation. Techniques and results. Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Humana Press Int, Totowa, 1999:437-53.
- Azinovic I, Calvo F, Santos M, Aristu J, Martínez-Monge R, Ortiz de Urbina D. Intense local therapy in primary rectal cancer: multi-institutional results with preoperative chemo-radiation therapy plus IORT Spanish Group of IORT. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:196-9.
- Brady LW, Markoe AM, Micaly B, Fisher SA, Lamm FR. Innovative techniques in radiation oncology. Clinical research programs to improve local and regional control in cancer. *Cancer* 1990;65(3 Suppl):610-24.
- Bulzebruck H, Bopp R, Drings P. New aspects in the staging of lung cancer: prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992;70(5):1102-10.
- Bussieres E, Stockle EP, Richaud PM, Avril AR, Kind MM, Kantor G, Coindre JM, Nguyen BB. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: a pilot study of intraoperative radiation therapy. *J Surg Oncol* 1996;62(1):49-56.
- Calvo FA, Ortiz de Urbina D, Abuchaibe O, Azinovic I, Aristu J, Santos M, Escude L, Herreros J, Llorens R. Intraoperative radiotherapy during lung cancer surgery: technical description and early clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(1):103-9.
- Calvo FA, Ortiz de UD, Sierrasesumaga L, Abuchaibe O, Azinovic I, Antillon F, Santos M, Canadell J. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of bone sarcomas in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 1991;19(6):478-85.
- Calvo FA, Azinovic I. Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer. Update report of phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:729-36.
- Calvo FA, Aristu JJ, Abuchaibe O, Rebollo J, Fernández HO, Zudaire J, Berian JM, Azinovic I. Intraoperative and external preoperative radiotherapy in invasive bladder cancer: effect of neoadjuvant chemotherapy in tumor downstaging. *Am J Clin Oncol* 1993;16(1):61-6.
- Calvo FA, Santos JA, Lozano MA, Herranz R, López MA, Jiménez R, Gálvez M, García JL, Navía J. Radioterapia intraoperatoria: desarrollo metodológico y experiencia clínica inicial. *Oncología* 1997;20(7):435-43.
- Calvo FA, Santos M, Azinovic I. Radioterapia intraoperatoria: resultados internacionales en 1996. Resumen del VI Simposio Internacional de Radioterapia Intraoperatoria. *Oncología* 1997;20(2):53-61.
- Calvo FA, Díaz-González JA, Muñoz MM, Azinovic I, Aristu J, Martínez R, Cienfuegos JA. Radioterapia intraoperatoria: resultados internacionales. *Rev Oncología* 1999;1:203-16.

- Chen G, Song S. Evaluation of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma. Analysis of 247 cases. En: Abe M. *Intraoperative radiation therapy*. Pergamon ed. New York; NY: 1991:190-1.
- Coquard R, Ayzac L, Gilly F, Romestaing P, Ardiet J, Sondaz C, Sotton M, Sentenac I, Braillon G, Gerard J. Intraoperative radiotherapy in resected pancreatic cancer: feasibility and results. *Radiother Oncol* 1997;44:271-5.
- Cox JD. Clinical Applications of new modalities. In: Cox, JD. *Moss' radiation oncology*. 7 ed., Mosby editors, 1994; p. 971-86.
- Eble M. IORT as adjuvant treatment in primary rectal carcinomas: multi-modality treatment. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:200-3.
- Fossati V, Mauro G, Zerbi A, Galli L, Bordogna G, Reni M, Parolini D, Carlucci M, Bissi A, Staudacher C, et al. The role of intraoperative therapy by electron beam and combination of adjuvant chemotherapy and external radiotherapy in carcinoma of the pancreas. *Tumori* 1995;81:23-31.
- Fraass BA, Miller RW, Kinsella TJ, Sindelar W, Harrington FS, Yeakel K, Van de Geijn J, Glatstein E. Intraoperative radiation therapy at the National Cancer Institute: technical innovations and dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1299-311.
- Fujiwara T, Honna Y, Ogawa T, Irie K, Kuyama H, Nagao S, Takashima H, Hosokawa A, Ohkawa M, Tanabe M. Intraoperative radiotherapy for gliomas. *J Neuro Oncol* 1995;23:81-6.
- Garton GR, Gunderson LL, Nagorney DM, Donohue JH, Martin JK, McIlrath DC, Cha SS. High-dose preoperative external beam and intraoperative irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(5):1153-7.
- Gérard J, Hulewicz G, Marechal J, Dubernard P, Ayzac L, Gilly F, Sentenac I, Coquard R. Pilot study of IORT for bladder carcinoma. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:250-2.
- German GCSG. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. *Cancer* 1998;82(4):621-31.
- Gillete E, Gillete SE, Powers BE. Studies at Colorado State University of normal tissue tolerance of beagles to IOERT, EBRT, or a combination. En: *Intraoperative Irradiation*. Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Humana Press. Totowa, New Jersey 1999: 147-64.
- Gilly FN, Gerard JP, Braillon G. IORT in gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1994;41:14.
- Ginsberg R. Invasive and noninvasive techniques of staging in potentially operable lung cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 1990;6(5):244-7.
- Gunderson LL, Tepper JE, Biggs DJ. Intraoperative and external beam irradiation. *Curr Probl Cancer* 1983;7:1-69.
- Gunderson LL, Burch P, Donohue JH. The role of irradiation as a component of combined modality treatment for gastric cancer. *J Infus Chem* 1995;5:117-24.
- Gunderson LL. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation \pm 5FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:601-14.
- Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Petersen IA, Haddock MG. Intraoperative irradiation: current and future status. *Semin Oncol*. 1997;24(6):715-31.
- Gunderson LL, Willet CG, Calvo FA, Harrison LB. *Conclusions and future possibilities: IORT*. En: *Intraoperative Irradiation*. Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Humana Press. Totowa, New Jersey 1999: 527-36.
- Hiraoka T, Uchino R, Kanemitsu K, Toyonaga M, Saitoh N, Nakamura I, Tashiro S, Miyauchi Y. Combination of intraoperative radiation with resection of cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1990;7(1-3):201-7.
- Hosotani R, Kogire M, Arii S, Nishimura Y, Hiraoka M, Imamura M. Results of pancreatotomy with radiation therapy for pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol* 1997;44:1528-35.
- Johnstone PA, Sindelar WF. Patterns of disease recurrence following definitive therapy of adenocarcinoma of the pancreas using surgery and adjuvant radiotherapy: correlations of a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(4):831-4.
- Juettner FM, Arian SK, Porsch G, Leitner H, Smolle J, Ebner F, Hackl A, Friehs G. Intraoperative radiation therapy combined with external irradiation in nonresectable non-small-cell lung cancer: preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(5):1143-50.
- Jurado M, Martínez-Monge R, García-Foncillas J, Azinovic I, Aristu J, López-García G, Brugarolas A. Pilot study of concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiotherapy prior to radical surgery

- ± intraoperative electron beam radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74:30-7.
- Kawamura M, Kataoka M, Fujii T, Itoh H, Ishine M, Hamamoto K, Yokoyama S, Takashima S, Satoh M, Inoue K. Electron beam intraoperative radiation therapy (EBIORT) for localized pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(4):751-7.
- Kallinowski F, Eble M, Buhr H, Wannenmacher M, Herfarth C. Intraoperative radiotherapy for primary and recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:191-4.
- Kinsella TJ, Sindelar WF. Radiation tolerance of normal tissues. In: Vaeth JM, Meyer JL. *Normal tissue tolerance to intraoperative radiation therapy experimental and clinical studies*. Basel, Karger: Front Radiat Ther Oncol, 1989; p. 202-14.
- Krämling H, Willich N, Cramer C, Wilkowski R, Dühmke E, Schikdberg F. Early results of IORT in the treatment of gastric cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:157-60.
- Martindale. *The extra pharmacopoeia*. En: Reynolds E. 31 ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. 570 p.
- Martínez-Monge R, Jurado M, Azinovic I, Aristu JJ, Tangco E, Viera JC, Berian JM, Calvo FA. Intraoperative radiotherapy in recurrent gynecological cancer. *Radiother Oncol* 1993;28(2):127-33.
- Martínez-Monge R. Combined treatment in superior sulcus tumors. *Am J Clin Oncol* 1994;17:317-22.
- Martínez-Monge R, Jurado M, Azinovic I, Aristu J, Fernández HO, López G, Calvo FA. Preoperative chemoradiation and adjuvant surgery in locally advanced or recurrent cervical carcinoma. *Rev Med Univ Navarra* 1997;41(2):19-26.
- McCullough E, Biggs P. *Physicals Aspects of Intraoperative Electron-Beam Irradiation*. En: Intraoperative Irradiation. Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Humana Press. Totowa, New Jersey 1999: 47-63.
- Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, Rosato F, Barbot D, Biermann W, Cantor R. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2764-8.
- Mugishima H, Iwata M, Okabe I, Sanuki E, Onuma N, Fujimoto T, Ohira M, Kaneko M, Tsuchida Y, Okuni M. Autologous bone marrow transplantation in children with advanced neuroblastoma. *Cancer* 1994;74(3):972-7.
- Ogata T, Araki K, Matsuura K, Kobayashi M, Inomata T, Yasuhiro O, Yoshida S. A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(2):341-7.
- Pérez CA, Stanley K, Grundy G, Hnson W, Rubin P, Kramer S, Brady LW, Marks J, Pérez-Tamayo R, Brown S, et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat-cell carcinoma of the lung. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;1091-9.
- Pritchard R, Anthony S. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;125:723-9.
- Rübe C, Schüller P, Palkovic S, Wagner W, Prott F, Willich N. Intraoperative radiotherapy in brain tumors. *Front Radiat Ther Oncol* 1999;33:94-9.
- Sakai N, Yamada H, Andoh T, Hirata T, Nishimura Y, Miwa Y, Shimizu K, Yanagawa S. Intraoperative radiation therapy for malignant glioma. *Neurol Med Chir Tokyo* 1991;31(11):702-7.
- Sierrasesumaga L, Antillon F, Canadell J, Calvo F, Barona P, Villa I. Papel de la cirugía conservadora en el tratamiento multidisciplinario del sarcoma de Ewing en la infancia. *Med Clin Barc* 1992;99(4):121-4.
- Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, Glatstein E. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128(4):402-10.
- Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of stomach. *Am J Surg* 1993;165:178-87.
- Sindelar WF, Johnstave PAS, Hoeckstra HI, Kinsella TJ. *Normal tissue tolerance to intraoperative irradiation. The National Cancer Institute Experimental Studies*. En: Intraoperative Irradiation. Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Humana Press. Totowa, New Jersey 1999:131-46.
- Sofo L. IORT in integrated treatment of high risk rectal cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:209-12.

- Tepper JE, Noyes D, Krall JM, Sause WT, Wolkov HB, Dobelbower RR, Thomson J, Owens J, Hanks GE. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. *Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(5):1145-9.
- Toita T, Nakano M, Takizawa Y, Sueyama H, Kakihana Y, Kushi A, Ogawa K, Hara R, Sunakawa H, Arasaki A, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(5):1219-24.
- Vansteenkiste J, Stroobants S, De Leyn P. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(6):2142-9.
- Wallace HJ, Willett CG, Shellito PC, Coen JJ, Hoover-HCJ. Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer. *J Surg Oncol* 1995;60(2):122-7.
- Webb W, Gatsonis C, Zerhouni E. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178(3):705-13.
- Willett CG, Shipley WU, Wood WC. *Intraoperative radiation therapy*. En: *Radiation therapy in the 1990s: rationale for the emerging modalities: syllabus: a categorical course in radiation therapy*. Hall EJ, Cox JD (eds). Radiological Society of North America. Oak Brook, IL 1989.
- Willet CG, Gunderson LL, Busse PM, Nagorney D, Tepper JE, Calvo FA. *IOERT treatment factors: technique, equipment*. En: *Intraoperative irradiation*. Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Humana Press. Totowa, New Jersey 1999: 65-86.
- Wolf G, Geyer E, Langsteger W, Ramschak S, Rosanelli G. Intraoperative radiation therapy in advanced thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21(4):357-9.
- Wolkov HB, Graves GM, Won M, Sause WT, Byhardt RW, Hanks GE. Intraoperative radiation therapy of extrahepatic biliary carcinoma: a report of RTOG-8506. *Am J Clin Oncol* 1992;15(4):323-7.
- Yamada S, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Kakuto Y, Hoshi A, Sakamoto K, Kimura Y, Kobari M. Intraoperative radiation therapy combined with hyperthermia against pancreatic carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 1992;166(3):395-401.
- Zerbi A, Fossati V, Parolini D, Carlucci M, Balzano G, Bordogna G, Staudacher C, Di CV. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994;73(12):2930-5.

Apéndice

Estadaje de los TUMORES PANCREÁTICOS, según *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

Definiciones por TNM

Tumor primario (T)

- TX: El tumor primario no se puede establecer.
T0: Sin evidencia de tumor primario.
Tis: Carcinoma *in situ*.
T1: Tumor limitado al páncreas de ≤ 2 cm en su dimensión mayor.
T2: Tumor limitado al páncreas, más de 2 cm en su dimensión mayor.
T3: Extensión del tumor directamente hacia uno de los siguientes: duodeno, conducto biliar o tejido peripancreático.
T4: Extensión del tumor directamente hacia uno de los siguientes: estómago, bazo, colon o grandes vasos adyacentes.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden establecerse.
N0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1: Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

Metástasis distante (M)

- MX: No puede establecerse metástasis distante.
M0: Sin metástasis distante.
M1: Metástasis distante.

Clasificación de las etapas

| Etapas según AJCC | TNM |
|-------------------|----------------------------------|
| Etapa 0 | Tis N0 M0 |
| Etapa I | T1 N0 M0 T2 N0 M0 |
| Etapa II | T3 N0 M0 |
| Etapa III | T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0 |
| Etapa IVA | T4, Cualquier N, M0 |
| Etapa IVB | Cualquier T, Cualquier N, M1 |

Estadaje de los TUMORES GÁSTRICOS, según *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)*♦

Definiciones por TNM

Tumor primario (T)

- TX: El tumor primario no puede evaluarse.
- T0: Sin indicación de tumor primario.
- Tis: Carcinoma *in situ*: tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia.
- T1: El tumor invade la lámina propia o la submucosa.
- T2: El tumor invade la muscular propia o la subserosa*.
- T3: El tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes**·***.
- T4: El tumor invade las estructuras adyacentes***.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales comprenden los ganglios perigástricos, los cuales se encuentran alrededor de la curvatura mayor y menor, y los ganglios localizados alrededor al lado izquierdo de las arterias gástrica, hepática común, esplénica y celíaca. Para la pN, un espécimen de linfadenectomía regional ordinariamente constaría de al menos 15 ganglios linfáticos. El compromiso de otros ganglios linfáticos intraabdominales, como el hepatoduodenal, retropancreático, mesentérico y paraaórtico, se clasifica como metástasis distante.

