Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de partes blandas

CT2007/02

CONSULTAS TÉCNICAS

XUNTA DE GALICIA

Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de partes blandas

CT2007/02

Santiago de Compostela, junio de 2007

Dirección avalia-t

Teresa Cerdá Mota

Autores

Miguel Conde Rodríguez

Alberto Ruano Raviña

Documentalista

María Sobrido Prieto

Para citar este informe:

Conde Rodríguez M, Ruano Raviña A. Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de partes blandas. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2007. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consulta Técnica; CT2007/02.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece al Dr. Jesús González Enríquez, de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, su revisión desinteresada y los comentarios aportados.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, quedando prohibida su reproducción, almacenamiento o transmisión, sin el permiso de esta Agencia.

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

Dirección Xeral de Aseguramento e Planificación Sanitaria

Consellería de Sanidade

R/ San Lázaro, s/n
15781- Santiago de Compostela
Teléfono: 981 541831 Fax: 981 542854
Dirección electrónica: http://avalia-t.sergas.es/
Correo electrónico: avalia-t@sergas.es
DL: C 3455-2007
Documento publicado exclusivamente en Internet

Lista de abreviaturas 5

RESUMEN **7**

1. INTRODUCCIÓN **9**

1.1. La patología 9
1.1.1. Epidemiología de los sarcomas 9
1.1.2. Tratamiento de los sarcomas 10
1.2. Descripción de la tecnología 11
1.2.1. Fundamento 11
1.2.2. Aplicación de la RIO a los sarcomas 11
1.2.3. Aspectos organizativos de la técnica 11

2. OBJETIVOS **13**

3. MÉTODOS **15**

3.1. Búsqueda bibliográfica 15
3.2. Criterios de selección de los estudios 15
3.2.1. Según el diseño del estudio y el tipo de publicación. 16
3.2.2. Según la patología estudiada 16
3.2.3. Según el tipo de intervención 16
3.2.4. Según el idioma 16
3.2.5. Según la medición de resultados 17
3.2.6. Según el año de reclutamiento de pacientes. 17
3.2.7. Según el tamaño muestral 17
3.3. Evaluación de la calidad 17
3.4. Clasificación de los estudios 19
3.5. Extracción de datos 19
3.6. Síntesis de la información 19

4. RESULTADOS **21**

4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica 21
4.2. Resultados de los estudios primarios incluidos en esta revisión 21
4.2.1. Revisiones sistemáticas. 22
4.2.2. Artículos primarios. 22
4.2.3. Valoración de la calidad de los estudios incluidos. 27
4.2.4. Seguridad de la RIO 27
4.2.5. Calidad de vida de los pacientes que reciben RIO. 28

5. DISCUSIÓN **29**

5.1. Discusión del método 29
5.1.1. Discusión de la búsqueda bibliográfica 29
5.1.2. Discusión sobre los criterios de inclusión y exclusión de los estudios 29
5.2. Discusión de los resultados de los estudios incluidos 30
5.2.1. Discusión sobre los resultados de eficacia 30
5.2.2. Discusión sobre los resultados de seguridad 31
5.2.3. Discusión sobre los resultados de calidad de vida 32

6. CONCLUSIONES **33**

7. RECOMENDACIONES **35**

8. BIBLIOGRAFÍA **37**

ANEXO A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA **39**

ANEXO B. NIVELES DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA (U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE). **41**

ANEXO C. TABLAS DE EVIDENCIA **43**

ANEXO D. ARTÍCULOS EXCLUIDOS **45**

Lista de abreviaturas

5-FU: 5- Fluoruracilo.

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III.

CRD: Centre for Reviews and Dissemination. Universidad de York.

DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness.

Gy: Gray. Unidad de dosis de radiación absorbida equivalente a 100 rad.

HTA: Health Technology Assessment.

IORT (RIO): Intra Operative Radiation Therapy (Radioterapia Intraoperatoria).

MeV: Megaelectronvoltio. Unidad de medida de la energía de los rayos X empleada en radioterapia.

N: Número de pacientes.

NHSEED: National Health Service Economic Evaluation Database.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

REF: Radioterapia Externa Fraccionada.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

TAC: Tomografía Axial Computerizada.

RESUMEN

1. **Introducción.** Los sarcomas son neoplasias malignas derivadas del tejido mesenquimatoso. Su incidencia y prevalencia es baja, globalmente constituyen sólo el 1% de los tumores malignos. La Radioterapia Intraoperatoria (RIO) es un tipo de terapia que permite administrar una dosis alta de radiación ionizante durante la intervención quirúrgica en el tumor no resecado o en el lecho quirúrgico con la finalidad del control local del tumor. Su principal ventaja es que permite la protección de los tejidos sanos del haz de radiación. Se puede administrar cuando existe enfermedad microscópica residual y aunque se emplean dosis altas de radiación el riesgo de toxicidad está disminuido. Cada tejido tiene un comportamiento propio ante la radiación pero se puede afirmar que dosis de 25 Gy normalmente son bien toleradas.

2. **Objetivos.** Valorar la eficacia, efectividad y calidad de vida proporcionada por la RIO como tratamiento en los sarcomas de partes blandas. Valorar la seguridad de la RIO como tratamiento en los sarcomas de partes blandas.

3. **Métodos.** Se ha realizado una revisión de la literatura científica desde enero de 1995 hasta abril de 2007 en las siguientes bases de datos. **Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:** HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service), Trip database y la Cochrane Library Plus. **Bases de datos generales:** Medline, Embase e ISI Web of Science. Los resultados de la búsqueda fueron evaluados por dos revisores de modo independiente para analizar si se cumplían los criterios de inclusión, aquellos potencialmente incluibles fueron solicitados a texto completo. La calidad de los estudios incluidos fue evaluada mediante una escala adaptada de un informe anterior sobre RIO en cáncer de páncreas.

4. **Resultados.** Se incluyeron un total de 12 estudios, entre ellos una revisión sistemática. La mayoría eran series de casos sin un grupo de comparación. Los estudios indican una supervivencia variable en función de la localización del sarcoma y de su extensión. En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes estarían relacionados con la dehiscencia y la isquemia del tejido aunque el factor limitante sería la aparición de neuropatía periférica en el caso del sarcoma en extremidades. Cuando se analiza el sarcoma retroperitoneal los efectos más evidentes se producen en el tracto digestivo o en la aparición de estenosis uretral. No hay resultados de calidad de vida. La calidad de los estudios incluidos es mediocre.

5. **Discusión.** El tamaño muestral de los estudios incluidos y el diseño mayoritario empleado, de serie de casos, implica que los resultados deban tomarse con cautela. La comparabilidad de los resultados entre los diferentes estudios es compleja debido a las diferentes medidas de resultado utilizadas en cuanto a supervivencia.

6. **Conclusiones.** No existe actualmente una clara evidencia que demuestre una mayor eficacia global, entendida como supervivencia, de la RIO como tratamiento de los sarcomas de partes blandas comparándola con otros procedimientos. Parece demostrado sin embargo que su utilización disminuye el riesgo de recidiva local de la enfermedad en pacientes correctamente seleccionados. La RIO es un procedimiento relativamente seguro.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La patología

1.1.1. Epidemiología de los sarcomas

Los sarcomas son neoplasias malignas derivadas del tejido mesenquimatoso. Su incidencia y prevalencia es baja, globalmente constituyen sólo el 1% de los tumores malignos. Histológicamente la mayor parte de estas neoplasias se originan en tejidos de origen mesodérmico, aunque existen algunas que derivan del neuroectodermo.