- NX: Los ganglios regionales no pueden evaluarse.
- N0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: Metástasis a los ganglios linfáticos regionales 1 a 6.
- N2: Metástasis a los ganglios linfáticos regionales 7 a 15.
- N3: Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales.

Metástasis distante (M)

- MX: La metástasis distante no puede establecerse.
- M0: Sin metástasis distante.
- M1: Metástasis distante.

♦ A pesar de que los estudios consultados siguen la clasificación *The Japanese Research Society for Gastric Cancer*, se considera interesante incluir la clasificación *The American Joint Committee on Cancer* por la proximidad a nuestro entorno sociosanitario.

* Nota: Un tumor puede penetrar los músculos con extensión a los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos o al epiplón mayor o al menor sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor se clasifica T2. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o los epilones, el tumor debe ser clasificado como T3.

** Nota: Las estructuras adyacentes del estómago incluyen el bazo, el colon transversal, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón, el intestino delgado y el retroperitoneo.

*** Nota: La extensión intramural al duodeno o al esófago se clasifica por la profundidad de la mayor invasión en cualquiera de estos sitios, incluso el estómago.

Clasificación de los estadios

| Estadios según AJCC | TNM |
|---------------------|--|
| Estadio 0 | Tis, N0, M0 |
| Estadio IA | T1, N0, M0 |
| Estadio IB | T1, N1, M0 T2, N0, M0 |
| Estadio II | T1, N2, M0 T2, N1, M0 T3, N0, M0 |
| Estadio IIIA | T2, N2, M0 T3, N1, M0 T4, N0, M0 |
| Estadio IIIB | T3, N2, M0 |
| Estadio IV | T4, N1, M0 T1, N3, M0 T2, N3, M0 T3, N3, M0 T4, N2, M0 T4, N3, M0 Cualquier T, Cualquier N, M1 |

Clasificación de los estadios según *The Japanese Research Society for Gastric Cancer*

| Estadio | Metástasis ganglios linfáticos | Extensión a serosa | Metástasis hepática | Diseminación peritoneal |
|-------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------|-------------------------|
| Estadio I | — | - | - | - |
| Estadio II | Grupo 1 | - ó + | - | - |
| Estadio III | Grupo 2 | + | - | - |
| Estadio IV | Grupo 3 + 4 | Invasión órganos adyacentes | + | + |

Estadaje de los TUMORES NO MICROCÍTICOS DE PULMÓN, según *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

Definiciones por TNM

Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no se puede evaluar, o se demuestra la presencia del tumor por la existencia de células malignas en el esputo o en el lavado bronquial, pero no se ha visualizado por formación de imágenes o broncoscopia.

- T0: Sin evidencia del tumor primario.
- Tis: Carcinoma *in situ*.
- T1: Tumor que es ≤ 3 cm en su dimensión mayor, circundante al pulmón o pleura visceral, y en la broncoscopia sin evidencia de invasión más próxima que al bronquio lobar (ej., no en el bronquio principal)*.
- T2: Tumor con cualquiera de las siguientes características de tamaño o extensión:
- Más de 3 cm en su dimensión mayor.
 - Incluye el bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina.
 - Invasión de la pleura vesical.
 - Asociado con atelectasias o pneumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero no incluye totalmente al pulmón.
- T3: Tumor de cualquier tamaño que directamente invade cualquiera de los siguientes: pared torácica (incluyendo tumores en la cisura superior), diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal; o tumores en el bronquio principal $<$ de 2 cm asociados a atelectasias o pneumonitis obstructiva en el pulmón.
- T4: Tumor de cualquier tamaño que incluye cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o ganglios tumorales separados en el mismo lóbulo; o tumor maligno con un derrame pleural**.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0: Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
- N1: Metástasis al ganglio linfático peribronquial ipsilateral y/o hilar ipsilateral, e incluyendo a los ganglios intrapulmonares por extensión directa del tumor primario.
- N2: Metástasis al ganglio(s) mediastinal ipsilateral y/o subcarinal.
- N3: Metástasis al ganglio(s) linfático(s) mediastinal contralateral, hilar contralateral, escaeno contralateral, o supraclavicular.

Metástasis distante (M)

- MX: No se puede evaluar la metástasis distante.
- M0: Sin metástasis distante.
- M1: Presencia de metástasis distante¹.

* Nota: Un tumor superficial raro de cualquier tamaño, con sus componentes invasivos limitados a la pared bronquial, el cual se podría extender a las proximidades del bronquio principal, es también clasificado como T1.

** Nota: La mayoría de los derrames pleurales asociados con el cáncer pulmonar se deben al tumor. Sin embargo, hay pocos pacientes que presenten resultados negativos para el tumor en los múltiples exámenes citopatológicos o de fluido pleural. En estos casos, el fluido no es sanguinolento y no aparece en el exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico dictaminen que el derrame no está relacionado con el tumor, el derrame se podría excluir como un elemento en escena y el paciente se clasificaría como T1, T2 o T3.

¹ M1 incluye tumores en los ganglios separados en diferente lóbulo (ipsilateral o contralateral).

Clasificación de los estadios

| Estadios según AJCC | TNM |
|---------------------|--|
| Carcinoma oculto | TX, N0, M0 |
| Estadio 0 | Tis, N0, M0 |
| Estadio IA | T1, N0, M0 |
| Estadio IB | T2, N0, M0 |
| Estadio IIA | T1, N1, M0 |
| Estadio IIB | T2, N1, M0 T3, N0, M0 |
| Estadio IIIA | T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0 |
| Estadio IIIB | Cualquier T, N3, M0 T4, Cualquier N, M0 |
| Estadio IV | Cualquier T, Cualquier N, M1 |

Anexo:

Resúmenes de los artículos seleccionados

(relacionados por orden de cita en el texto)

TÍTULO: Patterns of disease recurrence following definitive therapy of **adenocarcinoma of the páncreas** using surgery and adjuvant radiotherapy: correlations of a clinical trial.

AUTORES: Peter A. Johnstone, William F. Sindelar.

FUENTE: Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27 (4): 831-4.

ÁREA GEOGRÁFICA: National Cancer Institute y National Naval Medical Center, Bethesda, EE.UU.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio es comparar, en pacientes con adenocarcinoma en cabeza de páncreas, la efectividad de la resección con RIO frente a la resección con REF.

ANÁLISIS: Partiendo de 49 pacientes y tras la realización de una laparatomía previa, se seleccionaron 26 pacientes para someterse a la resección quirúrgica completa. De éstos, aquellos que presentaron un estadio precoz de la enfermedad (estadio I) siguieron un tratamiento conservador (sólo resección), mientras que los que presentaron un estadio avanzado de la enfermedad (estadios II-IV) se aleatorizaron en dos grupos: pacientes que recibieron RIO y pacientes que recibieron REF. La dosis de RIO administrada fue 20 Gy en una fracción única; mientras la REF se administró en dosis de 45-55 Gy en fracciones diarias de 150-180 cGy durante 5-6 semanas. En caso de recurrencias se utilizó quimioterapia fuera del protocolo establecido.

RESULTADOS: De los 26 pacientes seleccionados, la mortalidad perioperatoria se produjo en 7 pacientes (27%), siendo las causas de la misma: infecciones (4 pacientes) y vasculares (3 pacientes). De los 19 pacientes restantes, 4 pacientes se sometieron a tratamiento conservador y 11 pacientes se aleatorizaron (7 se incluyeron en el grupo de la RIO y 4 en el grupo de la REF). De los otros 4 pacientes restantes no se realiza ninguna mención en el artículo. La mediana de seguimiento del estudio fue superior a los 9 años, con una mediana de la supervivencia de los pacientes de 18 meses. En los 15 pacientes evaluables para el control loco-regional, 7 (47%) presentaron recurrencias locales y 7 (47%) presentaron recurrencias regionales, de los que 5 (35%) presentaron ambos tipos de recurrencia. El paciente restante se encontraba vivo sin evidencia de la enfermedad a los 9 años tras el tratamiento conservador. De los 13 pacientes que presentaron enfermedad sistémica, 8 (62%) sufrieron metástasis distantes.

CONCLUSIONES: En el estudio se indica que no existieron diferencias en los resultados entre la utilización de RIO o de REF o con respecto a los pacientes sometidos sólo a resección en variables tales como la supervivencia, control loco-regional y metástasis distantes. El escaso número de pacientes dificultó su análisis estadístico. La alta tasa de mortalidad del estudio, según los autores, refleja, por un lado, la agresividad de la resección y, por otro, el avanzado estadio de la enfermedad en estos pacientes.

TÍTULO: Electron beam intraoperative radiation therapy (EBIORT) for localized **pancreatic carcinoma**.

AUTORES: Masashi Kawamura, Masaaki Kataoka, Takashi Fujii, Hisao Itoh, Masahiro Ishine, Ken Hamamoto, Shinji Yokoyama, Shigemitsu Takashima, Motomichi Satoh, Kenji Inoue.

FUENTE: Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23 (4): 751-7.

ÁREA GEOGRÁFICA: National Shikoku Cancer Center Hospital y Ehime University Hospital, Japón.

INTERVENCIÓN: Comparación en pacientes con cáncer pancreático de la efectividad de la RIO con respecto a un grupo control.

ANÁLISIS: 37 pacientes fueron tratados con RIO (casos), mientras que a 40 pacientes se les realizó una laparatomía pero no se aplicó la RIO (controles). En el grupo control, 6 pacientes presentaron carcinomas incluidos en el estadio I, mientras que 34 se incluían en los estadios II-IV. En el grupo de casos, 2 pacientes presentaban estadio I de la enfermedad y el resto (35 pacientes) se englobaban en los estadios II-IV. En 15 pacientes del grupo de casos con tumor no resecable se realizó una gastrectomía para facilitar la exposición al tumor, de los que 9 fueron tratados con RIO junto con REF. Se administró REF en un paciente resecado, en 6 a los que se les practicó resección parcial y en 12 a los que no se resecó el tumor. La dosis administrada de REF fue fraccionada en 1,8 a 2,0 Gy.

RESULTADOS: Los pacientes sometidos a tratamiento con RIO presentaron mayor supervivencia que los incluidos en el grupo control ($p < 0,05$ durante el 19.^o y 31.^o mes, siendo la mediana de la supervivencia: 282 y 199 días). Con respecto a los pacientes que sufrieron una resección macroscópica total, los incluidos en el grupo de tratamiento con RIO (8 pacientes, uno de ellos en combinación con REF) presentaron una supervivencia ligeramente mayor que los 13 controles ($p = 0,25$; mediana de la supervivencia: 571 y 443 días). Las causas de fallo fueron diseminación peritoneal (2 pacientes) y recurrencia tras aplicación de RIO (1 paciente). Dos pacientes murieron por otras causas. Tres pacientes se encontraban vivos a los 5, 6 y 25 meses, respectivamente, y un paciente estaba vivo a los 39 meses con metástasis en la pared abdominal. En los pacientes a los que se les practicó una resección tumoral parcial, los incluidos en el grupo de tratamiento con RIO (8 pacientes, 6 de ellos en combinación con REF) presentaron una supervivencia ligeramente mayor que los 9 controles ($p = 0,49$; mediana de la supervivencia: 174 y 172 días). Las causas de fallo fueron diseminación peritoneal en 2 pacientes, y diseminación peritoneal junto con metástasis hepática en un paciente. Dos pacientes murieron por neumonía de aspiración y el resto por escapes tras la coledocoyunostomía. Dos pacientes se encontraban vivos sin evidencia de la enfermedad a los 6 y 11 meses. Con respecto a los pacientes con tumores no resecables, los tratados con RIO (21 pacientes, 12 de ellos en combinación con REF) presentaron una supervivencia mayor que los 18 (2 de ellos en combinación con REF) del grupo control ($p < 0,05$ durante el 7.^o mes; mediana de la supervivencia: 287 y 181 días). Las causas de fallo fueron metástasis hepática (8 pacientes) y diseminación peritoneal (3 pacientes). Tres pacientes murieron por problemas gastrointestinales causados por la radiación. Tres pacientes murieron por causas desconocidas. Cuatro pacientes se encontraban vivos sin evidencia de metástasis a los 6, 23, 43 y 44 meses. Los 12 pacientes tratados con RIO junto con REF presentaron una supervivencia mayor que los 9 pacientes tratados únicamente con RIO ($p < 0,05$ durante el 3.^o a 5.^o mes; mediana de la supervivencia: 335 y 173 días). Hubo un superviviente a los 5 años que recibió RIO más REF al presentar un tumor pancreático no resecable, pero murió más tarde de los 5 años al presentar sangrado masivo por ulceraciones duodenales. Se consiguió alivio del dolor en el 95,0% de los pacientes con tumores no resecables. Los principales efectos adversos causados por la radiación fueron gastrointestinales en 5 pacientes.

CONCLUSIONES: En este estudio la mediana de la supervivencia en pacientes a los que se les administró RIO fue ligeramente mayor que en el grupo control, posiblemente porque las células tumorales indetectables eran localmente erradicadas por la RIO. Sin embargo, al ser un número pequeño de pacientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, la curva de supervivencia en pacientes sin metástasis demostró que la mayoría de los pacientes murieron dentro del primer año. Por tanto, para mejorar la supervivencia con la RIO es necesaria una correcta selección de pacientes con el tumor localizado.

TÍTULO: Intraoperative radiation therapy of **pancreatic carcinoma**: a report of RTOG-8505. Radiation Therapy Oncology Group.

AUTORES: Joel E. Tepper, Dirk Noyes, John M. Krall, William T. Sause, Harvey B. Wolkov, Ralph R. Dobelbower, J. Thomson, Jay Owens, Gerald E. Hanks.

FUENTE: Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21 (5): 1145-9.

ÁREA GEOGRÁFICA: EE.UU.

INTERVENCIÓN: Descripción de los resultados del estudio iniciado en 1985 por el *Radiation Therapy Oncology Group* con pacientes con adenocarcinoma de páncreas no resecable y sin metástasis.