Afectan a todos los grupos de edad pero es necesario distinguir para su estudio dos grupos etarios principales: menores de 15 años y mayores de 55, puesto que en ellos se dan valores de incidencia más elevados. Los sarcomas son unos de los tumores más frecuentes en la infancia y constituyen la quinta causa de muerte por cáncer en los niños.

Para poder abordar el problema fácilmente es útil clasificarlos en sarcomas de origen óseo y sarcomas de tejidos blandos.

Los sarcomas óseos son más raros que los sarcomas de tejidos blandos, representan aproximadamente el 0,2% de los tumores malignos. En Estados Unidos se estima que aparecen unos 2.400 casos al año.

Sarcomas de los tejidos blandos: los tejidos blandos comprenden los músculos, los tendones, la grasa, el tejido fibroso, el tejido sinovial, los vasos y los nervios. Alrededor del 60% de los sarcomas de los tejidos blandos se origina en los miembros, siendo tres veces más frecuentes en los miembros inferiores que en los superiores. En el 30% de los casos se localizan en el tronco (en el 40% son retroperitoneales). En el resto (10%) se trata de tumores de cabeza y cuello.

En Estados Unidos en 2004 se registraron aproximadamente 8.680 casos nuevos de sarcomas de los tejidos blandos. La incidencia anual por edades es cercana a 2 casos por 100.000 habitantes. Se conocen unas 20 clases distintas de sarcomas que se identifican por el patrón de diferenciación hacia el tejido normal. Por ejemplo, el rabdomiosarcoma presenta los rasgos propios de las fibras de la musculatura esquelética con estriaciones entrecruzadas; los leiomiosarcomas contienen fascículos entrelazados de células fusiformes que presentan los rasgos del músculo liso y los liposarcomas contienen adipocitos. Cuando resulta imposible identificar la variedad del tumor con exactitud, se habla de *sarcomas sin clasificar.*

El grado de malignidad histológica, la relación con los planos aponeuróticos y el tamaño del tumor primario son los factores de pronóstico más importantes. La curación es frecuente si no hay metástasis y un pequeño número de pacientes con metástasis se puede curar. La mayoría de los pacientes del estadio IV fallece en 12 meses, pero la supervivencia varía mucho y hay pacientes que viven con un proceso de avance lento durante muchos años (1,2).

1.1.2. Tratamiento de los sarcomas

Hoy en día el tratamiento habitual es quimioterapia con cirugía para conservar el miembro (que puede llegar a practicarse en más del 80% de los pacientes) seguida de quimioterapia postoperatoria.

La radioterapia externa es un coadyuvante de la cirugía de conservación del miembro que permite controlar mejor el proceso circunscrito. Con la irradiación preoperatoria se pueden emplear campos más pequeños y dosis menores de radiación, pero hay una tasa más alta de complicaciones de la herida. En la radioterapia posoperatoria, el campo irradiado tiene que ser más amplio, ya que hay que abarcar todo el lecho quirúrgico y la dosis tiene que ser mayor para compensar la hipoxia del campo operatorio. Se supone que la braquiterapia o el tratamiento intersticial, en los que la fuente de la radiación se coloca dentro del tumor, tienen una eficacia comparable.(3)

1.2. Descripción de la tecnología

1.2.1. Fundamento

La Radioterapia Intraoperatoria (RIO) es un tipo de terapia que permite administrar una dosis alta de radiación ionizante durante la intervención quirúrgica en el tumor no resecado o en el lecho quirúrgico con la finalidad del control local del tumor. Su principal ventaja es que permite la protección de los tejidos sanos del haz de radiación. Se puede administrar cuando existe enfermedad microscópica residual y aunque se emplean dosis altas de radiación el riesgo de toxicidad está disminuido. Cada tejido tiene un comportamiento propio ante la radiación pero se puede afirmar que dosis de 25 Gy normalmente son bien toleradas.

1.2.2. Aplicación de la RIO a los sarcomas

Tradicionalmente se ha considerado a la cirugía como el tratamiento de elección ante los sarcomas pero su eficacia ha estado siempre limitada por la alta tasa de recurrencia local que presentan estos tumores. Debido a este factor se han introducido tratamientos complementarios para intentar mejorar el pronóstico. Actualmente se utiliza quimioterapia como principal tratamiento asociado para intentar mejorar el pronóstico y conseguir por ejemplo en los sarcomas en extremidades la conservación del miembro afectado**.** La radioterapia externa es útil en los sarcomas que afectan a extremidades, pero cuando se emplea en la cavidad abdominal el riesgo de que aparezcan efectos perniciosos aumenta considerablemente.

1.2.3. Aspectos organizativos de la técnica

Para una correcta utilización de la RIO se necesita un modelo de organización complejo que afecta a diferentes profesionales sanitarios (cirujanos,

anestesistas, radioterapeutas, enfermería, etc…) necesitando también una correcta gestión de los recursos materiales.

Debido a estos factores se hace prácticamente imprescindible el desarrollo de un protocolo específico que abarque conjuntamente todos los aspectos necesarios para realizar la radioterapia intraoperatoria en las mejores condiciones posibles.

Desde el punto de vista material el quirófano debe estar lo más cerca posible de la instalación del acelerador lineal dado que el paciente debe ser transportado y tratado en la misma mesa en la que se realiza el procedimiento quirúrgico inicial de resección. Una vez practicada la RIO el paciente es trasladado de nuevo al quirófano para finalizar el acto quirúrgico (4).

2. OBJETIVOS

Valorar la eficacia, efectividad y calidad de vida proporcionada por la RIO como tratamiento en los sarcomas de partes blandas.

Valorar la seguridad de la RIO como tratamiento en los sarcomas de partes blandas.

3. MÉTODOS

3.1. Búsqueda bibliográfica

Para intentar dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática de la literatura científica, se ha llevado a cabo una búsqueda de los estudios publicados entre el 01/01/1995 y el 01/04/2007 en las siguientes bases de datos bibliográficas:

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service), Trip database y la Cochrane Library Plus.

Bases de datos generales: Medline, Embase e ISI Web of Science

La estrategia de búsqueda incluía, entre otros, los términos *"sarcoma"* e *"Intraoperative radiotherapy"* (en el *Anexo A* figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos).

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se procedió a la selección de los posibles estudios a incluir.

3.2. Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios de selección previamente establecidos que a continuación se detallan.

3.2.1. Según el diseño del estudio y el tipo de publicación.

- ✓ Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos.

- ✓ Criterios de exclusión: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios, estudios con un solo caso y comunicaciones a congresos.

3.2.2. Según la patología estudiada

- ✓ Criterios de inclusión: pacientes con sarcoma de partes blandas, en cualquier estadío, con cualquier histología y localización anatómica del tumor.

- ✓ Criterios de exclusión: pacientes con otro tipo de cáncer.