ANÁLISIS: Dentro de los criterios de inclusión de los pacientes, éstos debían presentar adenocarcinoma de páncreas mediante confirmación citológica y patológica. No podían presentar evidencia de metástasis distantes en el hígado, en la superficie peritoneal o en ganglios linfáticos distantes, y se les requería presentar en el *Karnofsky Performance Status* una puntuación de al menos 60. Las variables de estudio incluían: supervivencia, duración de la progresión de la enfermedad, localizaciones de los fallos y toxicidad. El tratamiento a aplicar fue una combinación de RIO, REF y quimioterapia. Éste incluyó 2.000 cGy de RIO y 5.040 cGy de REF junto con 5-fluoruracilo intravenoso (500 mg/m²/día en los primeros 3 días de aplicación de la REF). El número de pacientes que se reclutaron para realizar este estudio fue 86.

RESULTADOS: De los 86 pacientes iniciales, 51 pacientes fueron incluidos en el estudio. La principal causa de exclusión fue la presencia de metástasis tras la realización de la laparotomía (15 pacientes). La mediana de la supervivencia de los 51 pacientes fue 9 meses, con una supervivencia a los 18 meses del 9%. No se pudo evaluar de forma adecuada el control local en este estudio al tratarse de una cohorte de pacientes con una escasa supervivencia. Las complicaciones postquirúrgicas más graves se produjeron en el 12% de los pacientes. Los principales efectos adversos asociados con la radioterapia aparecieron en el 51% de los pacientes y se localizaron en el aparato gastrointestinal alto.

CONCLUSIONES: En este estudio se ha comprobado que la morbilidad global era bastante aceptable y que la mayoría de los pacientes se sentían capaces de completar el curso de la terapia. Sin embargo, la mediana de la supervivencia no presenta ninguna ventaja sobre la obtenida con otras técnicas de radioterapia estándar en esta localización.

TÍTULO: Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of **pancreatic cancer**.

AUTORES: Alessandro Zerbi, Vittorio Fossati, Danilo Parolini, Michele Carlucci, Gianpaolo Balzano, Giovanni Bordogna, Carlo Staudacher, Valerio Di Carlo.

FUENTE: Cancer 1994; 73 (12): 2930-5.

ÁREA GEOGRÁFICA: Universidad de Milán, Italia.

INTERVENCIÓN: Estudio que pretende comparar la tolerancia, supervivencia y recurrencia tumoral en dos grupos de pacientes susceptibles a resección por la presencia de cáncer tumoral.

ANÁLISIS: Se reclutó a 320 pacientes con cáncer pancreático mediante diagnóstico citológico y/o histológico, de los cuales se sometieron a tratamiento quirúrgico 234. De éstos, en 90 casos (28,1%) se llevó a cabo la resección quirúrgica del tumor; 43 de los 90 pacientes fueron sometidos a resección más RIO (grupo 1), mientras que a 47 pacientes (grupo 2) únicamente se les practicó la resección tumoral, bien porque en el momento de la operación quirúrgica el acelerador lineal no estaba disponible o bien porque el paciente rehusaba someterse a la RIO. La dosis de radiación administrada a los casos fue 12,5 a 20 Gy, con una energía del haz de electrón comprendida entre 6 y 12 MeV. El proceso tumoral era similar en ambos grupos, con un diámetro medio tumoral de 3,2 cm en los casos y 3,4 cm en los controles. El 65,1% de los casos presentaron un tumor en estadio III, mientras que en los controles fue el 57,4%. La resección fue incompleta en el 39,5% de los casos y en el 34,0% de los controles. Las variables de estudio fueron: localización de la recurrencia, supervivencia libre de la enfermedad y duración de la supervivencia. La mediana del seguimiento fue de 16 meses, con un seguimiento mínimo de 4 meses.

RESULTADOS: En el grupo 1, un paciente (2,3%) falleció durante la operación quirúrgica como consecuencia de sangrado masivo intraabdominal por un escape de la anastomosis pancreato-yeyunal. Además, 10 pacientes (23,2%) presentaron complicaciones postquirúrgicas iniciales. En este grupo se observaron dos casos de complicaciones tardías (4,6%). Sin embargo, no aparecieron problemas específicos con respecto a la técnica de aplicación de la RIO. En el grupo 2 se produjo una muerte en el desarrollo del proceso quirúrgico (2,1%) y 11 pacientes (23,4%) presentaron complicaciones iniciales tras la cirugía. La mediana de la supervivencia en el grupo 1 fue de 19 meses (4-48 meses) y de 12 meses en el grupo 2 (3-57 meses). La tasa de supervivencia al año, dos años y tres años fue en el grupo 1 de 71, 24 y 7%, respectivamente. Para los controles los valores fueron 49, 16 y 10%, respectivamente. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La mediana de la supervivencia sin el proceso tumoral fue de 13 meses en el grupo 1 (3-47 meses) y de 8 meses en el grupo 2 (2-56 meses). Se comprobó que estas diferencias no eran estadísticamente significativas. Con respecto a la localización de la recurrencia se obtuvo información disponible para 37 pacientes del grupo 1 y para 39 pacientes del grupo 2. La recurrencia local se presentó en el 27% de los casos (10 pacientes), mientras que en el grupo control se presentó en el 56,4% (22 pacientes), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

CONCLUSIONES: Los resultados sugieren un mejor control local de los pacientes tratados con RIO, ya que se observó en el grupo 1 una reducción significativa en las recurrencias locales. Sin embargo, la diferencia en la supervivencia entre ambos grupos no fue significativa ($p < 0,09$), aunque la mediana de la supervivencia del grupo 1 aumentó desde los 12 a los 19 meses. Pero hay que tener cuidado con la interpretación de estos datos ya que el estudio no era aleatorizado.

TÍTULO: Combination of intraoperative radiation with resection of **cancer of the pancreas**.

AUTORES: T. Hiraoka, R. Uchino, K. Kanemitsu, M. Toyonaga, N. Saitoh, I. Nakamura, S. Tashiro, Y. Miyauchi.

FUENTE: Int J Pancreatol 1990; 7 (1-3): 201-7.

ÁREA GEOGRÁFICA: Kumamoto University Medical School, Kumamoto, Japón.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio es evaluar los resultados del tratamiento quirúrgico combinado con la RIO en pacientes con cáncer pancreático resecable.

ANÁLISIS: Durante 1966-1975 se practicó a 19 pacientes la operación estándar que incluía la realización de una pancreatectomía junto con la disección de los ganglios linfáticos yuxtarrregionales alrededor del páncreas. En 1976-1981, 15 pacientes fueron tratados con la operación estándar junto con la administración de RIO estándar. Durante 1982-1983, a 9 pacientes se les realizó una operación extensiva que incluía la pancreatectomía con la disección de los ganglios linfáticos del área paraaórtica. En 1984-1988 se practicó una operación extensiva junto con RIO extensiva en 14 pacientes. La dosis de RIO estándar administrada fue 30 Gy de 8 MeV de electrones, mientras que la dosis extensiva era de 30 Gy de 9 MeV de electrones.

RESULTADOS: No se ha observado mejora en la supervivencia tras comparar los 19 pacientes sometidos a operación estándar con respecto a los 15 pacientes a los que se les administró de forma concomitante RIO estándar. La autopsia realizada en 3 de los 15 pacientes con tratamiento combinado mostró la inexistencia de metástasis en los ganglios linfáticos incluidos en el campo de radiación, aunque apareció recurrencia local fuera del área irradiada. La aplicación de una operación extensiva y sin RIO no mejoró la duración de la supervivencia, y la autopsia mostró recurrencia local. Los pacientes sometidos a una operación extensiva y RIO presentaron una tasa de supervivencia a los 5 años del 33,3%. Las cuatro autopsias realizadas mostraron mejoría en el control local. No se observaron complicaciones asociadas a la radiación.

CONCLUSIONES: En este estudio se concluye indicando que la combinación de la cirugía extensiva con la aplicación de la RIO extensiva mejoró la tasa de control local. Estas observaciones sugieren que la radioterapia agresiva podría jugar un papel beneficioso en el tratamiento del cáncer de páncreas. Sin embargo, en el caso de pacientes con un estadio temprano de la enfermedad, si la RIO extensiva se aplica tras la resección estándar, no será necesaria la operación extensiva que incluye la disección de los ganglios linfáticos alrededor de la aorta.

TÍTULO: Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for **unresectable cancers of the pancreas**.

AUTORES: Mohammed Mohiuddin, William F. Regine, James Stevens, Francis Rosato, Donna Barbot, William Biermann, Ronald Cantor.

FUENTE: J Clin Oncol 1995; 13 (11): 2764-8.

ÁREA GEOGRÁFICA: Universidad de Kentucky y Thomas Jefferson University Hospital de Philadelphia, EE.UU.

INTERVENCIÓN: En este estudio se pretende evaluar la efectividad de la terapia combinada con RIO y quimioterapia perioperatoria en el tratamiento del cáncer pancreático no resecable.

ANÁLISIS: En este estudio se incluyeron aquellos pacientes con confirmación histológica de adenocarcinoma de páncreas y sin evidencia de metástasis tras la realización de una laparotomía. Así, se incluyeron en el programa a 49 pacientes con un tratamiento que incluía la RIO y la quimioterapia perioperatoria (fluoruracilo/leucovorin) seguido de la administración de REF (40 a 55 Gy) y quimioterapia. Las variables de estudio fueron: yatrogenia, causas de fallo y la supervivencia. Se realizó un seguimiento de los pacientes entre los 12 y los 62 meses, siendo la mediana de seguimiento de 28 meses. La dosis de RIO aplicada fue 20 Gy, pero en aquellos pacientes en los que el tumor había invadido el duodeno, la dosis de RIO se redujo entre 15 y 10 Gy. La quimioterapia perioperatoria consistió en la administración de 450 mg/m² de fluoruracilo más 100 mg/m² de leucovirin en bolus intravenoso, y se inició dentro de los 7 a 10 días post-cirugía, repitiéndose cada 10 días y continuando durante la aplicación de la REF.

RESULTADOS: La incidencia de la mortalidad perioperatoria era del 0%. La morbilidad postquirúrgica temprana (grados 3 ó 4) apareció en 7 de los 49 pacientes (14%), y la morbilidad tardía (grados 3 ó 4) en 8 de los 43 pacientes vivos a los 6 meses (19%). La morbilidad fue en principio gastrointestinal, no observándose efectos adversos hematológicos.

En el estudio, 27 pacientes desarrollaron enfermedad intraabdominal. La mayoría de ellos desarrollaron metástasis en el hígado y en las superficies peritoneales. En 15 de los 49 pacientes (31%) se desarrollaron recurrencias locales documentadas.

La mediana de la supervivencia fue de 16 meses para el total de los pacientes, con una tasa de supervivencia a los 2 años del 22%, mientras que a los 4 años fue del 7%.

CONCLUSIONES: Los resultados del estudio indican que el 70% de los pacientes no presentaron progresión local de la enfermedad. Se indica que la administración conjunta de dosis escalonadas de REF y quimioterapia puede mejorar el control local de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes. En los pacientes tratados con RIO y quimioterapia perioperatoria seguido de REF y quimioterapia postquirúrgica parece que se mejora la supervivencia, con escasas complicaciones iniciales o tardías, aunque el principal problema se asocia con la aparición de metástasis, lo que provoca una disminución en la supervivencia de los mismos.

TÍTULO: The role of intraoperative therapy by electron beam and combination of adjuvant chemotherapy and external radiotherapy in **carcinoma of the pancreas**.

AUTORES: Vittorio Fossati, Giovanni Mauro Cattaneo, Alessandro Zerbi, Laura Galli, Giani Bordogna, Michele Reni, Danilo Parolini, Michele Carlucci, Amleto Bissi, Carlo Staudacher, Valerio Di Carlo, Riccardo Calandrino.

FUENTE: Tumori 1995; 81: 23-31.

ÁREA GEOGRÁFICA: Hospital San Raffaele, Milán, Italia.

INTERVENCIÓN: Estudio retrospectivo que evalúa la disponibilidad de RIO sola o con quimioterapia adyuvante y REF postquirúrgica, así como el control local y la supervivencia de los pacientes.

ANÁLISIS: Se seleccionaron 54 pacientes con carcinoma de páncreas, de los cuales en 21 pacientes el tumor no era resecable y en 33 era resecable. La edad media de los pacientes con tumor no resecable era 59,1 años, y en los pacientes con tumor resecable era 61,1 años. El estadio del tumor en función de la posibilidad de realizar la resección era: estadio I (14); estadio II (1); estadio III (18). En los tumores no resecables, el estadio III (sin metástasis) se encontró en 14 pacientes y el IV (con metástasis) en 7. En los **pacientes resecables** (N=33), la mediana de seguimiento fue 34 meses y un paciente murió durante la cirugía. El tratamiento administrado fue: sólo RIO en 20 pacientes; RIO + tratamiento adyuvante correcto en 6 pacientes, y RIO + tratamiento adyuvante incorrecto o interrumpido en 6 pacientes.

RESULTADOS: En los pacientes **no resecables**, la mediana de supervivencia fue 6 meses (1-33). En los pacientes en estadio III, la mediana de supervivencia fue 8 meses y la tasa de supervivencia a los 12, 24 y 36 meses fue: 23, 7,5 y 0%, respectivamente. En los paciente en estadio IV, la mediana de supervivencia fue 3 meses. En los pacientes **resecables**, la mediana de supervivencia fue 19 meses y la tasa actuarial de supervivencia a los 6,12, 24 y 36 meses fue: 87, 67,26 y 9,9%, respectivamente. La mediana de la supervivencia sin el proceso fue 15 meses (4-49). En los pacientes tratados sólo con RIO, la mediana de supervivencia fue 18 meses, y con RIO junto con terapia adyuvante fue 20 meses. Estas diferencias no fueron significativas. En los pacientes **no resecables** presentaron: progresión local en 3 pacientes; fallo hepático en 7; fallo peritoneal en 2; fallo en hilio hepático en 1, y metástasis distantes en 1 paciente. En los pacientes **resecables** aparecieron recurrencias en el 68,7%, distribuyéndose en: locales, el 15,6%; locales y no locales, el 9,4%; no locales (intraabdominal y/o distante), el 43,7%. Aparecieron un 25% de recurrencias locales en los pacientes sometidos a resección junto con RIO, fue del 20% en los pacientes tratados sólo con RIO y del 33% en los pacientes tratados con RIO y terapia adyuvante. La mediana del intervalo sin el proceso con dosis ≤ 15 Gy de RIO fue 4,7 meses, y con dosis > 15 Gy de 16,2 meses. Estas diferencias fueron significativas. En los pacientes **no resecables** con estadio III presentaron un 14,3% de complicaciones severas. En los pacientes **resecables** hubo un 3% de mortalidad perioperatoria. Complicaciones iniciales aparecieron en 8 pacientes (24,2%), que en 4 fueron severas, y las complicaciones tardías (6%), que en 2 pacientes fueron severas. Se utilizó un grupo control (N=44 pacientes), con una edad media de 60 años (26-79) y con un estadio tumoral: I en 14 pacientes, II en 6 pacientes y III en 24 pacientes. Un paciente murió durante la cirugía y las complicaciones iniciales postquirúrgicas aparecieron en 11 pacientes. La comparación de la tasa actuarial entre los pacientes tratados sin RIO vs los tratados con RIO fue: 6 meses (85,9% vs 87%); 12 meses (49% vs 67%); 24 meses (16% vs 26%); 36 meses (10% vs 9,9%). La mediana de supervivencia en los pacientes tratados con RIO fue de 9 meses, y sin este tratamiento de 12,5 meses. Con respecto a la recurrencia local o recurrencia local junto con no local sin RIO fue del 55,8%, y con RIO del 25%. Estas diferencias fueron significativas.

CONCLUSIONES: Se indica que la RIO tras la resección pancreática no se relaciona a un aumento significativo en el número de complicaciones postquirúrgicas. La RIO en el lecho tumoral o residual se puede usar para obtener mejor control local sin dañar a los pacientes. Los resultados confirman el efecto paliativo del dolor en cáncer metastásico no resecable incluso a bajas dosis. En los pacientes resecables, la comparación con el grupo control no aleatorizado confirma el rol de la RIO en la prevención de la recurrencia local, incluso a dosis entre 15-20 Gy. Pero, a pesar de estos resultados, un número considerable de pacientes sufrieron recurrencias locales y solicitaron otras modalidades de tratamiento. La supervivencia está influida significativamente por el diámetro y tamaño del tumor.

TÍTULO: Results of pancreatectomy with radiation therapy for **pancreatic cancer**.

AUTORES: Ryo Hosotani, Massafumi Kogire, Shigeki Arie, Yasumasa Nishimura, Masahiro Hiraoka, Masayuki Imamura.

FUENTE: Hepato-Gastroenterology 1997; 44: 1528-35.

ÁREA GEOGRÁFICA: Universidad de Kyoto, Japón.

INTERVENCIÓN: Evaluación de la eficacia de la RIO y/o REF en combinación con resección quirúrgica en pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

ANÁLISIS: Se seleccionaron 152 pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Previamente se habían excluido aquellos con tumor quístico mucinoide, tumor endocrino del páncreas, cáncer del conducto biliar, del duodeno o de la ampolla de Vater. La pancreatectomía no se contraindicó cuando existía invasión de vena porta y/o vena mesentérica superior; sin embargo, en casos de invasión de arterias principales y presencia de metástasis distantes se contraindicó. Se administró radioterapia en las siguientes combinaciones: sólo RIO, sólo REF postquirúrgica o ambas. La RIO se administró en dosis de 25 Gy, y la REF en dosis diarias de 1,8 Gy, 5 veces a la semana.

RESULTADOS: La mediana de la edad de los pacientes fue 63 años (36-89). La clasificación de los pacientes en función del estadio tumoral era: estadio I, en 21 pacientes; estadio II, en 29 pacientes; estadio III, en 53 pacientes; y estadio IV, en 49 pacientes. La resección completa se realizó en el 49,2% de los pacientes.

A los 30 días murieron 6 pacientes (3,9%). La tasa de supervivencia actuarial de los 146 pacientes restantes fue: al año, 45%; a los 3 años, 8%; y a los 5 años, 6%. La mediana de la supervivencia fue 10,4 meses, y en función del estadio tumoral: estadio I, 16,2 meses; estadio II, 14 meses; estadio III, 11,3 meses; estadio IV, 6,1 meses. Según el tipo de resección, 92 pacientes (63%) se clasificaron en el grupo RO sin tumor residual microscópico. Se aplicó radiación a 86 pacientes: REF postquirúrgica a 37; RIO a 14, y combinación de RIO y REF postquirúrgica a 31. Las tasas de supervivencia fueron:

| Tasa actuarial de supervivencia | Radiación (%) | Sin radiación (%) |
|---------------------------------|---------------|-------------------|
| 1 año | 56 | 33 |
| 2 años | 14 | 8 |
| 3 años | 8 | 8 |
| 5 años | 8 | 4 |
| Mediana de supervivencia | 12,8 meses | 7,9 meses |

CONCLUSIONES: No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre las tres modalidades de radioterapia; sin embargo, la curva de supervivencia de RIO combinada con REF fue mejor que la de RIO sola o REF sola, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La mortalidad asociada a la radiación fue del 1,2%. En pacientes más graves (pT3), la curva de supervivencia fue mejor cuando se combinaba resección con RIO que si sólo se realizaba resección (mediana de supervivencia: 10,3 meses vs 6,5 meses). La radioterapia mejoraba la supervivencia en pacientes con pN positivo (mediana de supervivencia: 10,1 meses vs 7,0 meses) y en el grupo de pacientes con resección de tipo R0 (mediana de supervivencia: 14,5 meses vs 10,4 meses).

TÍTULO: Intraoperative radiotherapy in resected **pancreatic cancer**: feasibility and results.

AUTORES: Régis Coquard, Louis Ayzac, François-Noël Gilly, Pascale Romestaing, Jean-Michel Ardiet, Chrystel Sondaz, Marie-Pierre Sotton, Irénée Sentenac, Georges Braillon, Jean-Pierre Gerard.

FUENTE: Radiother Oncol 1997; 44: 271-5.

ÁREA GEOGRÁFICA: Lyon, Francia.

INTERVENCIÓN: Evaluación del impacto de la aplicación de la RIO junto con REF postquirúrgica en pacientes con cáncer pancreático tras la resección quirúrgica.

ANÁLISIS: En el artículo se seleccionaron 28 pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Se excluyó a 3 de ellos por presentar metástasis (2 pacientes) y tumor endocrino (1 paciente). La mediana de edad de los pacientes incluidos fue 61 años (rango: 44-81). La clasificación de los pacientes en función del estadio tumoral fue: estadio I, en 9 pacientes; estadio II, en 5 pacientes; estadio III, en 11 pacientes. Se realizó resección completa (R0) en 20 pacientes (80%). La mediana de dosis de RIO aplicada fue 15 Gy (12-25 Gy), mientras que se aplicó REF postquirúrgica en 20 pacientes. La mediana de la dosis de REF fue 46 Gy distribuida en 23 fracciones durante 6 semanas en 17 pacientes, y de 40 Gy, presentando la misma distribución, en 3 pacientes. Se administró quimioterapia, fluoruracilo, en 7 pacientes.

RESULTADOS: La supervivencia global al año fue 56%; a los 2 años, 20%, y a los 3 años, 10%. La supervivencia en función del estadio tumoral a lo largo del tiempo fue:

| Estadio tumoral | 1 año (%) | 2 años (%) | 5 años (%) |
|-----------------|-----------|------------|------------|
| I | 56 | 33 | 33 |
| II | 60 | 0 | 0 |
| III | 55 | 22 | 0 |

Se produjeron 9 recurrencias loco-regionales. En función del estadio tumoral, la distribución de las recurrencias loco-regionales fue: estadio I (3); estadio II (3); estadio III (3). Aparecieron metástasis en 14 pacientes, en 2 de ellos se asoció al fallo loco-regional. La mortalidad postquirúrgica ocurrió en 2 pacientes y 20 murieron por cáncer. Con respecto a la toxicidad del tratamiento, se consideró que la tolerancia global del mismo fue buena.

CONCLUSIONES: Se indica que la morbi-mortalidad se correlacionaba con el estadio del tumor. La tasa de mortalidad global fue del 8%, aunque los 2 pacientes que murieron tras la cirugía presentaron tumor avanzado y enfermedad residual macroscópica. En pacientes con lesiones menos extendidas, la morbilidad fue aceptable. No se produjeron graves infecciones postquirúrgicas. Concluyen indicando que la RIO no aumenta la mortalidad postquirúrgica y parece que se mejora el control local. Sin embargo, no queda clara la supervivencia global de los pacientes.

TÍTULO: Intraoperative radiation therapy combined with external irradiation in **nonresectable non-small-cell lung cancer**: preliminary report.

AUTORES: F. M. Juettner, K. Arian-Schad, G. Porsch, H. Leitner, J. Smolle, F. Ebner, A. Hackl, G. Friehs.

FUENTE: Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18 (5): 1143-50.

ÁREA GEOGRÁFICA: University Medical School of Graz, Austria.

INTERVENCIÓN: El objetivo del estudio era determinar tanto la tasa como el grado de respuesta del tumor local a la administración de RIO y REF postquirúrgica.

ANÁLISIS: En este estudio se incluyeron 21 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico y sin tolerancia a la cirugía. A los pacientes se les sometió a una disección de los ganglios linfáticos y a la aplicación de RIO sobre el tumor con dosis comprendidas entre 10 y 20 Gy. Tras la cirugía, se administran dosis de 46 a 56 Gy de REF en el mediastino y de 46 Gy en el área tumoral.

RESULTADOS: El seguimiento del estudio se realizó sobre 15 pacientes, ya que un paciente murió por causas no relacionadas a los 26 días de la aplicación de la RIO; asimismo, hubo 3 pérdidas de pacientes durante el seguimiento y 2 pacientes continuaban con la REF en el momento de realizar el análisis. Considerando el grupo completo, el volumen de tumor reveló una disminución significativa ($p < 0,05$) a las 4 y 18 semanas tras la aplicación de la cirugía. En la primera evaluación volumétrica postquirúrgica, que se realizó a las 4 semanas, se reveló una regresión tumoral en 14 de los 15 pacientes; de éstos, 8 presentaron respuestas menores, con una reducción tumoral entre el 4 y 45%; en 6 pacientes la respuesta fue parcial, con una reducción entre el 50 y 84%. Únicamente un caso no pudo ser evaluado. Catorce pacientes completaron la terapia con REF, a los cuales se les realizó una segunda volumetría tumoral a las 18 semanas. Se obtuvo una respuesta completa en 3 pacientes. En los 11 pacientes restantes se comprobó que 10 presentaron una respuesta parcial entre 62 y 82%, y en sólo un paciente presentó una respuesta menor, con una reducción tumoral del 28%. En el momento de realizar el análisis, 10 pacientes se encontraban vivos y la mediana de seguimiento tras la aplicación de la RIO fue de 12 meses, con un rango comprendido entre 5 y 20 meses.

CONCLUSIONES: En el estudio se incluyó la utilización de REF con la finalidad de mejorar los cambios en el control tumoral a largo plazo. El hecho del escaso porcentaje de reducción tumoral inicial podría estar causado por las pequeñas lesiones producidas en el momento de realizar el proceso quirúrgico. En la segunda evaluación, el grado de respuesta había mejorado en todos los pacientes, aunque en ese momento no se pueden separar los efectos en la reducción tumoral producidos por la RIO y la REF. Asimismo, se concluye que un factor que influye en la utilización escasa de la RIO en este tipo de tumor es la incertidumbre con respecto a los potenciales efectos adversos de la radiación en el tórax.

TÍTULO: Intraoperative plus external beam irradiation in nonresectable **lung cancer**: assessment of local response and therapy-related side effects.

AUTORES: Karin S. Arian-Schad, Freyja M. Juettner, Beatrix Ratzenhofer, Hubert Leitner, Guenter Porsch, Hans Pinter, Franz Ebner, Arnulf G. Hackl, Gerhard B. Friehs.

FUENTE: Radiother Oncol 1990; 19 (2): 137-44.

ÁREA GEOGRÁFICA: University Medical School of Graz, Austria.

INTERVENCIÓN: El objetivo del estudio era evaluar la respuesta del tratamiento y los posibles efectos adversos de la administración de RIO y REF postquirúrgica en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico sin resección.

ANÁLISIS: En este estudio se incluyeron 24 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico sin resección presentando los estadios: T1-3 N0-2 y sin evidencia de metástasis distantes. A estos pacientes se les realizó la disección de los ganglios linfáticos y se aplicó RIO. La dosis de RIO administrada estaba comprendida entre 10 a 20 Gy. La selección de los pacientes se realizó en base a criterios de tumores sin reseabilidad con alteraciones cardiorrespiratorias severas y sin evidencia de metástasis distantes. En 18 de los 24 pacientes, la administración de RIO fue seguida de la aplicación de una dosis de 46 Gy de REF en el área tumoral y de 46 a 56 Gy en los ganglios linfáticos.

RESULTADOS: De los 24 pacientes, 18 completaron el tratamiento combinado. La mediana del seguimiento fue 11 meses (intervalo de 4,5 a 25 meses). El tipo de respuesta tumoral local a las 4 semanas de la aplicación de la RIO fue: 9 respuestas mínimas (con una regresión tumoral inferior al 50%); 7 respuestas parciales (con una regresión tumoral superior al 50%); una respuesta completa, y en un paciente no fue posible evaluar la respuesta. A las 18 semanas tras la RIO, las respuestas tumorales fueron: 5 respuestas completas; 11 respuestas parciales; una respuesta mínima, y pérdida en el seguimiento de un paciente. La tasa global de la respuesta tumoral local, basada en la respuesta completa y parcial, fue del 88,2%. Durante el seguimiento, 16 de los 18 pacientes no presentaron recurrencias tumorales locales o distantes. La tasa de supervivencia global y la tasa de supervivencia sin el proceso tumoral a los 25 meses fue del 49,6 y 83,3%, respectivamente.

Derivadas del tratamiento surgieron 11 complicaciones, siendo la más frecuente la pneumonitis con síntomas clínicos (5 pacientes).

CONCLUSIONES: En este estudio se indica que una tasa de respuesta tumoral del 88,2% es prometedora, teniendo en cuenta las pobres condiciones médicas de los pacientes a los que no se les puede resear el tumor. Asimismo y dado que el seguimiento del estudio es limitado, los resultados preliminares de la supervivencia global y de la supervivencia sin el proceso tumoral son alentadores.