3.2.3. Según el tipo de intervención

- ✓ Criterios de inclusión: pacientes que reciben radioterapia en el acto quirúrgico como único tratamiento o pacientes que reciben radioterapia y además otra terapia complementaria: quimioterapia y/o radioterapia externa antes o después de la RIO.

- ✓ Criterios de exclusión: estudios que no utilicen RIO.

3.2.4. Según el idioma

- ✓ Criterios de inclusión: estudios en castellano, inglés, italiano y francés.

- ✓ Criterios de exclusión: estudios en otros idiomas.

3.2.5. Según la medición de resultados

- ✓ Criterios de inclusión: se incluyeron estudios en los que se dieran estimaciones de supervivencia con un seguimiento medio o mediano igual o mayor de 3 meses.

- ✓ Criterios de exclusión: estudios en los que no se dieron estimaciones de supervivencia o en los que el seguimiento medio o mediano era de menos de 3 meses.

3.2.6. Según el año de reclutamiento de pacientes.

- ✓ Criterios de inclusión: se incluyeron estudios en los que la mayoría de los pacientes fuesen incluidos después de 1990.

- ✓ Criterios de exclusión: se excluyeron estudios en los que la mayoría de los pacientes fuesen incluidos antes de 1990.

3.2.7. Según el tamaño muestral

- ✓ Criterios de inclusión: se incluyeron estudios en los que al menos 25 pacientes recibieran RIO.

- ✓ Criterios de exclusión: se excluyeron estudios en los que menos de 25 pacientes recibieron RIO.

3.3. Evaluación de la calidad

Se aplicó una escala desarrollada para una consulta previa sobre RIO en cáncer de páncreas. Esta escala va de 0 a 10 y fue aplicada a todos los estudios observacionales incluidos. La escala se detalla en la tabla I.

Tabla I. Escala de valoración de calidad de de estudios que evalúan tratamiento con RIO para los sarcomas de partes blandas.

Variable	**Puntuación**
Tamaño muestral.	
El tamaño muestral se sitúa entre 25 y 49 pacientes.	0
El tamaño muestral es mayor o igual a 50 pacientes.	1
Selección de los pacientes:	
No hay suficiente descripción de los grupos y distribución de los factores pronósticos: tipo histológico, estadiaje, edad….	0
Hay suficiente información	1
Los pacientes incluidos eran	
Con metástasis o con y sin metástasis (estadios localizados y metastásicos conjuntamente)	0
Sin metástasis (sólo estadios localizados)	1,5
La dosis de radioterapia intraoperatoria utilizada era	
Heterogénea o no se especifica	0
Homogénea	1
La dosis de radioterapia externa utilizada era	
Heterogénea o no se especifica	0
Homogénea o no se empleó radioterapia externa	1,5
El tiempo medio o mediano de seguimiento de los pacientes incluidos es	
Menor de seis meses	0
Mayor o igual de seis meses	2
Las pérdidas de pacientes en el seguimiento son	
Mayores del 30% o no se especifica	0
Menores o iguales al 30%	2
TOTAL	**10**

3.4. Clasificación de los estudios

Para la jerarquización de los estudios seleccionados se empleó la clasificación propuesta por la U.S. Preventive Services Task Force (Anexo B). Esta escala valora la calidad de la evidencia disponible en base exclusivamente al diseño del estudio.

3.5. Extracción de datos

La extracción de datos se ha llevado a cabo por un revisor, previa elaboración de una tabla específica en la que se recogieron autor, año, ámbito, tipo de estudio, período de reclutamiento de pacientes, tamaño muestral, tiempo de seguimiento, objetivo del estudio, diagnóstico de los pacientes incluidos con estadificación, tratamiento recibido con sus dosis, resultados y conclusiones de los autores.

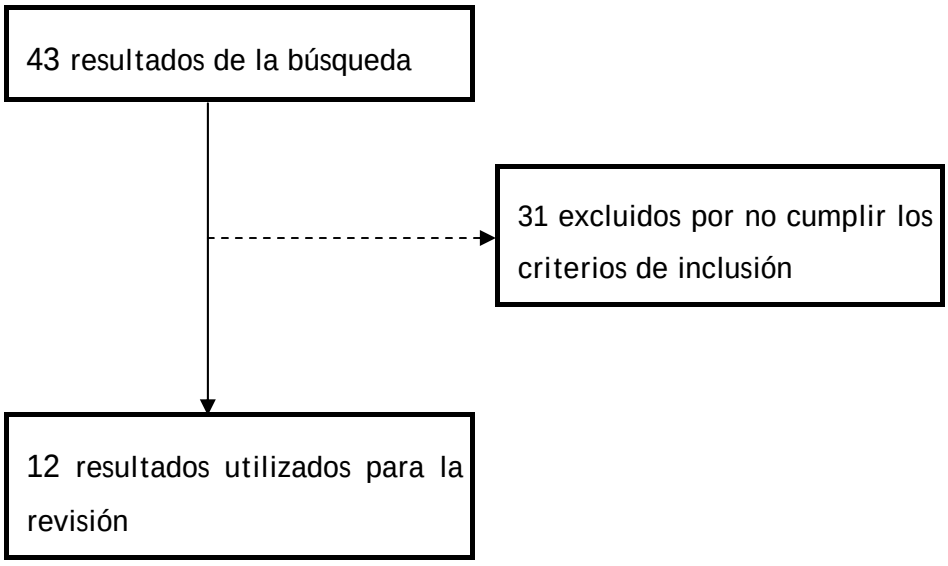
3.6. Síntesis de la información

Los datos de los principales estudios son resumidos y se presentan en tablas, prestando especial interés a aquellas variables que se consideran más relevantes.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Del resultado de la búsqueda bibliográfica se localizaron un total de 43 artículos. De éstos, 12 artículos originales cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos, mientras que 31 fueron descartados por no cumplir dichos criterios.



4.2. Resultados de los estudios primarios incluidos en esta revisión

Se localizaron 12 estudios primarios siendo 3 de ellos de tipo retrospectivo, 8 de tipo prospectivo y 1 ensayo clínico fase I. Además se localizó un informe de evaluación de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (AETS) del Ministerio de Sanidad y Consumo.

4.2.1. Revisiones sistemáticas.

En diciembre de 1999 la AETS publica un informe titulado Radioterapia Intraoperatoria (5) cuyo objetivo es evaluar la efectividad de la RIO en cuanto a los resultados sobre el control local del tumor y especialmente en el impacto de la RIO en la supervivencia del paciente. Evalúan la aplicación de esta técnica en distintos tipos de cáncer. En el caso de los sarcomas de tejidos blandos analizan casi exclusivamente los sarcomas retroperitoneales. Las conclusiones respecto a los sarcomas son las siguientes: la RIO ofrece resultados alentadores cuando no existen metástasis, sin embargo recomienda la realización de más estudios aleatorizados para poder confirmar los beneficios de la RIO. Por otra parte se afirma que las dosis administradas en la RIO deben ser muy precisas para minimizar los efectos tóxicos de la irradiación. Asimismo, la utilización de otras terapias adyuvantes dificulta la valoración de los beneficios concretos que aporta esta técnica porque es difícil atribuir el efecto independiente de cada una de las terapias aplicadas.