TÍTULO: Cisplatin, mitomycin, and vindesine followed by intraoperative and postoperative radiotherapy for stage III **non-small cell lung cancer**: final results of a phase II study.

AUTORES: Javier Aristu, José Rebollo, Rafael Martínez-Monge, José M. Aramendia, Juan C. Viera, Ignacio Azinovic, Jesús Herreros, Antonio Brugarolas.

FUENTE: Am J Clin Oncol 1997; 20 (3): 276-81.

ÁREA GEOGRÁFICA: Clínica Universitaria de Navarra, España.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio era confirmar, en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico en estadio III, tratados con mitomicina C neoadyuvante, vindesina y altas dosis de cisplatino, seguido de cirugía junto con la aplicación de RIO y REF postquirúrgica: resecabilidad; respuesta clínica; tasas de respuestas patológicas completas; causas de fallo, y supervivencia.

ANÁLISIS: En este estudio se seleccionaron 62 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico en estadio III. De éstos, 7 no se consideraron candidatos adecuados y se excluyeron, por lo que el análisis del estudio se realizó en 55 pacientes. Los pacientes se trataron con quimioterapia neoadyuvante que consistía en la administración de 120 mg/m² de cisplatino en el primer día, 8 mg/m² de mitomicina en el primer día, y vindesina 3 mg/m² en los días 1 y 14. Cada ciclo se repetía cada 4 semanas durante un total de 1 a 6 ciclos (la mediana fue de 3 ciclos). La resección se realizó a las 4-5 semanas tras el último curso de quimioterapia. La RIO, en dosis de 10-15 Gy, se aplicó durante la realización de la cirugía. A las 4 semanas de la operación se administró la REF, con una dosis total de 46 Gy.

RESULTADOS: De los 55 pacientes evaluados, 25 presentaban un tumor en estadio IIIA y 30 en estadio IIIB. Con respecto a la respuesta tumoral, en ningún paciente se observó una respuesta completa. En el 64% de los casos (35 pacientes) se obtuvo respuesta parcial; en 18 pacientes (33%) se estabilizó, y en 2 pacientes el tumor avanzó. De los 55 pacientes, se practicó la resección en 29 de ellos (53%). Las tasas de resección completa fueron del 85 y del 40% en los pacientes con estadio tumoral IIIA y IIIB, respectivamente (p=0,01). En 3 de 29 pacientes (10%) no se obtuvo tumor residual en la muestra de la resección. Los 26 pacientes restantes (47%) que no fueron sometidos a la resección se trataron con radioterapia y quimioterapia convencional. Se produjo una muerte asociada a la administración de la quimioterapia tras la aparición de mielosupresión y sepsis. Tres pacientes fallecieron tras la cirugía como consecuencia de sepsis y neumonía. Para los pacientes con estadio tumoral IIIA, la tasa de supervivencia a los 5 años fue de 29%, mientras que la mediana de supervivencia en este grupo de pacientes fue de 10,5 meses. En los pacientes con estadio tumoral IIIB, la tasa de supervivencia fue de 7% y la mediana de la supervivencia de 10 meses. Las diferencias de ambas variables con respecto a los dos grupos no fueron significativas. En los pacientes con estadio tumoral IIIA, la tasa de supervivencia a los 5 años sin el proceso fue de 50%, mientras que la tasa de supervivencia local sin el proceso tumoral fue de 70%. En los pacientes que presentaron estadio tumoral IIIB, la tasa de supervivencia a los 5 años sin el proceso fue del 28%, y la tasa de supervivencia local sin el proceso tumoral del 36%. Las diferencias de las variables con respecto a los dos grupos no fueron significativas.

CONCLUSIONES: Se observó un modesto incremento en la tasa de supervivencia a los 5 años en los pacientes con un tumor en estadio IIIA. Aunque un número de pacientes con tumor en estadio IIIB pueden, técnicamente, ser resecables, la tasa de resecabilidad completa tan baja refleja la escasez del beneficio de la supervivencia en estos pacientes.

TÍTULO: Intraoperative radiation therapy for **gastric cancer**.

AUTORES: Mitsuyuki Abe, Yasumasa Nishimura, Yuta Shibamoto.

FUENTE: World J Surg 1995; 19 (4): 544-7.

ÁREA GEOGRÁFICA: Universidad de Kyoto, Japón.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio era la comparación de pacientes con cáncer gástrico a los que se les administró RIO frente a aquellos que únicamente fueron tratados con cirugía. Los resultados del estudio fueron analizados en base a los hallazgos histológicos.

ANÁLISIS: Para el análisis de la supervivencia se eligieron 115 pacientes que fueron tratados con RIO, de los cuales 94 fueron incluidos en el estudio en función de los hallazgos histológicos. Para evaluar la efectividad de la RIO, 127 pacientes fueron tratados únicamente con cirugía durante el mismo período. Para realizar el estudio comparativo basado en la presencia o ausencia de invasión de serosa y en el grado de la metástasis en los ganglios linfáticos, se eligieron 57 pacientes a los que se les aplicó la RIO y 171 pacientes a los que sólo se les trató con cirugía. Con respecto a las dosis de la RIO, se administraron 28 Gy a aquellos pacientes con sospecha de lesiones clínicas no detectables. Se administraron dosis únicas de 30 a 35 Gy, dependiendo del volumen del tumor residual, a aquellos pacientes a los que no se les podía realizar una cirugía curativa como consecuencia de una incompleta excisión de lesiones metastásicas.

RESULTADOS: No se encontraron diferencias con respecto a la supervivencia en la comparación de los dos grupos de pacientes con estadio tumoral I. Por otro lado, las tasas de supervivencias de los pacientes con estadios II a IV sometidos a tratamiento con RIO presentaron un incremento entre el 10 al 20% a los 5 años. En la comparación de la supervivencia, en función de la presencia o ausencia de invasión de la serosa y del grado de metástasis en ganglios linfáticos, la RIO no mostró ningún beneficio en aquellos pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos incluidos en el grupo n_1 o sin invasión de serosa. Por otro lado, la tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes tratados con RIO aumentó cerca del 10% cuando existía invasión de serosa, y cerca del 18% cuando existía metástasis en los ganglios linfáticos de grado n_2 y n_3 .

CONCLUSIONES: La RIO no beneficia a los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos del grupo n_1 o sin invasión de serosa. Sin embargo, mejora la supervivencia en aquellos con invasión de serosa y metástasis en los ganglios linfáticos n_2 o n_3 .

TÍTULO: A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for **gastric carcinoma** and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients.

AUTORES: Takuro Ogata, Keijiro Araki, Kimio Matsuura, Michiya Kobayashi, Taisuke Inomata, Ogawa Yasuhiro, Shoji Yoshida.

FUENTE: Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32 (2): 341-7.

ÁREA GEOGRÁFICA: Kochi Medical School, Japón.

INTERVENCIÓN: El objetivo de estudio era mejorar el pronóstico del cáncer gástrico, mediante la aplicación de resección quirúrgica radical con disección de los ganglios linfáticos junto con la administración de RIO.

ANÁLISIS: Se compararon un total de 183 pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía radical con o sin administración de RIO. Éstos se dividieron en dos grupos: el grupo 1 estaba constituido por 58 pacientes a los que se les realizó cirugía y se aplicó RIO. El grupo 2, control, estaba formado por 120 pacientes a los que se les realizó sólo la cirugía. El estudio no menciona el grupo de asignación para los 5 pacientes restantes. El grupo 1 presentaba los siguientes estadios tumorales: estadio II en 11 pacientes; estadio III en 13 pacientes, y estadio IV en 34 pacientes. Los estadios tumorales del grupo 2 fueron: estadio II en 38 pacientes; estadio III en 34 pacientes, y estadio IV en 48 pacientes. La dosis única de RIO administrada estaba comprendida entre 28 a 30 Gy.

RESULTADOS: Con respecto a los pacientes con cáncer gástrico en estadio II, todos los pacientes del grupo 1 estaban vivos a los 8 años, mientras que en el grupo 2 la tasa de supervivencia a los 4 y 8 años fue del 60 y 48%, respectivamente. En los pacientes con tumores en estadio III, la tasa de supervivencia a los 8 años en el grupo 1 fue del 55%, frente al 35% del grupo 2. Para los pacientes con tumores incluidos en el estadio IV, la tasa de supervivencia a los 5 años en el grupo 1 fue del 12% y en el grupo 2 del 13%.

CONCLUSIONES: La utilización en el tratamiento combinado de cirugía radical junto con la RIO mejora la supervivencia para los pacientes con cáncer gástrico en estadios II y III. Sin embargo, el método era inefectivo para los pacientes con un cáncer más avanzado, estadio IV. Con respecto a la amplia irradiación a la que fueron sometidos los pacientes a los que se les realizó la gastrectomía, no se encontró ninguna complicación tras la aplicación de la dosis única de RIO.

TÍTULO: Early results of IORT in the treatment of **gastric cancer**.

AUTORES: Hans-Jörg Krämling, Norman Willich, Christoph Cramer, Ralf Wilkowski, Eckhart Dühmke, Friedrich Wilhelm Schildberg.

FUENTE: Front Radiat Ther Oncol 1997; 31: 157-60.

INTERVENCIÓN: Ensayo clínico prospectivo aleatorizado que compara cirugía versus cirugía + RIO en pacientes con cáncer gástrico.

ANÁLISIS: Los criterios de inclusión fueron pacientes con tumores resecables (T1-T3/N0-N2); se incluyen los tumores T4 en caso que sea posible la resección R0. Los criterios de exclusión fueron la presencia de metástasis distantes, malignidad secundaria conocida, radioquimioterapia pre o postquirúrgica y pacientes con alto riesgo quirúrgico. La resección fue total (R0) y se administraron 28 Gy de RIO. En caso de pacientes con diseminación retroperitoneal del tumor se trató con dosis mayores (31-35 Gy). Se seleccionaron 118 pacientes, que se aleatorizaron en los siguientes grupos:

| | Resección | Resección + RIO |
|---------------------|------------------|------------------------|
| Número de pacientes | 65 | 53 |
| Sexo: hombres | 32 (49,2%) | 30 (56,6%) |
| Edad (años) | 61,5 | 62,0 |
| Estadio tumoral I | 31 (47,7%) | 18 (34%) |
| Estadio tumoral II | 12 (18,5%) | 12 (22,6%) |
| Estadio tumoral III | 19 (29,2%) | 23 (43,4%) |
| Estadio tumoral IV | 3 (4,6%) | 0 (0%) |

RESULTADOS: El seguimiento medio de los pacientes fue 31,4 meses (1-79).

| | Resección | Resección + RIO |
|------------------------------|----------------------|------------------------|
| Morbilidad quirúrgica | 34% | 27,7% |
| Mortalidad quirúrgica: 4,2% | 1 paciente | 4 pacientes |
| Recurrencias loco-regionales | 4 pacientes | 1 paciente |
| Mediana supervivencia | 33,7 meses | 28,5 meses |
| Mortalidad asociada al tumor | 21 pacientes (32,3%) | 15 pacientes (28,3%) |

CONCLUSIONES: En el estudio no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con RIO adyuvante y los pacientes sometidos únicamente a resección. Esto puede ser debido al escaso número de pacientes seleccionados y al limitado tiempo de observación.

TÍTULO: Intraoperative radiation therapy for locally **advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer.**

AUTORES: H. James Wallace, Christopher G. Willett, Paul C. Shellito, John J. Coen, Herbert C. Hoover Jr.

FUENTE: J Surg Oncol 1995; 60 (2): 122-7.

ÁREA GEOGRÁFICA: Massachusetts General Hospital, EE.UU.

INTERVENCIÓN: En este estudio se describe un programa de tratamiento en el que se utilizó radiación prequirúrgica de altas dosis, resección quirúrgica y RIO en pacientes con carcinoma rectal o rectosigmoideo avanzado y con recurrencias locales.

ANÁLISIS: Se eligieron 55 pacientes con carcinoma de recto, presentando recurrencias locales. A 50 de los 55 pacientes se les administró REF prequirúrgica. La resección se realizó en 54 de los 55 pacientes y se aplicó RIO en 41 de los 55 pacientes. La dosis total de REF prequirúrgica fue de 50,4 Gy en 28 fracciones durante 5 a 6 semanas. Las dosis de RIO administradas fueron de 10 a 15 Gy en casos con tumor residual microscópico y de 15 a 20 Gy con tumor residual macroscópico, siendo la energía del haz de electrón de 9 a 15 MeV.

RESULTADOS: La tasa de control local y la supervivencia sin el proceso tumoral a los 5 años fue del 30 y 16%, respectivamente. El análisis demostró diferencias en los resultados en función de la extensión del proceso quirúrgico. Así, la tasa del control local a los 5 años y la supervivencia libre de la enfermedad de 27 pacientes sometidos a resección completa fue del 47 y 21%, respectivamente. Por otro lado, la tasa del control local y la supervivencia a los 5 años en 14 pacientes sometidos a resección parcial fue del 21 y 7%, respectivamente. Las complicaciones tardías incluían daños en tejido blando y nervio periférico, muchas de éstas resueltas entre los 4 y 18 meses.

CONCLUSIONES: De los resultados del estudio se concluye que los pacientes a los que se les realizó una resección total junto con la RIO presentaron un mejor pronóstico en la evolución de la enfermedad que aquellos pacientes no sometidos a la resección total.

TÍTULO: Intraoperative radiotherapy for **primary and recurrent rectal cancer**.

AUTORES: F. Kallinowski, M. J. Eble, H. J. Buhr, M. Wannenmacher, Ch. Herfarth.

FUENTE: Eur J Surg Oncol 1995; 21: 191-4.

ÁREA GEOGRÁFICA: Heidelberg, Alemania.

INTERVENCIÓN: Evaluación de la RIO en pacientes con cáncer rectal primario y recurrente.

ANÁLISIS: Se seleccionaron 60 pacientes, 40 de ellos con carcinomas primarios y los 20 restantes con carcinomas recurrentes. La edad media era 58 ± 9 años. El tratamiento dependía del estadio tumoral. Así, los pacientes con carcinoma primario recibieron: resección quirúrgica junto con RIO seguido de REF y quimioterapia. Mientras que los pacientes con recurrencias recibieron REF y quimioterapia prequirúrgica, seguido de la resección junto con RIO y finalizando con quimioterapia postquirúrgica. La dosis de RIO se administró en función de la resección realizada: 10 Gy si la resección era R0, y 18 Gy si la resección era R1.