4.2.2. Artículos primarios.

En el año 2007 Ballo et al (6) publican un estudio retrospectivo sobre 83 pacientes con sarcoma retroperitoneal tratados con cirugía y radioterapia. En la descripción de los resultados afirman que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al control de las recidivas locales, cuando se administra RIO comparándola con los casos que se trataron únicamente con radioterapia convencional.

En el año 2006 Krempien et al (7) publicaron un trabajo sobre RIO en sarcomas retroperitoneales primarios y recidivas. Se estudiaron un total de 67 pacientes tratados en el hospital de Heidelberg. Todos los pacientes fueron sometidos a una resección radical del tumor existente. El 39% sufría un sarcoma primario mientras que un 61% padecía una recidiva de la enfermedad. La dosis media administrada fue de 15 Gy. Es necesario resaltar que 45 pacientes recibieron

radioterapia externa como parte del tratamiento global. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 30 meses. La supervivencia global a 10 años tras cirugía, RIO y radioterapia convencional fue del 58%. En sus conclusiones destacan el hecho de que la RIO parece ser eficaz a la hora de controlar la recidiva local del tumor. En los pacientes que sufrían un tumor primario se logró un control local a 5 años de la enfermedad del 64%, mientras que si se trataba de recidivas sólo se lograba un 15%.

En el 2006 Oertel et al (8) publican un estudio de seguimiento en pacientes con sarcoma de tejidos blandos en extremidades sometidos a RIO y también a radioterapia externa convencional. Sus objetivos son el análisis a largo plazo del pronóstico y la morbilidad que se presenten en esos casos. Incluyen un total de 153 pacientes tratados con una mediana de la dosis de 15 Gy para la RIO y una dosis media de 43 Gy en la radioterapia convencional. En sus conclusiones afirman que la asociación de RIO y de dosis moderadas de radioterapia externa es eficaz en el control local de la neoplasia. Al mismo tiempo aportan datos sobre toxicidad aguda (23% de los casos) y diferida (17% de los casos) de la RIO.

García Sabrido et al (9) evalúan de forma retrospectiva un total de 25 casos durante el período 1996-2005 publicando sus resultados en el año 2006. Su estudio se dirige hacia los sarcomas abdominales localmente avanzados. No se estudian solamente los efectos de la radioterapia sino que también se analizan los resultados que aporta la administración de quimioterapia intraperitoneal introperatoria hipertérmica (QIOH). Esta técnica consiste en la administración de agentes quimioterapéuticos dentro del abdomen, una vez que ya se ha realizado la resección del tumor. Su objetivo es la destrucción de los posibles implantes peritoneales microscópicos que puedan existir.

La edad media de los participantes fue de 45,5 años. El 40% presentaba tumores primarios y el 60% recidivas. La supervivencia media a los 5 años se estimó en un 50%, siendo de 94 meses para los tumores primarios y de 27 meses para los recidivados. La tasa de recurrencia local fue del 39%. La mortalidad perioperatoria fue del 10%. La morbilidad postoperatoria fue del

45%, generalmente infecciosa. En las conclusiones destacan que existe una reducción de la tasa de recurrencia local y un aumento de la supervivencia.

En el 2006 Kunos et al (10) publican un estudio sobre RIO en sarcomas localizados en extremidades y su repercusión en la morbilidad tanto aguda (en los primeros 90 días) como diferida (más de 90 tras la intervención). Con un total de 27 pacientes se formaron dos grupos dependiendo de si se aplicó radioterapia externa antes o después de la RIO. La complicación más frecuente fue la isquemia o la dehiscencia del tejido (26%). El linfedema persistente o la neuropatía periférica, considerados frecuentes en otras series, fueron infrecuentes en esta investigación.

En el año 2004 Beroukas et al (11) elaboran un estudio sobre RIO asociada a radioterapia externa en sarcomas de tejidos blandos que se localizan en extremidades. Tras analizar 36 casos sometidos a estas terapias con una mediana de seguimiento de 24 meses, elaboran un estudio de pronóstico y análisis de supervivencia. Sus resultados muestran que la técnica resulta eficaz para reducir las recidivas locales en pacientes bien seleccionados, además parece aumentar el tiempo de supervivencia y todo ello con una toxicidad aceptable.

Kretzler et al (12) en el año 2003 publican una evaluación retrospectiva de 28 pacientes sometidos a RIO y radioterapia convencional. La investigación se centra sobre los sarcomas de tejidos blandos en extremidades. Sus conclusiones muestran una disminución en el riesgo de recidiva local con un buen pronóstico funcional de la extremidad en la mayoría de los pacientes, mientras que el riesgo de efectos secundarios es comparable con el riesgo ante una radioterapia convencional.

Pisters et al (13) publican en el año 2003 los resultados de un ensayo clínico fase I sobre el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales con infusión continua de doxorrubicina y radioterapia externa preoperatoria seguida de RIO. Su objetivo principal es determinar la dosis máxima tolerada de radiación externa cuando se presentan todos los procedimientos mencionados.

Sobre un total de 38 casos determinan que una dosis de radioterapia externa preoperatoria de entre 17 a 35 Gy ofrece buenos resultados de eficacia cuando se asocia a doxorrubicina. Al añadir RIO no parecen aumentar de forma significativa los efectos de toxicidad provocados por la irradiación. Consideran en sus conclusiones que dicha pauta de tratamiento incluyendo los dos tipos de radioterapia es eficaz y segura en pacientes seleccionados que sufran sarcomas retroperitoneales.

Azimovic et al (14) también en el 2003 analizan un estudio de seguimiento sobre 45 pacientes con sarcoma de partes blandas. De forma global apareció un 13% de pacientes con recidiva local del tumor, mientras que las metástasis a distancia tuvieron valores similares tanto en el grupo de enfermos que tenía un tumor primario como en los que padecían una neoplasia recurrente. Asimismo realizaron un análisis centrándose en los efectos adversos y la toxicidad. Basándose en su serie de casos postulan que los efectos adversos más importantes están relacionados con la neuropatía periférica inducida por la radiación; este factor actúa como limitante para la dosis administrada.

Petersen et al (15) en el 2001 publican un estudio cuyos objetivos son la evaluación del control de la enfermedad, los resultados de supervivencia y los resultados de tolerancia. Someten a seguimiento a 87 pacientes con tumores primarios o recidivas de sarcoma retroperitoneal. En 10 pacientes además se utilizó quimioterapia. La mediana del seguimiento fue de 3,5 años con una supervivencia al final del estudio del 53% de los pacientes (33 pacientes fallecieron debido al tumor, 7 por otras causas y 1 por causa desconocida). La toxicidad neurológica que aparece como factor limitante en otras investigaciones es baja en este estudio.

Gieschen et al (16) año 2000 realizan un estudio de seguimiento sobre 37 pacientes con sarcoma retroperitoneal, dividiéndolos en dos grupos: uno tratado solamente con radioterapia externa y cirugía, otro grupo fue tratado con radioterapia, cirugía y RIO. Los pacientes recibieron una dosis media de 45 Gy. La dosis administrada durante la RIO osciló entre los 10 y los 20 Gy. En el grupo que recibió RIO hubo una supervivencia del 74% y un control local del 83%, mientras que en el otro grupo sin RIO los resultados fueron del 30% de

supervivencia y el 61% de éxito en el control local. Durante el seguimiento 4 pacientes sufrieron efectos indeseables atribuidos a la irradiación. Las conclusiones apuntan hacia un mejor control de la enfermedad cuando se utiliza RIO, sobre todo cuando se pretende prevenir la recidiva local, sin que la morbilidad se incremente de forma significativa.