Se eligieron 110 pacientes como controles históricos que presentaron carcinoma rectal avanzado. A 77 de ellos únicamente se les había realizado la resección quirúrgica, mientras que a 33 se les había realizado la resección quirúrgica seguida de REF.

RESULTADOS: En relación a la presencia de tumores avanzados, éstos fueron diagnosticados en el 27,5% de los pacientes con tumores primarios y en el 75% de los pacientes con recurrencias y sometidos a tratamiento con RIO, mientras que en el grupo control se diagnosticaron estos tumores en el 10% de los pacientes.

Con respecto a las tasas de control tumoral, en los pacientes con tumores primarios la supervivencia sin el proceso a los 18 meses fue del 88% (en 35 de 40 pacientes), y en los pacientes con recurrencias a los 21 meses apareció en 11 de los 20 pacientes.

Se comprobó que la radioquimioterapia prequirúrgica era más eficiente en reducir la carga tumoral (en 8 de 12 pacientes) que en los sometidos sólo a radiación (en 2 de los 8 pacientes).

En los controles históricos aparecieron 15% de recurrencias locales, la supervivencia sin el tumor fue del 65% y la metástasis distante apareció en 21 pacientes.

Con respecto a los efectos adversos, en pacientes sometidos a RIO aparecieron 20 efectos en los 40 pacientes con tumor primario y 12 en los 20 pacientes con recurrencias. En los controles aparecieron 33 efectos en los 77 pacientes sin tratamiento quimioterápico y 15 efectos en los 33 pacientes con tratamiento quimioterápico.

CONCLUSIONES: Indican que las tasas de control local son mayores con un tratamiento multimodal. Asimismo, es necesario realizar una resección tumoral macroscópica completa con la finalidad de alcanzar el control local. Por otro lado, a excepción de la disfunción neurógena de vejiga, los efectos adversos son similares a los observados en los controles históricos. Se ha comprobado que la radiación adicional y la quimioterapia incrementan las tasas de control.

TÍTULO: Intraoperative radiation therapy for **malignant glioma**.

AUTORES: Noboru Sakai, Hiromu Yamada, Takashi Andoh, Toshifumi Hirata, Yasuki Nishimura, Yoshiaki Miwa, Kotoyuki Shimizu, Shigeo Yanagawa.

FUENTE: Neurol Med Chir (Tokyo) 1991; 31 (11): 702-7.

ÁREA GEOGRÁFICA: Gifu University School of Medicine, Gifu, Japón.

INTERVENCIÓN: El objetivo del estudio es evaluar la supervivencia de los pacientes que recibieron RIO para el tratamiento del glioma maligno.

ANÁLISIS: En el estudio se utilizó la RIO, como parte de la terapia inicial del glioma maligno, en 32 de 73 pacientes con verificación histológica de astrocitoma anaplásico (astrocitoma grado III) y glioblastoma multiforme. El tratamiento inicial de todos los pacientes fue la resección, total o subtotal, del tumor combinado con REF y quimioterapia. La dosis de RIO administrada estaba comprendida entre 10 y 50 Gy, siendo la mediana de la dosis de 26,7 Gy.

RESULTADOS: Catorce de los 32 pacientes tuvieron que recibir RIO dos veces como consecuencia de la recurrencia tumoral. Los pacientes con RIO tuvieron una tasa de supervivencia a los 24 y 36 meses tras el tratamiento de 57,1 y 33,5%, respectivamente, siendo la mediana de la supervivencia de 26,2 meses. Los otros 41 pacientes tuvieron una tasa de supervivencia del 23,6% a los 24 meses y 13,1% a los 36 meses, siendo la mediana de la supervivencia de 20,7 meses. La recurrencia del tumor en el mismo lugar de la localización de la lesión original a los 12 meses después del tratamiento inicial fue del 65,6%. Se produjeron 20 muertes, realizándose 5 autopsias que demostraron la recurrencia del tumor regional con una alta incidencia de invasión tumoral intraventricular.

CONCLUSIONES: Se recomienda la utilización de la RIO en lesiones localizadas, pequeñas y bien definidas cerca de la superficie del cerebro. Las dosis menores de 30 Gy podrían inducir la remisión y/o manejo perioperatorio del glioma maligno.

TÍTULO: Intraoperative radiotherapy for **gliomas**.

AUTORES: Takashi Fujiwara, Yutaka Honma, Tomoya Ogawa, Keiko Irie, Hideyuki Kuyama, Seigo Nagao, Hitoshi Takashima, Atsuyuki Hosokawa, Motoomi Ohkawa, Masatada Tanabe.

FUENTE: J Neuro Oncol 1995; 23: 81-6.

ÁREA GEOGRÁFICA: Japón.

INTERVENCIÓN: Evaluación del tratamiento con RIO y REF postquirúrgica en pacientes con gliomas supratentoriales.

ANÁLISIS: En el estudio se incluyeron 20 pacientes con una edad media de 54 años (31-76). La distribución de la lesión tumoral fue: glioblastoma en 11; astrocitomas malignos en 7, y astrocitomas benignos en 2. En principio, la dosis de RIO aplicada fue 20 Gy, pero al no hallar efectos adversos asociados a la radiación, ésta se aumentó hasta 25 Gy. A las dos semanas tras la cirugía, los pacientes fueron sometidos a dosis de REF (40-50 Gy distribuidas en 20-25 fracciones). Se administró quimioterapia a 17 pacientes.

Para realizar la medición de la supervivencia se comparó con un grupo control, que se trataba de pacientes no sometidos a tratamiento con RIO. Este grupo control estaba formado por 17 pacientes con gliomas (11 con glioblastoma y 4 con astrocitoma maligno).

RESULTADOS: La mediana de supervivencia en el grupo control fue 10 meses, mientras que en el grupo tratado con RIO fue 14 meses. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Se aplicó una dosis de 20 Gy en 6 pacientes, 3 de ellos presentaron diseminación tumoral y los otros 3 recurrencia local.

La dosis de 25 Gy se administró a 13 pacientes, aunque un paciente sólo recibió 13 Gy por problemas con el acelerador lineal. Un paciente murió por neumonía sin evidencia de recurrencia; 10 pacientes presentaron recurrencia tumoral (media de supervivencia: 17,7 meses); un paciente presentó remisión completa de la enfermedad, y otro con recurrencia sigue vivo. La media de aparición de la primera recurrencia en el grupo de pacientes tratados con RIO fue 109 meses y en el control 6 meses; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en función de la dosis de RIO aplicada.

Seis pacientes presentaron complicaciones por acción de la RIO: necrosis en un paciente; convulsión general a las 18 horas de la aplicación en un paciente; absceso subcutáneo en un paciente, y edema cerebral en 3 pacientes que desapareció a las 2 semanas. La mayor tasa de complicación apareció en pacientes que recibieron dosis de 25 Gy con respecto a los que recibieron 20 Gy, aunque esta diferencia no fue significativa.

CONCLUSIONES: En el artículo se detectan varios problemas asociados a RIO en pacientes con gliomas. A saber, no se ha definido la dosis óptima de radiación tolerable en el cerebro. Se indica que dosis superiores a 25 Gy provocan alteraciones graves. Además, también se desconocen los efectos de la repetición de RIO en situaciones de recurrencia tumoral, ya que puede aumentar la incidencia de necrosis por radiación y no ser tan efectiva por el desarrollo de células resistentes.

TÍTULO: Intraoperative radiotherapy in **brain tumors**.

AUTORES: Ch. Rube, P. Schüller, S. Palkovic, W. Wagner, F. J. Prott, N. Willich.

FUENTE: Front Radiat Ther Oncol 1999; 33: 94-9.

ÁREA GEOGRÁFICA: Osnabrück, Alemania.

INTERVENCIÓN: Evaluación de la morbilidad perioperatoria, secuelas a largo y corto plazo, así como la supervivencia tras la aplicación de RIO.

ANÁLISIS: En el estudio se incluyeron 44 pacientes con gliomas malignos, de los cuales 29 presentaron tumores cerebrales primarios y 15 tumores recurrentes. La mediana de la edad fue 57 años (32-71). La clasificación de los pacientes en función del estadio tumoral fue: astrocitoma grado III en 16 pacientes; oligodendroglioma grado III en 3 pacientes; ependioma grado III en un paciente, y glioblastoma en 24 pacientes. El tratamiento en los pacientes sin radiación previa consistió en la realización de resección quirúrgica junto con la aplicación de 20 Gy de RIO seguido de 60 Gy de REF. A los pacientes preirradiados se les sometió a resección quirúrgica seguida de 25 Gy. La mediana de seguimiento de los pacientes fue 10 meses.

RESULTADOS: En general, la tolerancia de la RIO fue buena. Tras el tratamiento combinado disminuyeron los síntomas neurológicos, la presión intracraneal y otros síntomas. La probabilidad de supervivencia al año tras la aplicación de RIO fue 52%, y a los 2 años fue 18%. La mediana de supervivencia fue 12,5 meses. En función del estadio tumoral:

| Tumor | Tasa de supervivencia al año (%) | Mediana de supervivencia |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Astrocitoma grado III | 64 | 15 meses* |
| Glioblastoma | 45 | 11,8 meses* |
| Tumores recurrentes | 64 | 12,2 meses |

La supervivencia sin el proceso al año fue 22%. Los resultados del tipo de resección influyen sobre la supervivencia; así, si es R0 es del 66%, y si es R2 es del 16%.

Tras la comparación con un control histórico (sometido a resección y REF postquirúrgica), los pacientes tratados adicionalmente con RIO presentaron mejor supervivencia.

CONCLUSIONES: Indican que los efectos adversos no aumentan con respecto al tratamiento al que fueron sometidos los controles. Asimismo, indican que es necesario un ensayo aleatorizado que compare con la aplicación de REF.

TÍTULO: Intraoperative radiotherapy in **recurrent gynecological cancer**.

AUTORES: Rafael Martínez Monge, Matías Jurado, Ignacio Azinovic, José Javier Aristu, Enrico Tangco, Juan Carlos Viera, José María Berrián, Felipe A. Calvo.

FUENTE: Radiother Oncol 1993; 28 (2): 127-33.

ÁREA GEOGRÁFICA: Clínica Universitaria de Navarra, España.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio es evaluar la disponibilidad y la tolerancia clínica de la RIO en el tratamiento del cáncer ginecológico recurrente.

ANÁLISIS: De febrero de 1985 a septiembre de 1992, se incluyeron en este estudio a 26 pacientes con tumores ginecológicos recurrentes. La experiencia clínica ha permitido a los autores clasificar a las pacientes en dos categorías en función de las características de su enfermedad: aquellas con recurrencias tras la irradiación pélvica (grupo 1) y aquellas con recurrencias tras la cirugía radical (grupo 2). La principal localización inicial tumoral fue carcinoma cervical en 18 pacientes (69%). El tratamiento consistió en la máxima resección quirúrgica junto con la administración de RIO (10-25 Gy) en las áreas de mayor riesgo para la aparición de recurrencias. La administración estándar de REF en todas las pacientes irradió a la pelvis completa.

RESULTADOS: Se obtuvo control local del proceso tumoral en el 33 y 77%, respectivamente, en los grupos 1 y 2. La tasa de supervivencia global a los cuatro años en el grupo 1 fue del 7% y la tasa de supervivencia global en el grupo 2 a los seis años fue del 33%. La aparición de metástasis distantes fue del 25% para las pacientes del grupo 1 y del 44% para las pacientes del grupo 2.

CONCLUSIONES: De los resultados del artículo se desprende que sólo aquellas pacientes susceptibles de cirugía radical con fines curativos podrían beneficiarse de dosis moderadas de RIO.

TÍTULO: Pilot study of concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiotherapy prior to radical surgery +/- intraoperative electron beam radiotherapy in **locally advanced cervical cancer**.

AUTORES: M. Jurado, R. Martínez-Monge, J. García-Foncillas, I. Azinovic, J. Aristu, G. López-García, A. Brugarolas.

FUENTE: Gynecol Oncol 1999; 74: 30-7.

ÁREA GEOGRÁFICA: Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, España.

INTERVENCIÓN: Describir la disponibilidad de un programa de quimiorradiación prequirúrgico seguido de cirugía radical en pacientes con cáncer cervical avanzado.

ANÁLISIS: En el estudio se incluyeron 40 pacientes con carcinoma de cérvix confirmados por biopsia. La edad media de los pacientes era 48,2 años (26-78 años). El tratamiento incluía: REF (dosis de 45 Gy en fracciones de 1,8 Gy/día durante 5 semanas) junto con quimioterapia (cisplatino y 5-fluoruracilo). A las 4-6 semanas se realizó cirugía radical seguida o no de RIO. Se aplicó RIO a 20 pacientes (7 con tumores en estadios Ib-IIa y 13 con tumores en estadios IIb-IVa) con una dosis comprendida entre 10 y 15 Gy. A partir de las muestras quirúrgicas y de los ganglios linfáticos se definió respuesta patológica completa la erradicación tumoral superior al 95%. Cualquier otro resultado se consideró respuesta patológica parcial.

RESULTADOS: En general, la toxicidad fue leve y reversible. La respuesta clínica se evaluó a las 2-4 semanas antes de la cirugía; 38 pacientes (95%) mostraron respuesta clínica, 55% de ellos respuesta completa. No hubo diferencias significativas con respecto a la respuesta clínica en los diferentes estadios tumorales. La respuesta patológica completa apareció en 27 pacientes (67,5%), mientras que la respuesta patológica parcial lo hizo en 13 (32,5%). Existieron diferencias significativas entre la respuesta clínica y la respuesta patológica. Para los pacientes con respuesta clínica completa, la probabilidad de obtener una respuesta patológica completa era 91%. Para los pacientes con respuesta clínica parcial, la probabilidad de obtener una respuesta patológica completa era 43,8%. En 3 pacientes (7,5%) se produjo fallo pélvico (estadio IIa en un paciente; estadio IIb en 2 pacientes). La tasa actuarial a los 9 años de control local fue 86%. Los pacientes con respuesta patológica completa tenían a los 9 años un control local del 100%, siendo del 78% en los pacientes con respuesta patológica parcial. Estas diferencias fueron significativas. De los 2 pacientes con enfermedad estable tras la quimiorradiación, uno se encontraba vivo a los 60 meses del tratamiento y el otro murió por el cáncer a los 21 meses del tratamiento. La tasa actuarial de supervivencia a los 9 años sin metástasis distante fue 84%. Se produjeron 7 metástasis. La tasa de supervivencia a los 9 años sin metástasis distantes en pacientes con respuesta patológica completa fue de 93%, y con respuesta patológica parcial de 60%. Estas diferencias fueron significativas. La mediana de seguimiento fue 57 meses (9-111). La tasa actuarial de supervivencia a los 9 años fue 85%. La tasa actuarial de supervivencia para los pacientes con respuesta patológica completa fue del 93%, y para la respuesta patológica parcial del 70%. Estas diferencias fueron significativas. La supervivencia actuarial a los 9 años sin el proceso fue 81%. La supervivencia sin el proceso para las respuestas patológicas completas fue 93%, y para las respuestas patológicas parciales fue 50%. Estas diferencias fueron significativas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, supervivencia sin el proceso, o control local por el tipo de procedimiento quirúrgico o RIO.