Finalmente en el año 2000 Lehnert et al (17) publican una investigación de tipo prospectivo sobre 251 pacientes. Este seguimiento se diferencia de los trabajos citados anteriormente en que abarca todas las localizaciones de los sarcomas de partes blandas. El periodo de estudio comprende desde el año 1988 hasta 1999. La media de edad fue de 53 años. La RIO se utilizó en 92 pacientes. Como resultados más destacados, las complicaciones quirúrgicas e infecciosas son más frecuentes en el grupo que recibió la RIO. Esta diferencia es estadísticamente significativa. Mediante análisis multivariante afirman que la RIO aumenta el riesgo de sufrir complicaciones de tipo infeccioso aunque parece claro que puede reducir el riesgo de recidiva local en aproximadamente un 60%.

En la tabla II se puede ver un resumen de algunos estudios con datos de supervivencia a los 5 años.

Tabla II. Resumen de los principales resultados de los artículos primarios incluidos que se refieren a supervivencia.

Autor, Año	Metodología.	Tasa de supervivencia a 5 años
Ballo et al 2006	Grupo con RT y otro con RIO sarcomas retroperitoneales	Indica supervivencia a los 3 años no a los 5
Krempien et al 2006	Grupo RIO y grupo RT sarcomas retroperitoneales	64% en el grupo RIO.
García Sabrido et al 2006	Grupo RIO y grupo quimioterapia	Estimación de supervivencia 50%. Grupos heterogéneos.

Beroukas et al 2004	RIO+ RT	Dato de supervivencia a los 24 meses: 72%
Petersen et al 2004	RIO	60% supervivencia en tumores pequeños.
Gieschen et al 2000	Grupo RT Grupo RT+RIO	Superv RT: 50% Superv RT+RIO: 74%

4.2.3. Valoración de la calidad de los estudios incluidos.

En el anexo C se describen los diferentes estudios con un apartado que hace referencia a la calidad según la escala utilizada. Puede observarse que las puntuaciones de la mayoría de los estudios se sitúen en torno a 5 sobre un total de 10 puntos, lo que indica que las publicaciones existentes son de baja calidad.

4.2.4. Seguridad de la RIO

En el estudio de Oertel et al del 2006 nos encontramos referencias útiles en el campo de la toxicidad aguda y diferida. Sobre una serie de 153 casos encuentran un 23% de pacientes con toxicidad aguda y un 17% de los casos con toxicidad diferida.

García Sabrido et al arrojan datos sobre mortalidad perioperatoria (10%) y morbilidad postoperatoria (45%), aunque es necesario matizar que su serie es de 25 casos y además dentro del estudio se utiliza quimioterapia intraoperatoria, lo que dificulta la valoración de los datos.

Kunos et al realizaron su estudio sobre RIO y morbilidad tanto aguda (en los primeros 90 días tras el procedimiento), como diferida. Encontraron como complicación más frecuente la isquemia y la dehiscencia de tejido tratado (26% de los casos). Otros efectos que se consideran frecuentes cuando se analizan otras investigaciones fueron infrecuentes en esta serie,

concretamente el linfedema y la neuropatía periférica presentaron una escasa incidencia.

En el estudio de Azimovic atribuyen a la neuropatía periférica el papel de factor limitante para la dosis administrada.

Petersen et al concluyen que la toxicidad neurológica (neuropatía periférica) tiene una frecuencia inferior en su serie de casos.

Lehnert et al para la serie de casos más amplia (251 pacientes) afirman que la administración de RIO incrementa el riesgo de sufrir complicaciones de tipo infeccioso.

Los efectos adversos más frecuentes estarían relacionados con la dehiscencia y la isquemia del tejido aunque el factor limitante sería la aparición de neuropatía periférica en el caso del sarcoma en extremidades. Cuando se analiza el sarcoma retroperitoneal los efectos más evidentes se producen en el tracto digestivo o en la aparición de estenosis uretral. El estudio con mayor número de casos muestra que la RIO incrementa el riesgo de complicaciones infecciosas.

4.2.5. Calidad de vida de los pacientes que reciben RIO.

No se han hallado estudios que hagan referencia a la calidad de vida de los pacientes tratados con RIO.

5. DISCUSIÓN

5.1. Discusión del método

5.1.1. Discusión de la búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura desde 1995 hasta abril de 2007 tanto en bases de datos específicas de revisiones sistemáticas como en bases de datos generales. A pesar de que en muchos casos los artículos estaban duplicados en las bases de datos se decidió hacer así para que la búsqueda fuese lo más sensible posible. Además, para potenciar este aspecto, los términos de búsqueda utilizados fueron genéricos.

5.1.2. Discusión sobre los criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Se fijaron una serie de criterios de inclusión y exclusión de los estudios para hacer un cribado de la literatura y conseguir cierta homogeneidad en la evaluación de los estudios incluidos orientado a la consecución de los objetivos planteados. No se seleccionaron aquellos estudios que diesen información subjetiva o que no diesen suficiente información para poder juzgar su calidad metodológica tales como editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos y revisiones narrativas. En cuanto al tamaño muestral se decidió incluir todos aquellos estudios en los que al menos 25 pacientes recibiesen RIO debido a que en general el número de casos de los distintos trabajos es pequeño y no se puede ser muy restrictivo en este aspecto. En cuanto a la patología de estudio no se hicieron restricciones y se seleccionaron todos los estudios en los que la RIO se aplicara en pacientes con sarcomas de partes blandas independientemente del tipo histológico, extensión y localización anatómica. En cuanto a la técnica tampoco hubo restricciones y se seleccionaron todos los estudios en los que los pacientes con sarcomas recibieron RIO tanto si era la única terapia como si además se utilizaban otras terapias complementarias. Este enfoque es necesario debido a

que los tratamientos en esta enfermedad son siempre multidisciplinares y los estudios revisados así lo reflejan.

Para poder valorar la supervivencia se incluyeron los estudios que aportaran datos de supervivencia con un seguimiento medio o mediano mayor de 3 meses, para poder evaluar ésta de un modo adecuado.

5.2. Discusión de los resultados de los estudios incluidos

5.2.1. Discusión sobre los resultados de eficacia

A la hora de sacar conclusiones de estos trabajos hay que tener en cuenta una serie de limitaciones acerca de la evidencia científica que de ellos se deriva debidas fundamentalmente al diseño, a la técnica de referencia o comparación y a las variables de resultado.

- La gran mayoría de los estudios localizados pertenecen a la categoría de estudios observacionales. Existe un ensayo clínico en fase I pero debe ser interpretado con cautela puesto que su objetivo principal no es la evaluación de la RIO sino la determinación de la dosis de radioterapia externa que resulta tolerable en el tratamiento de estos tumores. Muy pocos estudios tienen además un grupo de comparación.

- El tamaño muestral es en muchos casos pequeño (sobre 30 casos), por lo que las estimaciones en cuanto a supervivencia pueden ser poco precisas y posibles sesgos de selección de los pacientes incluidos pueden influir mucho en los resultados.

- Debido a que el tratamiento de los sarcomas es multidisciplinar, la RIO se asocia siempre a otras técnicas quirúrgicas, de radioterapia convencional e incluso quimioterapia. Esta circunstancia dificulta en gran medida el análisis de los efectos atribuibles exclusivamente a la RIO.

- La variabilidad en los criterios de inclusión y exclusión en los distintos estudios también complican el análisis final de los resultados.

- No se puede descartar tampoco un efecto período, ya que muchos estudios han sido publicados hace varios años y la aplicación de radioterapia y quimioterapia ha mejorado mucho desde entonces.

Todas estas limitaciones se ven reflejadas en las bajas puntuaciones obtenidas por los estudios incluidos en la escala elaborada específicamente para evaluar la calidad de los estudios sobre RIO en sarcoma.

5.2.2. Discusión sobre los resultados de seguridad

En el aspecto de la seguridad prácticamente todos los estudios coinciden en presentar a la RIO como un procedimiento relativamente seguro (en su propio origen estaba presente la idea de minimizar los efectos adversos sobre los tejidos sanos).

Los efectos adversos que se consideran como principales varían según la localización anatómica del tumor. En los sarcomas retroperitoneales, se consideran como más frecuentes los efectos sobre el tubo digestivo y las estenosis ureterales. Cuando los tumores se localizan en extremidades se hace referencia a la dehiscencia de la herida y a la inducción de neuropatía periférica. Los estudios de Azimovic y Petersen muestran resultados opuestos en cuanto a la frecuencia de la neuropatía periférica, Petersen concluye que la frecuencia en su serie de 87 casos es baja mientras que Azimovic considera a la neuropatía como factor limitante en su serie de 45 casos.

En el trabajo de Lehnert que posee la serie de casos más elevada (251 pacientes) y en un análisis multivariante se afirma que la utilización de RIO aumenta el riesgo de sufrir complicaciones de tipo infeccioso, esta conclusión no aparece en el resto de las investigaciones revisadas.

La letalidad atribuible es por supuesto difícil de valorar aunque todo indica que sería prácticamente inexistente. Hay un estudio que indica un 10% (García Sabrido) de mortalidad perioperatoria, lo cual es una cifra elevada.

5.2.3. Discusión sobre los resultados de calidad de vida

En ninguno de los estudios revisados se mide la calidad de vida en pacientes sometidos a RIO.

Este aspecto se encuentra evidentemente pendiente de evaluación y sería importante que en el futuro existiesen estudios bien diseñados que la analizasen.conjuntamente con el análisis de la calidad de vida habría que evaluar adecuadamente si los efectos adversos de la RIO pueden afectar a la calidad de vida de los sujetos en los que se aplica.

6. CONCLUSIONES

- No existe actualmente una clara evidencia que demuestre una mayor eficacia global, entendida como supervivencia, de la RIO como tratamiento de los sarcomas de partes blandas comparándola con otros procedimientos.

- Parece demostrado sin embargo que su utilización disminuye el riesgo de recidiva local de la enfermedad en pacientes correctamente seleccionados.

- En el aspecto de la seguridad, prácticamente todos los estudios coinciden en presentar a la RIO como un procedimiento relativamente seguro. Aunque existen diferencias cuando se intenta determinar cuales son los principales efectos adversos, este punto está determinado por la localización anatómica del sarcoma (ya que existen diferencias entre sarcomas retroperitoneales y sarcomas en extremidades).

- No hay evidencia de que la RIO mejore la calidad de vida de los pacientes con sarcomas de partes blandas.

- La baja calidad metodológica y la heterogeneidad de los estudios hacen que las conclusiones deban interpretarse con cautela.

7. RECOMENDACIONES

- Sería recomendable hacer un análisis en profundidad que relacione la supervivencia de los pacientes tratados con RIO con su calidad de vida. Esto repercutiría en los análisis de efectividad que se hiciesen posteriormente.

- Tras la revisión realizada es evidente que no existe un número adecuado de estudios bien diseñados que aporten evidencia científica de buena calidad para este procedimiento por lo que se hacen necesarios estudios correctamente diseñados para analizar la eficacia y seguridad de la técnica.

- Este informe debería actualizarse dentro de 2 años.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ, Eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16 ed. Madrid: Mc Graw Hill, 2006.

2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7-33.

3. Calvo FA, Hoekstra HJ, Lehnert T. Intraoperative radiotherapy: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. Eur J Surg Oncol 26 2000; (suppl A): 51-4.

4. Calvo FA, Santos JA, Lozano MA, Herranz R, López MA, Jiménez R, Gálvez M, García JI, Navia J. Radioterapia intraoperatoria: Desarrollo metodológico y experiencia clínica inicial. Oncología 1997; 20:435-43.

5. Radioterapia Intraoperatoria. Informe de evaluación nº 22: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999.

6. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE, Benjamin RS, Feig BW, Cormier JN, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: An analysis of radiation and surgical treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67(1):158-63.

7. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Weitz J, Hensley FW, Timke C, et al. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(3):773-79.

8. Oertel S, Treiber M, Zahlten-Hinguranage A, Eichin S, Roeder F, Funk A, et al. Intraoperative electron boost radiation followed by moderate doses of external beam radiotherapy in limb-sparing treatment of patients with extremity soft-tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(5):1416-23.

9. Garcia Sabrido JL, Velasco Sanchez E, Calvo F, Gomez Lanz L, Sanchez Tocino JM, Argudo Garijo S, et al. Intensificacion terapeutica intraoperatoria en el tratamiento de los sarcomas abdominales localmente avanzados. Cir Esp 2006;80(4):200-5.

10. Kunos C, Colussi V, Getty P, Kinsella T. Intraoperative electron radiotherapy for extremity sarcomas does not increase acute or late morbidity. Clin Orthop Relat Res 2006;446:247-52.

11. Beroukas E, Peponi E, Soulimioti G, Kalaitzi Z, Potamianou A, Skarlatos I, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy followed by moderate doses of external beam radiotherapy in the treatment of resected soft tissue sarcomas of the extremities. Journal of B.U.ON. 2004;9(4):391-98.

12. Kretzler A, Molls M, Gradinger R, Lukas P, Steinau HU, Wurschmidt F. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. Strahlenther Onkol 2004;180(6):365-70.

13. Pisters PW, Ballo MT, Fenstermacher MJ, Feig BW, Hunt KK, Raymond KA, et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma. J Clin Oncol 2003;21(16):3092-7.

14. Azinovic I, Monge RM, Aristu JJ, Salgado E, Villafranca E, Hidalgo OF, et al. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft-tissue sarcoma of the extremities. Radiother Oncol 2003;67(3):331-37.

15. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, Nagorney DM, Grill JP, Sargent DJ, et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. International J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(2):469-75.

16. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50(1):127-31.

17. Lehnert T, Schwarzbach M, Willeke F, Treiber M, Hinz U, Wannenmacher MM, et al. Intraoperative radiotherapy for primary and locally recurrent soft tissue sarcoma: morbidity and long-term prognosis. Eur J Surg Oncol 2000;26:S21-S24.

Anexo A. Estrategia de búsqueda

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

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

1. Cochrane Library Plus y Base de datos del NHS Centre for Reviews AND Dissemination. En ella se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (Economic Evaluation Database).