CONCLUSIONES: El hallazgo más significativo es la clara asociación entre la respuesta patológica y el resultado. Al comparar los pacientes con respuesta patológica parcial, aquellos con una respuesta patológica completa tenían mejor control local, supervivencia sin el proceso, supervivencia global y supervivencia sin metástasis. De forma práctica, la respuesta clínica observada antes de la cirugía predecía el grado de la subsecuente respuesta patológica. La correlación entre la respuesta clínica y la patológica era muy significativa. Aunque la tasa de control local fue similar para los pacientes tratados o no con RIO, esta técnica se utilizó principalmente en los pacientes con estadios tumorales más avanzados. Este estudio indica que el uso de cirugía radical tras quimiorradiación es factible pero se asocia con toxicidad significativa postquirúrgica y a largo plazo. La utilización de quimioterapia se considera activa y, en general, bien tolerada en este tipo de cáncer avanzado, al inducir una alta tasa de respuestas completas clínicas y patológicas.

TÍTULO: Preoperative chemoradiation and adjuvant surgery in **locally advanced or recurrent cervical carcinoma**.

AUTORES: R. Martínez Monge, M. Jurado, I. Azinovic, J. Aristu, O. Fernández-Hidalgo, G. López, F. A. Calvo.

FUENTE: Rev Med Univ Navarra 1997; 41 (2): 19-26.

ÁREA GEOGRÁFICA: Clínica Universitaria de Navarra, Hospital General Gregorio Marañón, España.

INTERVENCIÓN: En este estudio se recogen los resultados, causas de fallo y supervivencia, derivados del tratamiento combinado de quimioterapia prequirúrgica, cirugía programada con o sin administración de RIO.

ANÁLISIS: De febrero 1988 a mayo 1994, 31 pacientes con diagnóstico de carcinoma cervical avanzado o con recurrencias fueron tratados simultáneamente con quimioterapia y REF seguido de cirugía radical con o sin RIO. Se excluyeron aquellos pacientes a los que se les había sometido a radioterapia pélvica previa, aquellos que presentaron metástasis distantes o aquellos pacientes excluidos para recibir quimioterapia. La quimioterapia consistía en la administración de 20 mg/m² de cisplatino y 1.000 mg/m² de 5-fluoruracilo por vía intravenosa cada 24 horas durante 3 a 5 días dentro de la primera y quinta semanas del ciclo de la REF. La REF fue administrada de forma fraccionada, con una dosis total de 40 a 46 Gy. La cirugía radical se desarrollaba entre las 4 y 6 semanas posteriores. Asimismo, la RIO se administró en dosis comprendidas entre 10 y 15 Gy durante la realización del procedimiento quirúrgico. Se establecieron tres categorías diferentes de respuesta patológica: 1) respuesta patológica completa: sin evidencia de tumor visible en la muestra quirúrgica; 2) respuesta patológica cuasi-completa: observación de focos tumorales dispersos, representando menos del 5% de la muestra quirúrgica; 3) respuesta patológica parcial: cuando la presencia tumoral en la muestra quirúrgica era superior a la presentada en las categorías anteriores.

RESULTADOS: Las muestras patológicas revelaron una respuesta completa y cuasi-completa al tratamiento en el 74% de las muestras quirúrgicas y respuesta parcial en el 26%. Con una mediana de seguimiento de más de 27 meses (entre 3 y más de 71 meses), la tasa de supervivencia sin el proceso era del 80% (del 91,3% para la respuesta completa y cuasi-completa al tratamiento y del 40% para la respuesta parcial). El control loco-regional presentado fue del 93,4%.

CONCLUSIONES: Este artículo concluye indicando que la administración concurrente de REF y quimioterapia presenta una toxicidad moderada y puede proporcionar una alta tasa de respuesta completa o cuasi-completa al tratamiento, así como control local en el carcinoma cervical de alto riesgo. Asimismo, la presencia de respuesta completa o cuasi-completa al tratamiento que se presenta en las muestras está correlacionada con el buen resultado clínico de las pacientes. Por otro lado, los autores no han podido establecer la efectividad de la RIO en el control tumoral, al estar integrada esta tecnología en un protocolo terapéutico multidisciplinar.

TÍTULO: Intraoperative and external preoperative radiotherapy in **invasive bladder cancer**: effect of neoadjuvant chemotherapy in tumor downstaging.

AUTORES: Felipe A. Calvo, J. Javier Aristu, Óscar Abuchaibe, Joseba Rebollo, Óscar Fernández Hidalgo, Javier Zudaire, José M. Berian, Ignacio Azinovic.

FUENTE: Am J Clin Oncol 1993; 16 (1): 61-6.

ÁREA GEOGRÁFICA: Clínica Universitaria de Navarra, España.

DISEÑO: En este estudio se describen los resultados de la administración de RIO, REF y quimioterapia en los pacientes con carcinoma de vejiga.

ANÁLISIS: Desde diciembre de 1984 a noviembre de 1990, se incluyeron en este estudio a 34 pacientes con carcinoma de vejiga confirmado. La mediana del seguimiento de la serie fue de 19,5 meses. El protocolo del tratamiento incluía la administración de RIO, REF con o sin quimioterapia adyuvante. La principal variable del estudio fue la ausencia de cáncer residual (pT0). Las dosis administradas de RIO fueron de 15 Gy. Las dosis de REF fueron de 46 Gy fraccionado en 18-200 cGy, administrada en cinco sesiones diarias a la semana, durante 5 semanas. La quimioterapia consistía en: cisplatino, 5-fluoruracilo, doxorubicina y hexametilmelamina.

RESULTADOS: La ausencia global de cáncer residual fue del 68%, en 23 de los 34 pacientes. Desglosando los resultados de esta variable en función de la administración junto con quimioterapia, se observó que la ausencia de cáncer residual fue del 67% en los pacientes a los que se administró quimioterapia y del 70% en aquellos sin tratamiento de quimioterapia. Las causas de fallo de este tratamiento afectaron a un paciente que presentó recurrencia pélvica marginal y a ocho pacientes que desarrollaron metástasis distantes. En el momento de realizar el estudio, 17 pacientes se encontraban vivos sin evidencia de enfermedad y dos presentaron metástasis sistémicas mientras recibían quimioterapia. La mediana de la supervivencia fue de 19,5 meses. La tasa de supervivencia sin el proceso a los 5 años fue de 58%, y la tasa de supervivencia global a los 5 años fue de 61%.

CONCLUSIONES: En este estudio se concluye que la modalidad de tratamiento combinado junto con la administración de quimioterapia no aumenta la morbilidad. Con respecto a los resultados preliminares de supervivencia libre del proceso tumoral, éstos son alentadores.

TÍTULO: Pilot study of IORT for **bladder carcinoma**.

AUTORES: J. P. Gérard, G. Hulewicz, J. M. Marechal, P. Dubernard, L. Ayzac, F. N. Gilly, I. Sentenac, R. Coquard.

FUENTE: Front Radiat Ther Oncol 1997; 31: 250-2.

ÁREA GEOGRÁFICA: Lyon, Francia.

INTERVENCIÓN: Estudio en que se evalúa la eficacia de la aplicación de la RIO en pacientes con carcinoma de vejiga.

ANÁLISIS: Se seleccionaron 24 pacientes con carcinoma de vejiga. La mediana de edad fue de 63 años. En función de la clasificación tumoral, los pacientes se incluyeron en dos grupos: T2, con 20 pacientes, y T3, con 4 pacientes. Se sometió a resección transuretral a 14 pacientes, seguido de dos ciclos de quimioterapia. Todos los pacientes recibieron REF (48 Gy en 24 fracciones, 5 días a la semana, durante 5 semanas) junto con quimioterapia. Se realizó una citoscopia a las 3 semanas para evaluar la respuesta tumoral. Posteriormente se realizó la cirugía junto con la aplicación de RIO (15 Gy), realizándose una linfadenectomía en 18 pacientes.

RESULTADOS: La mediana de seguimiento fue 34 meses. Al realizar la citoscopia, en 21 pacientes la respuesta tumoral fue completa (88%). Aparecieron metástasis distantes en 7 pacientes. La supervivencia global a los 3 años fue del 72%. En general, la toxicidad del tratamiento fue aceptable dada la mala condición de los pacientes. Sólo hubo una complicación grave (leucopenia) antes de la aplicación de RIO. Tras la RIO se produjo en un paciente un edema en la pierna, en otro apareció estenosis uretral y 3 pacientes presentaron necrosis de la vejiga.

CONCLUSIONES: Se indica que para alcanzar control local del tumor en la vejiga a largo plazo es necesaria una dosis de 65 Gy. Se considera prometedora la combinación de RIO junto con REF para alcanzar esta dosis sin producir excesiva toxicidad. La quimioterapia concomitante es factible. El beneficio de la quimioterapia neoadyuvante aún no está bien documentado. Dada la baja tasa de recaída local y los 3 casos de necrosis de vejiga asintomática, parece que una dosis de 12 Gy de RIO podría mejorar el pronóstico de estos enfermos.

TÍTULO: Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of **bone sarcomas** in children and adolescents.

AUTORES: Felipe A. Calvo, David Ortiz de Urbina, Luis Sierrasesumaga, Óscar Abuchaibe, Ignacio Azinovic, Federico Antillon, Manuel Santos, José Cañadell.

FUENTE: Med Pediatr Oncol 1991; 19 (6): 478-85.

ÁREA GEOGRÁFICA: Clínica Universitaria de Navarra, España.

INTERVENCIÓN: El objetivo del estudio es describir la utilización de la RIO en pacientes en edad pediátrica con sarcomas óseos.

ANÁLISIS: En este estudio, 38 pacientes en edad pediátrica que presentaban sarcomas óseos recibieron RIO como parte de un programa de tratamiento multidisciplinar. La histología del tumor reveló que 22 de los pacientes presentaban osteosarcomas, y 16, sarcoma de Ewing; 34 de los 38 pacientes presentaban el proceso tumoral sin recurrencias (90%) y los 4 pacientes restantes presentaron recurrencias locales (10%). Se aplicó la RIO en 32 pacientes sin tratamiento previo y en 6 pacientes tratados previamente con REF. El área de aplicación de la RIO incluyó el área de exposición tumoral. La dosis única de radiación se encontraba entre 10 y 20 Gy, utilizando haz de electrones comprendidos entre 6 y 20 MeV. La mediana del seguimiento para el grupo completo fue 25 meses.

RESULTADOS: La probabilidad de supervivencia a los 5 años sin el proceso tumoral y supervivencia total fue del 65 y 69%, respectivamente. Seis pacientes murieron tras la aparición de metástasis: 3 de ellos pertenecientes al grupo que presentaban recurrencias tumorales al inicio de este estudio. En algunos pacientes se observaron neuropatías severas y necrosis de los tejidos blandos como complicaciones asociadas a la RIO. La mediana de seguimiento en los pacientes con osteosarcoma fue de 18 meses. A los tres años, la probabilidad de supervivencia de los pacientes sin presentar recurrencia local fue del 93%; la probabilidad de supervivencia sin el proceso tumoral, del 78%. La supervivencia actuarial fue del 87%. En los pacientes con sarcoma de Ewing, la mediana de seguimiento fue de 24 meses. A los 5 años, en este grupo de pacientes la probabilidad de supervivencia sin presentar recurrencia local era del 93%; la probabilidad de supervivencia sin el proceso tumoral, del 58%, y la supervivencia actuarial, del 57%.

CONCLUSIONES: En este estudio se concluye con que la RIO es una técnica disponible que se puede integrar dentro de un programa de tratamiento multidisciplinar que pudiera mejorar el control local en los pacientes en edad pediátrica con sarcomas óseos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los nervios periféricos son estructuras dosis-limitantes a la aplicación de RIO.

TÍTULO: Papel de la cirugía conservadora en el tratamiento multidisciplinario del **sarcoma de Ewing** en la infancia.

AUTORES: L. Sierrasesumaga, F. Antillon, J. Cañadell, F. Calvo, P. Barona, I. Villa.

FUENTE: Med Clin (Barc) 1992; 99 (4): 121-4.

ÁREA GEOGRÁFICA: Clínica Universitaria de Navarra, España.

INTERVENCIÓN: En este estudio se describen los resultados obtenidos de la aplicación de un protocolo multidisciplinario que combinaba poliquimioterapia cíclica, radioterapia y cirugía de resección tumoral en pacientes en edad pediátrica con sarcoma de Ewing.

ANÁLISIS: En el estudio se ha atendido a 24 pacientes previamente no tratados y con diagnóstico comprobado histológicamente. El protocolo terapéutico ha incluido: poliquimioterapia con ciclofosfamida, metotrexato, adriamicina, vincristina, bleomicina y actinomicina D; REF preoperatoria que incluía completamente hueso afectado y partes blandas peritumorales hasta una dosis de 45 Gy en 4,5 semanas, seguido de la resección quirúrgica del tumor primario y zonas adyacentes junto con una dosis única de 10 a 15 Gy de RIO sobre el lecho tumoral. La reconstrucción funcional se realizó mediante el implante de injertos óseos o prótesis.

RESULTADOS: Veinte pacientes tenían enfermedad localizada y cuatro enfermedad metastásica en el diagnóstico. En 16 casos la localización era en extremidades, 5 en el raquis y 3 extraóseas. En 15 pacientes se realizaron técnicas de conservación de extremidad, en 8 se realizó resección en bloque y en uno con tumor primario de calcáneo se amputó. En la actualidad, 21 pacientes permanecen vivos (87%). En cuatro pacientes la enfermedad progresó, a pesar de los tratamientos, y fallecieron tres. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 104 meses es del 80%, siendo el tiempo de supervivencia medio de 85,5 meses.

CONCLUSIONES: La cirugía de citorreducción incluida en el abordaje multidisciplinario del sarcoma de Ewing permite obtener altas cifras de curación de la enfermedad. La toxicidad del programa puede considerarse aceptable. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad metastásica, localizaciones pélvicas de gran volumen o progresiones a tratamientos continúan presentando un mal pronóstico de vida.

TÍTULO: Intraoperative radiotherapy in **retroperitoneal sarcomas**. Final results of a prospective, randomized, clinical trial.

AUTORES: William F. Sindelar, Timothy J. Kinsella, Pauline W. Chen, Thomas F. DeLaney, Joel E. Tepper, Steven A. Rosenberg, Eli Glatstein.

FUENTE: Arch Surg. 1993; 128 (4): 402-10.

ÁREA GEOGRÁFICA: National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio es obtener resultados sobre el control loco-regional y sobre la yatrogenia gastrointestinal mediante la comparación de pacientes a los que se les administró la combinación de RIO y bajas dosis de REF versus la administración de radiación convencional (REF a altas dosis).

ANÁLISIS: En este estudio se seleccionaron pacientes con sarcoma retroperitoneal tras la realización de una prueba previa al tratamiento en la que se evidenció la inexistencia de diseminación tumoral. Tras obtener el consentimiento informado de los pacientes, éstos se aleatorizaron prospectivamente en dos grupos: grupo experimental, al que se le realizó la resección quirúrgica junto con la RIO y bajas dosis de REF; y el grupo control, sometido a resección quirúrgica convencional con altas dosis de REF. Se incluyeron 15 pacientes en el grupo al que se administró RIO y 20 pacientes en el grupo control. El seguimiento mínimo de los pacientes fue 5 años, con una mediana de seguimiento de 8 años. La dosis de RIO eran 20 Gy, que se combinaron con dosis de 35 a 40 Gy de REF postoperatoria. Las dosis del tratamiento de comparación fueron de 50 a 55 Gy de REF postoperatoria.

RESULTADOS: La mediana de la supervivencia fue similar en ambos grupos, siendo de 45 meses para los casos y de 52 meses para los controles. No se obtuvo beneficio adicional como consecuencia de la administración de la quimioterapia. El número de recurrencias loco-regionales fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron RIO (6 de 15) que los del grupo control (16 de 20). Los pacientes a los que se administró RIO tuvieron menos complicaciones de enteritis asociado a la radiación (2 de 15) que en el grupo control (10 de 20), pero la neuropatía periférica fue más frecuente entre aquellos que recibieron RIO (9 de 15) que en los pacientes del grupo control (1 de 20).

CONCLUSIONES: De los resultados anteriores se concluye indicando la necesidad de investigar la correlación entre la aparición de neuropatía periférica y la dosis de RIO a administrar, al ser este efecto adverso una complicación asociada a la administración de la RIO en esta localización tumoral.

TÍTULO: Retroperitoneal soft tissue sarcomas: a pilot study of intraoperative radiation therapy.

AUTORES: Emmanuel Bussieres, Eberhard P. Stockle, Pierre M. Richaud, Antoine R. Avril, Michèle M. Kind, Guy Kantor, Jean-Michel Coindre, Binh Nguyen Bui.

FUENTE: J Surg Oncol 1996; 62 (1): 49-56.

ÁREA GEOGRÁFICA: Institut Bergonié, Regional Cancer Center, Bordeaux Cedex, Francia.

INTERVENCIÓN: Estudio piloto que evalúa la disponibilidad y tolerancia de una terapia múltiple, incluyendo RIO, en el tratamiento de sarcomas de tejido blando retroperitoneal.

ANÁLISIS: Se incluyeron en el estudio 19 pacientes (14 sin recurrencias tumorales y 5 con recurrencias loco-regionales). El procedimiento quirúrgico incluyó: resección completa en 14 pacientes; resección parcial en 2 pacientes, y sin resección en 2 pacientes. La mediana de la dosis de RIO administrada fue de 17 Gy. Además, 13 pacientes recibieron REF (mediana de la dosis: 50 Gy, con 1,8-2 Gy por fracción, 5 fracciones por semana) y se administró quimioterapia a 9 pacientes.

RESULTADOS: No se produjo ninguna muerte durante el postoperatorio. En 4 pacientes (21%) aparecieron complicaciones postquirúrgicas tempranas. Las complicaciones tardías aparecieron en 6 pacientes, provocando la muerte a uno de ellos. Con una mediana de seguimiento de 17 meses, la probabilidad de la supervivencia sin el proceso tumoral a los dos años fue del 60%, y el control local a los dos años era del 76%.

CONCLUSIONES: De los resultados obtenidos se comprueba que la morbilidad asociada con el tratamiento en esta localización tumoral es demasiado alta. Asimismo, se indica que el escaso número de pacientes incluidos en el estudio y el corto período de seguimiento impiden esbozar una conclusión con respecto a la eficacia de la RIO.

TÍTULO: Autologous **bone marrow transplantation** in children with advanced neuroblastoma.

AUTORES: Hideo Mugishima, Mitsumasa Iwata, Ikuo Okabe, Eiichi Sanuki, Naomi Onuma, Takeo Fujimoto, Mutsuro Ohira, Michio Kaneko, Yoshiaki Tsuchida, Masahiko Okuni.

FUENTE: Cancer 1994; 74 (3): 972-7.

ÁREA GEOGRÁFICA: Nihon University School of Medicine, Tokio, Japón.

INTERVENCIÓN: El objetivo del estudio es la presentación de los resultados obtenidos tras la aplicación de altas dosis de quimioterapia y radicación seguido del autotrasplante de médula ósea en niños con neuroblastoma avanzado.

ANÁLISIS: En el estudio se trataron 22 pacientes con neuroblastoma avanzado con altas dosis de quimioterapia, cirugía, RIO y autotrasplante de médula ósea, seguido de la administración de ácido 13-cis-retinoico. En el protocolo del tratamiento se incluían la administración de quimioterapia: 1.200 mg/m² de ciclofosfamida en el primer día; 1,5 mg/m² de vincristina en el primer día; 40 mg/m² de tetrahidropiranyl adriamicina (pirarubicina) en el tercer día; 90 mg/m² de cisplatino en el quinto día. Los ciclos se administraron hasta que se alcanzó la máxima respuesta. La mediana de la dosis administrada de RIO fue de 12 Gy. La dosis de REF administrada era de 17 Gy, en fracciones comprendidas entre 4 y 16 Gy.

RESULTADOS: A los 3 años la tasa de recaída fue del 25%, siendo la tasa de supervivencia libre de la enfermedad del 72%. Entre las complicaciones destacan: síndrome urémico hemolítico en 5 pacientes; infección por herpes en 2 pacientes, y un paciente desarrolló venooclusión hepática.

CONCLUSIONES: En el estudio se concluye que esta estrategia de tratamiento ofrece un aumento en la tasa de supervivencia libre de la enfermedad a los 3 años. Al tratarse de un estudio no aleatorizado y debido a las múltiples modalidades de tratamiento incluidas, es difícil determinar la contribución específica de cada componente del tratamiento.

TÍTULO: Intraoperative radiation therapy (IORT) for **head and neck cancer**.

AUTORES: Takafumi Toita, Masao Nakano, Yoshikazu Takizawa, Hiroo Sueyama, Yasumasa Kakihana, Akira Kushi, Kazuhiko Ogawa, Ryusuke Hara, Hajime Sunakawa, Akira Arasaki, Shizuo Kojima.

FUENTE: Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30 (5): 1219-24.

ÁREA GEOGRÁFICA: University of the Ryukyus School of Medicine, Okinawa, Japón.

INTERVENCIÓN: Determinar la eficacia de la RIO en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado o recurrente.

ANÁLISIS: En este estudio se administró RIO en 30 localizaciones en 25 pacientes utilizando un haz de electrones comprendido entre 6 y 18 MeV con o sin la administración de REF convencional. Tras la resección tumoral se administró una dosis única de 10-30 Gy. Tras la realización de la cirugía, la clasificación de los pacientes en función de las localizaciones tumorales fue: enfermedad residual macroscópica, en 7 pacientes; enfermedad residual microscópica, en 12 pacientes; y enfermedad en zonas adyacentes, en 11 pacientes. Las variables de estudio fueron las siguientes: tasa de control local, causas de recurrencia, tasa de supervivencia y complicaciones.

RESULTADOS: En conjunto, la tasa de control local a los dos años en los pacientes tras la administración de RIO fue del 54,1%. En función de la clasificación de los pacientes por las localizaciones, la tasa de control local a los dos años fue: 0% en pacientes con enfermedad residual macroscópica; 54,5% en pacientes con enfermedad residual microscópica; 81,8% con enfermedad en zonas adyacentes. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad residual macroscópica y los que presentaron enfermedad residual microscópica ($p < 0,05$), y entre los que presentaron enfermedad residual macroscópica y enfermedad en zonas adyacentes ($p < 0,01$). La mayoría de las causas de fallo de la RIO se produjeron fuera de la zona de aplicación de la misma. Apareció metástasis distante en 5 pacientes, 4 de ellos con enfermedad residual macroscópica. En conjunto, la tasa de supervivencia a los 2 años fue del 45,1%. Las tasas de supervivencia a los 2 años fueron: 0% en pacientes con enfermedad residual macroscópica, 33,0% en pacientes con enfermedad residual microscópica y 70,0% con enfermedad en zonas adyacentes. En cinco pacientes (22%) se comprobó la aparición de complicaciones tardías. La tasa de complicación a los 2 años fue del 32,8%. En cuatro localizaciones se desarrollaron osteorradionecrosis y en tres se produjo rotura de la arteria carótida. La incidencia de las complicaciones aumentó cuando los pacientes recibieron alrededor de 20 Gy de RIO.

CONCLUSIONES: Considerando la relación tasa terapéutica y causas de fallo, no es posible tratar con RIO a los pacientes con enfermedad residual macroscópica. Los autores no pueden afirmar cuál es el valor terapéutico de la RIO en pacientes con enfermedad residual microscópica y con enfermedad en las zonas adyacentes. Por tanto, proponen la realización de estudios adicionales con dosis de RIO menores de 20 Gy combinados con una adecuada REF postquirúrgica.

TÍTULO: Intraoperative radiation therapy of **extrahepatic biliary carcinoma**: a report of RTOG-8506.

AUTORES: Harvey B. Wolkov, Gregory M. Graves, Minhee Won, William T. Sause, Roger W. Byhardt, Gerald E. Hanks.

FUENTE: Am J Clin Oncol 1992; 15 (4): 323-7.

ÁREA GEOGRÁFICA: EE.UU.

INTERVENCIÓN: Con este estudio se pretende determinar la tolerancia de la aplicación de RIO y REF, así como los principales resultados en pacientes con adenocarcinoma en el sistema biliar extrahepático.

ANÁLISIS: En el estudio, en un principio, se incluyeron a 23 pacientes con cáncer del conducto biliar con las siguientes características: tumores no resecables; tumores resecables pero residuales, y con recurrencias localizadas. De todos ellos, 8 pacientes cumplían los criterios de inclusión establecidos por el protocolo del estudio: sin evidencia de metástasis, sin recibir previamente ni quimioterapia ni radioterapia. La dosis de RIO prescrita para los pacientes con un proceso tumoral mayor de 2 cm fue de 19,25 a 22 Gy; de 16,50 Gy cuando era menor de 2 cm, y para los pacientes con un proceso residual microscópico fue de 13,75 Gy. La dosis administrada de REF tras la cirugía fue de 45 a 50 Gy, fraccionado en 1,8 a 2 Gy, con 5 fracciones por semana.

RESULTADOS: Las complicaciones agudas menores por la terapia fueron frecuentes. No hubo yatrogenia temprana grado 3 ó 4. La toxicidad principal tardía (grado 4) apareció en un paciente que sufrió perforación duodenal asociada a la radiación y murió por infección al mes del tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 10,5 meses, 2 de los 8 pacientes que recibieron RIO se encontraban vivos. De los 6 pacientes que murieron, uno continuó con la enfermedad, otro presentó recurrencia tumoral en la herida quirúrgica y murió de complicaciones asociadas, y otro paciente murió por un proceso recurrente. Además, dos pacientes murieron con metástasis hepáticas y otro murió por un proceso intraabdominal localizado fuera del campo de aplicación de la RIO.

CONCLUSIONES: Mediante la comparación con los datos históricos, los autores han sugerido que la RIO podría mejorar el control local. Sin embargo, no se aprecian mejoras ni en el control regional ni en la supervivencia.

TÍTULO: Intraoperative radiation therapy in **advanced thyroid cancer**.

AUTORES: Gerhard Wolf, Edith Geyer, W. Langsteger, Sigrid Ramschak, G. Rosanelli.

FUENTE: Eur J Surg Oncol 1995; 21 (4): 357-9.

ÁREA GEOGRÁFICA: University of Graz, Austria.

INTERVENCIÓN: En este estudio se analizan los resultados derivados del protocolo de RIO diseñado para los pacientes con carcinoma de tiroides no anaplásico poco diferenciado.

ANÁLISIS: Desde 1984 a 1993, en el Hospital Universitario de Graz, Austria, se operaron 155 pacientes con cáncer de tiroides. Sin embargo, se eligieron 5 pacientes para realizar el estudio con RIO. Tres de estos pacientes presentaban tumor sin recurrencias locales y los otros dos presentaron recurrencias locales próximas a los vasos y/o tráquea. Ninguno de ellos presentaba evidencia de metástasis locales. La dosis de RIO administrada tras la cirugía estaba comprendida entre 4 y 10 Gy y se combinó, posteriormente, con radiación fraccionada postquirúrgica externa (40 Gy). El seguimiento mínimo fue de 18 meses.

RESULTADOS: La tasa de control tumoral en el área del tiroides se alcanzó en los 5 pacientes. Con respecto a la toxicidad del tratamiento, un paciente desarrolló el proceso en los ganglios mediastínicos y otro, que al inicio del tratamiento presentaba extensión tumoral en ganglios mediastínicos, presentó tras el tratamiento una progresión del tumor.

CONCLUSIONES: En este estudio se concluye indicando que estos resultados preliminares muestran un mejor control tumoral, a pesar de que, al carecer de suficiente información sobre toxicidad, es necesario profundizar en los estudios comparativos para determinar la eficacia de la técnica.