Bases de datos específicas de GPC:

1. Tripdatabase: En ellas se recogen Guías de medicina basada en la evidencia. National Guideline Clearinghouse, NeLH Guidelines Finder, etc. Organizadas en tres áreas geográficas: Norte americanas, Europeas y otras.

2. Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las recopilan (no incluidas en el apartado anterior)

Bases De datos generales:

Medline

#1 "Sarcoma"[MeSH] AND "Radiotherapy"[MeSH] AND "Intraoperative Care"[MeSH]

#2 SOFT* TISSU* INTRA* RADI* Field: Title

Embase.

#1 'intraoperative radiotherapy'/exp

#2 'soft tissue sarcoma'/exp

#3 (#1 AND #2) OR #3)

LIMIT 1996-

isi Wok

#1(Soft* Tissu* Radi* Intra*) Ti

Bases de datos de ámbito español

(Se recoge de modo exclusivo la producción científica española). La estrategia empleada para ambas bases de datos fue la siguiente.

a. INTRAOPER* BLAND*

IME (Índice Médico Español)

IBECS (Índice bibliográfico en Ciencias de la Salud)

**** no se encontraron artículos en las bases de datos nacionales.

Anexo B. Niveles de calidad de la evidencia científica (U.S. Preventive Services Task Force).

Grado	Descripción
I	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorio y controlado diseñado de forma apropiada.
II-1	Evidencia obtenida a partir de ensayos controlados bien diseñados pero sin asignación aleatoria.
II-2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.
II-3	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención. Este tipo incluye experiencias no controladas accidentales.
III	Opiniones de expertos reconocidos, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

Anexo C. Tablas de evidencia

Autor, año referencia	Tipo estudio y ámbito	Objetivo	Periodo	N , meses seguimiento	Diagnóstico	Tratamiento	Resultados	Conclusiones de los autores	Escala calidad/nivel de evidencia
Ballo et al 2006	Retrospectivo Texas (USA)	Supervivencia	1960 2003	N=83 47 meses	Sarcomas R.T.	Cirugía+RT+RIO	44% superv. 67% sin metástasis 40% con control local	El uso intensivo de radioterapia no aumenta la supervivencia	5/ II-3
Krempien et al 2006	Seguimiento Heidelberg (Alemania)	Supervivencia	1991 2004	N=67 30 meses	Sarcomas R.T	Cirugía+RT+RIO	64% supervi. 28% sanos 40% con control local 50% sin metástasis	La RIO aumenta la supervivencia y disminuye el riesgo de recidiva local	5/ II-3
Oertel et al 2005	Seguimiento Heidelberg (Alemania	Supervivencia Morbilidad	1991 2004	N=153 33 meses	Sarcomas en extremidad	Cirugía+RT+RIO	77% supervi. 78% con control local	RIO+dosis moderadas de radioterapia externa, consiguen un buen control local	5/ II-3
García Sabrido et al 2005	Retrospectivo Madrid H. Gregorio Marañón.	Eficacia de los distintos tratamientos	1996 2005	N=25 26 meses	Sarcomas abdominales localmente avanzados	Cirugía+RT+RIO+Quimiot en algunos casos	65% superv a los 26 meses. En pacientes con sarcoma diseminado 60% superv a los 20 meses	La RIO más cirugía radical parece mejorar el control local.	5,5/ II-3
Kunos et al 2005	Seguimiento Cleveland (USA)	Evaluación de morbilidad, aguda y diferida.	1999 2004	N= 27 36 meses	Sarcomas extremidad tanto primarios como recidivas	Cirugía+RIO y grupos con Radioterapia pre y post.	26% presentó morbilidad aguda (en los primeros 90 días tras el tratamiento)	La frecuencia de complicaciones tras RIO es similar en los grupos de radioterapia pre y postoperatoria.	3,5/ II-3
Beroukas et al 2004	Retrospectivo Atenas (Grecia)	Evaluación de supervivencia	1999 2004	N=36 24 meses	Sarcomas extremidad tanto primarios como recidivas	Cirugía+RIO+radioterapia convencional a dosis moderadas	72% superv a los 24 meses. 89% control local	La RIO es un método excelente para evitar recidivas y lograr el control local de la enfermedad	3,5/ II-3

Kretzler et al 2003	Retrospectivo Munich (Alemania)	Evaluación de supervivencia	1989 1999	N=28 48 meses	Sarcomas extremidad	Cirugía +RIO y en un grupo Radioterapia añadida.	66% libres de enfermedad a los 5 años 16% recidivas	En pacientes con riesgo de recidiva local RIO± Radioterapia consiguen un buen control	5,5/ II-3
Pisters et al 2003	Ensayo clínico fase I Houston (USA)	Determinar la dosis más alta tolerable en tratamiento de Radioterapia asociada a RIO y quimioterapia con doxorubicina	2003	N=35	Sarcomas RT localizados	Cirugía+RadRIO+Quimio	Dosis de 50,4 Gy son toleradas incluso al asociar RIO y quimio.	La asociación de éstas terapias es factible y aporta beneficios en pacientes con sarcomas RT.	7/ II-1
Azimovic et al 2003	Seguimiento Pamplona (España)	Analizar toxicidad y fallos terapéuticos de la RIO	1986 1994	N=45 143 meses	Sarcomas extremidad	Cirugía+RIO	13% casos con recidiva	Según su serie los efectos adversos más importantes serían los relacionados con la neuropatía periférica.	7/ II-3
Petersen et al 2001	Seguimiento Rochester (USA)	Evaluar control local, tolerancia y supervivencia de la RIO.	1981 1995	N=87 60 meses	Sarcomas RT primarios o recidivas	Cirugía+Rad+RIO.	Supervi. Global 53%	En esta serie la toxicidad neurológica tiene una frecuencia baja	5/ II-3
Gieschen et al 2000	Seguimiento Boston (USA)	Evaluación de la supervivencia	1980 1996	N=37 160 meses	Sarcomas RT	Cirugía+Rad+RIO en un grupo En otro grupo Cirugía+Rad	50% superviv global 59% control local	La RIO previene la recidiva local en un alto porcentaje de los casos.	7/ II-3
Lehnert et al 2000	Seguimiento prospectivo Heilderberg (Alemania)	Evaluación morbilidad y pronóstico tras RIO	1988 1999	N=251 60 meses	Todos los sarcomas de partes blandas	Grupos con y sin RIO asociada a cirugía y Rad	R.R de sufrir recidiva tras RIO es de 0.6.	La RIO disminuye el riesgo de recidiva local.	7/ II-3

Anexo D. Artículos excluidos

CITA	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
1. Bussieres E, Stockle EP, Richaud PM, Avril AR, Kind MM, Kantor G, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: a pilot study of intraoperative radiation therapy. J Surg Oncol 1996;62(1):49-56.	N menor de 25.
2. Clark JA, Tepper JE. Role of radiation therapy in retroperitoneal sarcomas. Oncology (Williston Park) 1996;10(12):1867-72; discussion 1872-4.	Revisión narrativa.
3. Geissler WB, Freeland AE, Savoie FH, McIntyre LW, Whipple TL. Intracarpal soft-tissue lesions associated with an intra-articular fracture of the distal end of the radius. J Bone Joint Surg Am 1996;78A(3):357-65.	No cumple los objetivos de la revisión.
4. Schwarzbach M, Willeke F, Eble M, Lehnert T, Ewerbeck V, Wannenmacher M, et al. Intraoperative radiotherapy in advanced soft-tissue sarcoma of the extremities. Langenbecks Archiv Fur Chirurgie 1996:214-17.	Excluido por idioma
5. Takahashi M, Shibamoto Y, Sasai K, Nishimura Y, Abe M. Kyoto University experience with intraoperative radiation therapy. Ann Acad Med Singapore 1996;25(3):352-8	No cumple los objetivos de la revisión.
6. Burmeister BH, Dickinson I, Bryant G, Doody J. Intra-operative implant brachytherapy in the management of soft-tissue sarcomas. Aust N Z J Surg 1997;67(1):5-8.	N menor de 25.
7. DiBiase SJ, Rosenstock JG, Shabason L, Corn BW. Tumor bed brachytherapy with a mesh template: an accessible alternative to intraoperative radiotherapy. J Surg Oncol 1997;66(2):104-9	N menor de 25.
8. Kretzler A, Stepan R, Biemer E, Molls M. Intraoperative radiotherapy (IORT) in soft tissue sarcoma. Eur J Cancer 1997;33:502-502.	Tipo publicación.
9. Lewis JJ, Benedetti F. Adjuvant therapy for soft tissue sarcomas. Surg Oncol Clin N Am	Revisión narrativa.

1997;6(4):847-62.	
10. Nijhuis P, Pras E, Sleijfer D, Molenaar W, Koops HS, Hoekstra H. Morbidity of a combined modality therapy of intra-arterial doxorubicin, neoadjuvant radiotherapy and surgery for locally advanced high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities. Eur J Cancer 1997;33:503-503.	Tipo publicación.
11. Richards RS, Bennett JD, Roth JH, Milne K, Jr. Arthroscopic diagnosis of intra-articular soft tissue injuries associated with distal radial fractures. J Hand Surg [Am] 1997;22(5):772-6.	No cumple los objetivos de la revisión.
12. Nag S, Martinez-Monge R, Ruymann FB, Bauer Feasibility of intraoperative high-dose r brachytherapy to boost low dose external be radiation therapy to treat pediatric soft tis sarcomas. Med Ped Oncol 1998;31(2):79-85.	Edad pediátrica
13. Schwarzbach M, Willeke F, Eble M, Wannenmacher M, Lehnert T, Herfarth C. Morbidity and tumor control in limb-saving resection with intraoperative radiotherapy in a multimodality therapy concept in soft tissue sarcoma. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1998;115:1312-1315.	Excluido por idioma
14. Yuile PG. Intra-operative radiotherapy in the management of a case of high-grade sarcoma. Aust N Z J Surg 1998;68(4):308-10	N menor de 25.
15. Nijhuis PHA, Pras E, Sleijfer DT, Molenaar WM, Koops HS, Hoekstra HJ. Long-term results of preoperative intra-arterial doxorubicin combined with neoadjuvant radiotherapy, followed by extensive surgical resection for locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities. Radiother Oncol 1999;51(1):15-19	No cumple los objetivos de la revisión.
16. Wildfang I, Raub M, Karstens JH. Intralesional be interferon in combination with radiotherapy in advanced soft, tissue sarcoma. Eur J Cancer 1999;35:S267-S267.	No cumple los objetivos de la revisión.
17. Bjork P, Knoos T, Nilsson P, Larsson K. Design and dosimetry characteristics of a soft-docking	No cumple los objetivos de la revisión.

system for intraoperative radiation therapy. International J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(2):527-533.	
18. Hoos A, Lewis JJ, Brennan MF. [Soft tissue sarcoma: prognostic factors and multimodal treatment]. Chirurg 2000;71(7):787-94.	Revisión narrativa.
19. Gierga DP, Shefer RE. Characterization of a soft x-ray source for intravascular radiation therapy. International J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49(3):847-856.	No cumple los objetivos de la revisión.
20. Shih JT, Lee HM, Hou YT, Tan CM. Arthroscopically-assisted reduction of intra-articular fractures and soft tissue management of distal radius. Hand Surg 2001;6(2):127-135.	No cumple los objetivos de la revisión.
21. Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B, Couture J, Heisler RL, Kandel RA, et al. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. Ann Surg Oncol 2002;9(4):346-54.	No cumple los objetivos de la revisión.
22. De Paoli A, Bertola G, Boz G, Frustaci S, Massarut S, Innocente R, et al. Intraoperative radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcomas. Exp Clin Cancer Res 2003;22(4):157-161.	Tipo publicación (no disponible)
23. Ellis RJ, Kim E, Kinsella TJ, Eisenberg BL. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to bone and soft tissue cancers. Surg Oncol Clin N Am 2003;12(4):1015-1029.	Revisión narrativa.
24. Hara I, Gellrich NC, Duker J, Schon R, Fakler O, Smelzeisen R, et al. Swallowing and speech function after intraoral soft tissue reconstruction with lateral upper arm free flap and radial forearm free flap. Br J Oral Maxillofac Surg 2003;41(3):161-169.	No cumple los objetivos de la revisión.
25. Richter HJ, Treiber M, Wannenmacher M, Bernd L. Intraoperative radiotherapy as part of the treatment concept for soft tissue sarcomas. Orthopade 2003;32(12):1143-1150.	Excluido por idioma.
26. Furukawa M, Izumi M, Hishikawa T, Noguchi T, Ariji E. Influence of overlying soft tissues on radiographic absorptiometry in intraoral radiography. Oral Radiol 2005;21(2):69-73.	No cumple los objetivos de la revisión.

27. Holy R, Piroth MD, Asadpour B, Schmachtenberg A, Eble MJ. First experiences in the clinical implementation of mobile linear-acclerated Novac 7 in the scope of intraoperative radiation of soft tissue sarcomas. Strahlentherapie Und Onkologie 2005;181:65-65.	No cumple los objetivos de la revisión.
28. Oertel S, Krempien R, Schwarzbach M, Bernd L, Debus J, Treiber M. Intraoperative electron beam radiotherapy combined with dose-reduced external beam radiotherapy is highly effective in limb-sparing treatment of extremity soft tissue sarcomas. International J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(2):S190-S191	No cumple los objetivos de la revisión.
29. Dziewirski W, Rutkowski P, Nowecki ZI, Salamacha M, Morysinski T, Kulik A, et al. Surgery combined with intraoperative brachytherapy in the treatment of retroperitoneal sarcomas. Ann Surg Oncol 2006;13(2):245-52.	No cumple los objetivos de la revisión.
30. Roper B, Licht T. [Soft tissue sarcoma of the extremities: current state of the art of adjuvant therapy]. MMW Fortschr Med 2006;148(17):32-6.	Revisión narrativa.
31. Tzeng CWD, Fiveash JB, Heslin MJ. Radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2006;6(8):1251-1260.	Revisión narrativa.

Consellería
de Sanidad

Dirección general de
Aseguramiento y
Planificación Sanitaria

Análisis/estudios

02

RIO en sarcomas de partes blandas.

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE