

# Radioterapia intraoperatoria en el cáncer de páncreas

CT2007/01

CONSULTAS TÉCNICAS

**avalia-t**

Axencia de Avaliación de  
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia



# Radioterapia intraoperatoria en el cáncer de páncreas

CT2007/01

*Santiago de Compostela, junio de 2007*

Dirección avalia-t

*Teresa Cerdá Mota*

Autores

*Raquel Almazán Ortega*

*Alberto Ruano Raviña*

Documentalista

*María Sobrido Prieto*

Para citar este informe:

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

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, y al Dr. Ferrán Guedea, Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Durán i Reynals, del Instituto Catalán de Oncología, sus revisiones desinteresadas 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 Axencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

**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](mailto:avalia.t@sergas.es)

DL: C 3457-2007

Documento publicado exclusivamente en Internet

ÍNDICE DE TABLAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	7
RESUMEN	9
ABSTRACT	11
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
1.1. LA PATOLOGÍA	13
1.1.1. Epidemiología del cáncer de páncreas	13
1.1.2. Estadiaje del cáncer de páncreas	14
1.1.3. Tratamiento del cáncer de páncreas	15
1.2. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.	17
1.2.1 Fundamento	17
1.2.2 Aplicación de la RIO al cáncer de páncreas	17
1.2.3 Aspectos organizativos de la técnica	18
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	19
2.2. OBJETIVO SECUNDARIO	19
<b>3. MÉTODOS</b>	<b>21</b>
3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	21
3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	21
3.2.1 Según el diseño del estudio	22
3.2.2 Según la patología estudiada	22
3.2.3 Según el tipo de intervención	22
3.2.4 Según la especie	22
3.2.5 Según el idioma	23
3.2.6 Según la medición de resultados	23
3.2.7 Según el año de reclutamiento de pacientes	23
3.2.8 Según el tamaño muestral	23
3.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	24
3.4 CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	25
3.5 EXTRACCIÓN DE DATOS	25
3.6 SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN	25
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>27</b>
4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	27
4.2 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN	28
4.2.1 Revisiones sistemáticas.	28
4.2.2 Artículos primarios.	29
4.3.3 Valoración de la calidad de los estudios incluidos	42
4.3.4 Seguridad de la RIO	42
4.3.5 Calidad de vida de los pacientes que reciben RIO	43
<b>5 DISCUSIÓN</b>	<b>45</b>
5.1 DISCUSIÓN DEL MÉTODO	45
5.1.1 Discusión de la búsqueda bibliográfica	45
5.1.2 Discusión sobre los criterios de inclusión y exclusión de los estudios	45
5.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	46
5.2.1 Discusión sobre los resultados de eficacia	46
5.2.2 Discusión sobre los resultados de seguridad	49
5.2.3 Discusión sobre los resultados de calidad de vida	50
<b>6 CONCLUSIONES</b>	<b>51</b>
<b>7 RECOMENDACIONES</b>	<b>53</b>

<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>55</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>59</b>
	ANEXO A. TABLAS DE EVIDENCIA	59
	ANEXO B. NIVELES DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA (U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE) [41]	63
	ANEXO C. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	65
	ANEXO D. ARTÍCULOS EXCLUIDOS	67

**Índice de tablas**

Tabla 1: Escala de valoración de calidad de estudios que evalúan tratamiento con RIO para el cáncer de páncreas. .... 24

Tabla 2: Resultados del estudio de Reni et al [37]. .... 36

Tabla 3: Resultados del estudio de Takahashi et al[38] ..... 38

Tabla 4: Resumen de principales resultados de los artículos primarios incluidos 41



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.
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness.
Gy	Gray. Unidad de dosis de radiación absorbida equivalente a 100 rad.
HTA	Health Technology Assessment.
RIO	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	Radiación Externa Fraccionada.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
TAC	Tomografía Axial Computerizada.



## Resumen

### 1. Introducción:

La Radioterapia Intraoperatoria (RIO) es una modalidad terapéutica que permite la administración única de una alta dosis 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. Dado que las tasas de recurrencia local son muy altas en el cáncer de páncreas y las estrategias terapéuticas hasta el momento empleadas no han logrado frenar la alta letalidad de este tumor, la RIO se presenta como una alternativa a considerar.

### 2. Objetivos:

Valorar la eficacia/efectividad y seguridad de la RIO como tratamiento en el cáncer de páncreas.

Valorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de páncreas que han recibido tratamiento con RIO.

### 3. Métodos:

Se ha realizado una revisión de la literatura científica desde enero de 1995 hasta febrero de 2007 en las siguientes bases de datos:

- 3.1. **Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas:**  
Tales como HTA (Health Technology Assessment) DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service) y la Cochrane Library Plus.

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

#### 4. Resultados:

Del resultado de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron los 13 artículos que cumplían los criterios de selección que se habían prefijado. Uno de los estudios era un informe de evaluación sobre RIO, 4 eran estudios de cohortes retrospectivas y los 8 restantes eran estudios de series de casos, 2 de los cuales pertenecían a la misma serie. En general muestran que la RIO podría aumentar ligeramente la supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas en estadios localizados, sin embargo los resultados no son concluyentes a favor de RIO en el caso de cáncer de páncreas en estadios localmente avanzados y metastásicos. No existen estudios publicados que evalúen la calidad de vida.

#### 5. Discusión:

La mayor parte de los estudios primarios incluidos son series de casos en los que no existe grupo de comparación. No se describen en todos los estudios los resultados por separado en función de la estadificación y existe variabilidad de aplicación de tratamientos y en la descripción de los resultados. En muchos de los estudios publicados el ámbito de realización es Japón lo cual compromete su validez externa a la hora de extrapolar los resultados a nuestra población de referencia.

#### 6. Conclusiones y recomendaciones:

- La principal conclusión es que en el momento actual no existe clara evidencia acerca de una mayor efectividad de la RIO como tratamiento del cáncer de páncreas frente a otros tratamientos en estadios localmente avanzados y metastásicos.

**ABSTRACT****1. Introduction:**

Intraoperative radiotherapy (IOR) is a form of therapy that allows for a single high dose of ionizing radiation to be delivered during surgical interventions and targeted at unresected tumours or the surgical site to achieve local control of tumours. As local recurrence rates are very high in cancer of the pancreas and as the therapeutic strategies used until now have failed to reduce the high lethality of this tumour, IOR is an alternative to be considered.

**2. Objectives:**

To assess the efficacy/effectiveness and safety of IOR as treatment in pancreatic cancer.

To assess the quality of life of patients with pancreatic neoplasms receiving intraoperative radiotherapy.

**3. Methods:**

We conducted a review of scientific literature from January 1995 to February 2007, covering the following databases:

- 3.1. **Specialised databases in systematic reviews**, namely: Health Technology Assessment (HTA); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED); and Cochrane Library Plus.

- 3.2. **General databases:** Medline, Embase and ISI Web of Science.

#### 4. Results:

Of the papers retrieved by the bibliographic search, 13 were selected that met the pre-established selection criteria. One of the studies was an IOR assessment report, 4 were retrospective cohort studies, and the remaining 8 were case-series studies, 2 of which belonged to the same series. In general, these studies showed that IOR could slightly increase survival among patients with pancreatic cancer in localised stages. However, the results were not conclusively in favour of IOR in the case of pancreatic cancer in locally advanced and metastatic stages. There were no published studies that assessed quality of life.

#### 5. Discussion:

Most of the primary studies included were case series in which there was no comparison group. Not all studies reported outcomes with a breakdown by staging and there was variability in the application of treatments and description of outcomes. Many of the studies published were set in Japan, a factor that compromises their external validity when it comes to extrapolating the results to our reference population.

#### 6. Conclusions and recommendations:

- The principal conclusion is that at the present time there is no clear evidence as to the greater effectiveness of IOR as treatment of pancreatic cancer versus other treatments in locally advanced and metastatic stages.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. La patología

#### 1.1.1. Epidemiología del cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es el decimotercer tipo de cáncer en frecuencia pero debido a su mal pronóstico supone la octava causa mundial de muerte relacionada con el cáncer [1]. El tumor causa la muerte a más del 98% de los afectados, es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres y la mayoría de los casos ocurren en países desarrollados, dado que rara vez se desarrolla antes de los 50 años [2].

En España, en la última década la mortalidad por cáncer de páncreas ha experimentado un aumento en ambos sexos, pasando de una tasa de mortalidad ajustada por la población europea de 5,2 casos por 100.000 habitantes para los hombres y 3,3 para las mujeres en 1975 a 9,3 y 6 respectivamente en el año 2000 lo cual representa un porcentaje de cambio anual de 1,29% para los hombres y 1,23% para las mujeres [3]. En Galicia la evolución ha sido similar, pasando de una tasa de mortalidad ajustada por la población Europea para el total de hombres y mujeres de 3 casos por 100.000 en 1975 a 8,2 en el 2004.

Más del 90% de los cánceres pancreáticos son adenocarcinomas y los tumores de las células de los islotes constituyen la proporción restante. La frecuencia de cánceres pancreáticos asentados en la cabeza del páncreas (70% de los casos) duplica la de los situados en el cuerpo (20%) o la cola (10%) de la glándula [4]. Las mejoras en la tecnología de imagen que incluyen las exploraciones mediante tomografía axial computerizada (TAC) helicoidal, resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía por emisión de positrones (PET), ultrasonido endoscópico y el estadiaje laparoscópico sirven de ayuda en el diagnóstico y la identificación de pacientes no tratables mediante resección. Este hecho es importante dado que

va a determinar el tipo de tratamiento y el pronóstico. El cáncer de páncreas es curable en muy raras ocasiones y la tasa global de supervivencia es menor del 4% a los 5 años [5]. En el caso de los pacientes cuya enfermedad está localizada y consiste en tumor de menos de 2 cm sin metástasis a los ganglios linfáticos y sin extensión más allá de la cápsula del páncreas, la tasa de supervivencia a los cinco años, después de la resección completa, oscila entre el 18 y el 24%. Para aquellos pacientes en los que la resección con propósitos curativos no es posible la tasa de supervivencia a los 5 años se sitúa entre un 3 y un 5% [6-10].

### 1.1.2. Estadiaje del cáncer de páncreas

La estadificación preoperatoria del cáncer de páncreas se emplea para saber si el tumor es resecable, si es localizado pero inoperable, y si existen metástasis a distancia. La estadificación actual utiliza los cortes tomográficos múltiples y las técnicas de multidetección tomográfica con contraste endovenoso para descartar metástasis, invasión vascular (que a menudo contraindica la cirugía), y variaciones anatómicas de las arterias. La ecoendoscopia puede determinar si existe invasión de los vasos, metástasis en los ganglios linfáticos regionales o invasión extrapancreática, y se complementa con la biopsia por aspiración con aguja fina transduodenal guiada por ecoendoscopia para confirmar el diagnóstico por citología, lo cual es un dato importante si la resección no es factible y se planea indicar tratamiento quimioterápico o quimiorradiante. La laparoscopia puede identificar pequeños implantes metastáticos en hígado y peritoneo, en cuyo caso no se proseguirá con la cirugía. El cirujano experimentado en cirugía pancreática evaluará cada caso de carcinoma de páncreas para determinar si el paciente es candidato a la resección, excepto que haya metástasis a distancia indudables.

Los diferentes estadios de este cáncer pueden clasificarse en:

Estadio 0. En el estadio 0, el cáncer se encuentra en el revestimiento del páncreas solamente. El estadio 0 también se denomina carcinoma in situ.

Estadio I. En el estadio I, el cáncer se encuentra en el páncreas solamente. El estadio I se divide en estadio IA y IB dependiendo del tamaño del tumor.

Estadio IA: El tumor tiene menos de 2 centímetros.

Estadio IB: El tumor tiene más de 2 centímetros.

Estadio II. En el estadio II, el cáncer podría haberse diseminado a tejido y órganos circundantes y podría haberse diseminado a ganglios linfáticos cerca del páncreas. El estadio II se divide en IIA y IIB dependiendo de hacia donde se ha extendido el cáncer.

Estadio IIA: El cáncer se ha diseminado a tejidos y órganos circundantes pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos circundantes.

Estadio IIB: El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos circundantes y podría haberse extendido órganos y tejidos circundantes.

Estadio III. En el estadio III, el cáncer se ha diseminado a los vasos sanguíneos mayores cerca del páncreas y podría extenderse a los ganglios linfáticos circundantes.

Estadio IV. En el estadio IV, el cáncer puede tener cualquier tamaño y haberse diseminado a órganos distantes como el hígado, pulmones y cavidad del peritoneo. También se puede haber extendido a órganos y tejidos cerca del páncreas o ganglios linfáticos.

### 1.1.3. Tratamiento del cáncer de páncreas

Aproximadamente el 20% de las personas diagnosticadas de carcinoma pancreático presentan la enfermedad en una fase temprana y pueden someterse a resección con propósitos curativos. La mayoría de los estudios observacionales de supervivencia coinciden en que la cirugía mejora el pronóstico de estos pacientes [11]. Sin embargo uno de los principales retos para el tratamiento del

cáncer de páncreas en estos estadíos iniciales es evitar la recidiva local que es muy alta, siendo el hígado uno de los lugares más frecuentes de recidiva [12, 13].

La quimioterapia y la radioterapia externa se utilizan como tratamiento adyuvante a la cirugía con intención curativa y como paliativo en los casos en los que no es posible la resección quirúrgica [14]. A pesar de que es una práctica muy extendida esta recomendación es controvertida. En 1997 el Grupo de Estudio Gastrointestinal publicó un pequeño ensayo aleatorio realizado en 1995 que mostró que la terapia combinada de cirugía con quimio y radioterapia mejora de forma modesta pero significativa la supervivencia mediana y a largo plazo en comparación con la extirpación sola en pacientes con tumores resecables [15]. Sin embargo, dos años mas tarde la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer trató de reproducir los resultados de este ensayo pero no pudo confirmar que el uso de quimiorradiación adyuvante ofreciera beneficio sobre la resección sola [16]. Según los resultados de los últimos ensayos clínicos publicados para el cáncer de páncreas resecable la combinación de quimioterapia y radioterapia externa parece que no ofrece ventajas sobre la quimioterapia sola [17, 18].

Para el cáncer pancreático localmente avanzado la cirugía suele realizarse de forma paliativa para aliviar la obstrucción biliar. Otras opciones terapéuticas son la quimioterapia y la radioterapia externa fraccionada (REF). La quimioterapia parece prolongar la supervivencia, mientras que no hay evidencia suficiente para recomendar la quimiorradiación como una opción superior a la quimioterapia sola [19]. El agente quimioterapéutico de elección en la actualidad es el 5 fluoruracilo (5-FU) [20], aunque la gemcitabina se presenta como una alternativa de tratamiento para estadios metastáticos o cáncer localmente avanzado [19].

## 1.2. Descripción de la tecnología.

### 1.2.1 Fundamento

La Radioterapia Intraoperatoria (RIO) es una modalidad terapéutica que permite la administración única de una alta dosis 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. Esta técnica tiene la ventaja de que permite el desplazamiento y protección de los tejidos sanos del haz de radiación [21]. La RIO permite la irradiación de los tejidos con enfermedad microscópica residual a altas dosis pero reduciendo el riesgo de toxicidad relacionada con la radiación. La toxicidad es diferente para cada tejido pero dosis cercanas a los 25 Gy son generalmente bien toleradas [22].

### 1.2.2 Aplicación de la RIO al cáncer de páncreas

Dado que las tasas de recurrencia local son muy altas en el cáncer de páncreas [23, 24] la RIO se presenta como una alternativa a considerar tanto para conseguir el control local de la enfermedad irresecable como para reducir el riesgo de recurrencia tras la resección quirúrgica en los casos en los que el tumor es operable.

En la década de los 80 comienza a utilizarse la RIO de forma habitual en los hospitales de Japón, en combinación con radioterapia externa y/o quimioterapia para el tratamiento del cáncer de páncreas [25-27]. En general es una técnica bien tolerada que no produce un aumento significativo en el número de complicaciones postquirúrgicas [28]. Parece que la RIO puede tener un papel importante en la prevención de la recurrencia local, sin embargo, a pesar de que la mediana de supervivencia en los pacientes tratados con RIO es ligeramente superior no se observan diferencias significativas entre RIO y radioterapia estándar [26, 29] sobre todo en lo que se refiere al cáncer de páncreas no resecable [30].

### 1.2.3 Aspectos organizativos de la técnica

La aplicación de RIO exige un sistema organizativo complejo y coordinado tanto del equipo de profesionales implicados (cirujanos, anestesistas, radioterapeutas, enfermería, etc) como de los recursos materiales.

Debe existir un protocolo claro para la selección de los pacientes subsidiarios de aplicación de RIO, así como definir las actuaciones que cada profesional debe realizar y en qué momento las debe realizar para llevar a cabo correctamente la coordinación de la aplicación de la RIO en el acto quirúrgico. Además 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.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos principales

- Valorar la eficacia y efectividad de la RIO como tratamiento en el cáncer de páncreas.
- Valorar la seguridad de la RIO como tratamiento en el cáncer de páncreas.

### 2.2. Objetivo secundario

- Valorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de páncreas que han recibido tratamiento con RIO.



### 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 01/02/2007 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:** Como Medline, Embase y en ISI Web of Science

La estrategia de búsqueda incluía, entre otros, los términos *“pancreas neoplasm”* e *“Intraoperative radiotherapy”* (en el Anexo C 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. Dos evaluadores analizaron los resultados de esta búsqueda para decidir los estudios que podrían estar potencialmente incluidos y que fueron solicitados a texto completo.

#### 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

- ✓ 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 cáncer de páncreas, en cualquier estadio, con cualquier histología y localización anatómica del tumor dentro del páncreas.
- ✓ 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.
- ✓ Criterios de exclusión: pacientes que no reciben RIO.

### 3.2.4 Según la especie

- ✓ Criterios de inclusión: estudios en humanos.
- ✓ Criterios de exclusión: estudios en animales.

### 3.2.5 Según el idioma

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

### 3.2.6 Según la medición de resultados

- ✓ Criterios de inclusión: se incluyeron estudios en los que se dieran estimaciones de supervivencia con un seguimiento medio/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 era de menos de 3 meses.

### 3.2.7 Según el año de reclutamiento de pacientes

- ✓ Criterios de inclusión: se incluyeron estudios en los que al menos el 50% de los años en los que se realiza la inclusión de pacientes en el estudio sea de 1990 en adelante.
- ✓ Criterios de exclusión: se excluyeron estudios en los que menos del 50% de los años en los que se realiza la inclusión de pacientes en el estudio sea de 1990 en adelante.

### 3.2.8 Según el tamaño muestral

- ✓ Criterios de inclusión: se incluyeron estudios en los que al menos 30 pacientes recibieran RIO

- ✓ Criterios de exclusión: se excluyeron estudios en los que menos de 30 pacientes recibieron RIO

### 3.3 Evaluación de la calidad

Se desarrolló por dos evaluadores una escala de 1 a 10 con unos criterios objetivos para valorar la calidad de los estudios cuyo contenido se detalla en la tabla I. La valoración de la escala la realizaron dos investigadores de forma independiente. Cuando hubo discrepancias decidió un tercero.

Tabla 1: Escala de valoración de calidad de estudios que evalúan tratamiento con RIO para el cáncer de páncreas.

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

### **3.4 Clasificación de los estudios**

Para valorar la calidad de los estudios se utilizó, además de la escala propuesta, la escala de la U.S. Preventive Services Task Force (Anexo B).

### **3.5 Extracción de datos**

La extracción de datos se ha llevado a cabo por 1 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 analizan la supervivencia de los sujetos. No ha sido posible realizar un metaanálisis debido fundamentalmente a la heterogeneidad de los estudios incluidos.

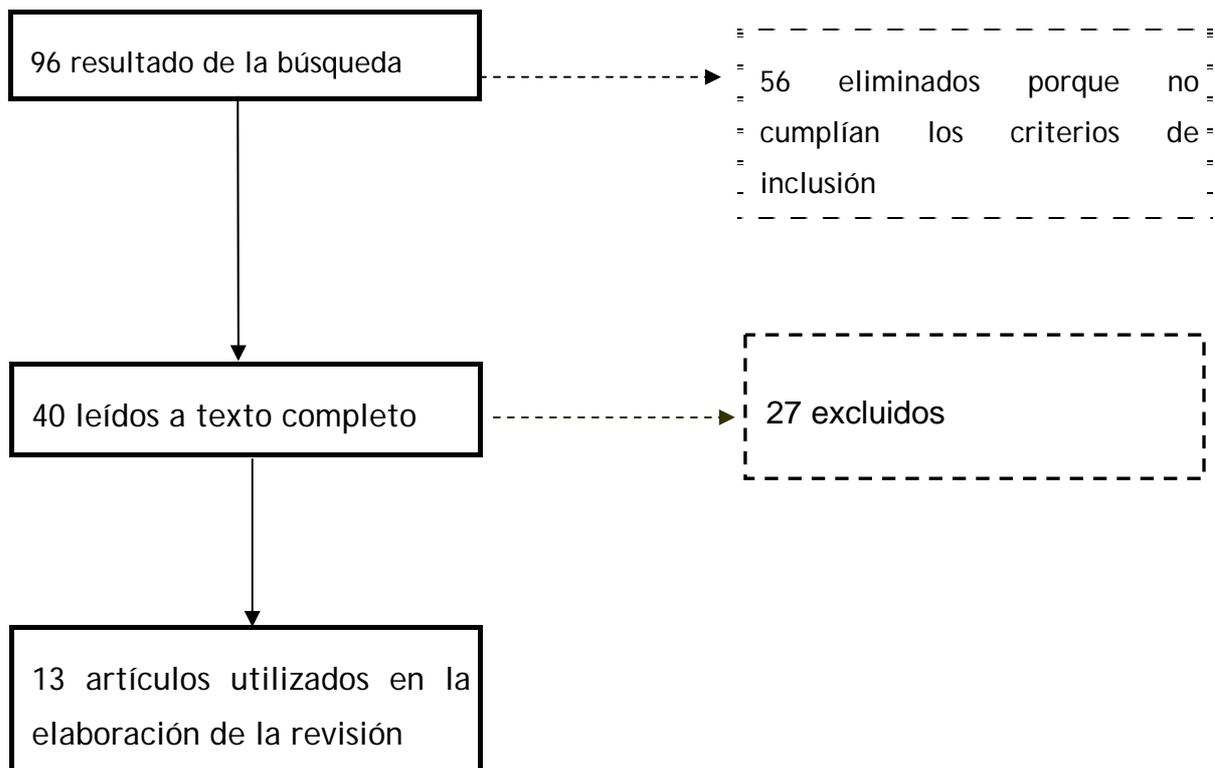


## 4 RESULTADOS

### 4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Del resultado de la búsqueda bibliográfica se localizaron un total de 96 artículos, de los cuales tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 40 para su lectura a texto completo. De éstos, 13 artículos originales cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos.

Los artículos excluidos y las causas de exclusión figuran en el anexo D.



## 4.2 Resultados de los estudios primarios incluidos en esta revisión

Se localizaron 12 artículos primarios siendo 4 de ellos cohortes retrospectivas y los 8 restantes series de casos. 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 [21].

### 4.2.1 Revisiones sistemáticas.

En diciembre de 1999 la AETS publica un informe titulado Radioterapia Intraoperatoria [21] 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 y en lo que respecta al páncreas localizaron 9 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, todos ellos eran series de casos. Concluyen que la aplicación de RIO en el cáncer pancreático muestra cierto aumento de la mediana de supervivencia. Este efecto resulta más apreciable en tumores resecables menos avanzados. 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. Recomiendan que en caso de que se utilice la RIO se seleccionen aquellos pacientes en los que la enfermedad esté localizada con la finalidad de mejorar la supervivencia. Además sugieren la utilización de terapia combinada de RIO, REF y quimioterapia con la finalidad de reducir la diseminación de las células cancerígenas y prevenir la aparición de metástasis a distancia.

#### 4.2.2 Artículos primarios.

En 2006 Takamori et al [31] publicaron un trabajo con 37 casos que seleccionaron desde 1984 a 1999 en el Hospital Universitario de Kumamoto en Japón. El objetivo principal del estudio era buscar factores pronósticos asociados a mortalidad temprana tras resección quirúrgica de cáncer de páncreas. Con anterioridad a este trabajo, en 1999 Hiraoka et al [32] habían publicado una serie con los mismos casos desde 1984 a 1997 pero el objetivo era más centrado en resultados de supervivencia. Se decidió incluir los resultados de los dos trabajos de forma conjunta dado que se refieren a los mismos pacientes y los dos estudios se complementan entre sí. Los pacientes incluidos estaban diagnosticados de adenocarcinoma de páncreas, 3 de los cuales tenían metástasis a distancia y todos los demás tenían nódulos linfáticos afectados. La edad media de los pacientes fue de 59,1 años, 15 eran mujeres y 22 hombres. Todos los pacientes recibieron: cirugía y RIO con una dosis de 30 Gy. 12 casos además recibieron quimioterapia con 5-FU. En 22 de los casos la cirugía consiguió una resección completa sin restos microscópicos de tumor. El tiempo de seguimiento fue de 56 a 234 meses con una media de seguimiento para los pacientes que sobreviven de 82,7 meses. La tasa de supervivencia acumulada para el total de pacientes a los 5 años fue del 14% y del 20,8% para aquellos en los que se consiguió una resección completa sin restos macro ni microscópicos del tumor. La mediana de supervivencia fue de 20 meses. Únicamente encuentran como factor pronóstico asociado a mortalidad temprana el dolor abdominal y/o de espalda. Los autores concluyen que la cirugía combinada con RIO parece mejorar el control local del tumor pero no se traduce en una mejoría en la supervivencia principalmente debido a la aparición de metástasis hepáticas.

O'Connor et al. [33] publican en 2005 una serie de casos con 68 pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Los pacientes fueron seleccionados desde mayo de 1986 a junio de 2001 en un hospital de Utah en Estados Unidos. Ninguno de ellos presentaba metástasis en el momento del diagnóstico y 44 tenían nódulos linfáticos afectados. La mediana de edad fue de 66 años, 38 pacientes eran

hombres y 30 mujeres. Un grupo de 44 pacientes se sometió a cirugía potencialmente curativa y una dosis media de RIO de 15,5 Gy. En otros 24 pacientes la cirugía fue paliativa y la dosis media de RIO fue de 20 Gy. En el grupo de cirugía con intención curativa el 50% (22 de 44) recibieron REF y quimioterapia con 5-FU, en el grupo de cirugía paliativa fueron el 75% (18 de 24) los que recibieron este tipo de terapia adyuvante. La tasa de supervivencia acumulada a los 5 años para el grupo de cirugía con intención curativa y RIO fue del 19% con una mediana de supervivencia de 16,3 meses. La tasa de supervivencia acumulada a los 3 años para el grupo de cirugía paliativa fue de 0% y la mediana de supervivencia de 11 meses. Dentro del grupo de cirugía potencialmente curativa no experimentaron mejores resultados en cuanto a supervivencia los pacientes que además recibieron quimioterapia y REF, mientras que en el grupo de cirugía paliativa los pacientes que además recibieron quimioterapia y REF tuvieron una mediana de supervivencia de 12 meses frente a los 4 meses de los que no recibieron terapia adyuvante ( $p=0,008$ ). En cuanto a los efectos adversos para el grupo de cirugía con intención curativa obtuvieron una mortalidad a los 30 días del 3,7%, un 25% de complicaciones postoperatorias agudas siendo náuseas, vómitos y diarrea las más comunes y un 27% de complicaciones postoperatorias tardías, siendo la más frecuente el malestar epigástrico. Para el global de pacientes las complicaciones agudas surgieron en un 29% de los casos y las tardías en un 27%. No se especifica si se atribuyeron a la RIO. Los autores concluyen que la RIO no incrementa la mortalidad ni la morbilidad asociada a la resección quirúrgica del páncreas y que puede resultar útil como tratamiento adyuvante a la cirugía con intención curativa en pacientes con adenocarcinoma pancreático.

Ihse et al [34] en 2005 publican un trabajo retrospectivo de serie de casos con 55 pacientes que recibieron RIO en un hospital de Suecia. El periodo de reclutamiento de pacientes abarca desde 1993 al 2001 y la patología abordada es adenocarcinoma de páncreas tanto estadios localizados como metastásicos. Los pacientes se clasificaron en dos grupos según el tipo de tratamiento puesto que en un grupo de 18 pacientes con carcinoma potencialmente resecable se practicó cirugía potencialmente curativa más RIO (grupo de RIO adyuvante)

mientras que en otros 37 pacientes el tratamiento fue cirugía paliativa más RIO (grupo de RIO paliativo). La mediana de edad fue de 67 años en el grupo adyuvante y 65 en el paliativo. En el grupo adyuvante 10 pacientes (56%) recibieron además REF y 1 paciente quimioterapia con 5-FU y leucovorina y otro con gemcitabina. En el grupo paliativo fueron 29 de los 37 (78%) los que recibieron REF y 4 quimioterapia con 5-FU y leucovorina. La dosis de RIO fue homogénea para los dos grupos con una dosis media de 20 Gy. El periodo de seguimiento fue desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o al menos por un mínimo de dos años. En cuanto a los resultados obtuvieron una mediana de tiempo de supervivencia de 9 meses (rango de 3 a 58 meses) para el grupo adyuvante y 7 meses (rango 2 a 30) para el grupo paliativo. En el grupo de RIO adyuvante se observó recurrencia local en 6 pacientes (33%) y no hubo mortalidad asociada a la cirugía. Desarrollaron complicaciones postoperatorias 8 pacientes (44%), la mitad de las cuales eran menores y ninguna de ellas atribuibles a la RIO. En el grupo RIO paliativo tampoco hubo mortalidad asociada a la cirugía y la frecuencia de complicaciones postoperatorias fue del 14% (5 de 37 pacientes), ninguna de las cuales se relacionó con la RIO. Los autores concluyen que la RIO no incrementa los riesgos y se presenta como una técnica segura tanto para cirugía paliativa como para la resección con intención curativa del cáncer de páncreas pero parece que no mejora la supervivencia ni la tasa de recurrencia local.

Ma et al [35] en el 2004 publican un estudio de cohortes retrospectivo con 81 pacientes en China, todos ellos con cáncer de páncreas localmente avanzado, clasificado como no resecable, sin metástasis hepáticas ni ascitis. No se especifica estadio. El periodo de reclutamiento de pacientes abarca desde 1996 a 2001 y las estrategias terapéuticas las clasifican en 4 grupos de comparación: cirugía combinada con RIO (N=18), cirugía combinada con RIO, REF y quimioterapia con 5-FU (N= 25), tratamiento con REF y quimioterapia con 5-FU (N=16) o sólo tratamiento quirúrgico (N=22). La mediana de edad fue de 57 años, 59 pacientes eran varones y 22 mujeres. La dosis de RIO administrada fue de 15 a 25 Gy con una media de dosis de 20 Gy. Los resultados en mediana de supervivencia son de 12,2 meses para el grupo de cirugía, RIO, REF y

quimioterapia, 10,7 meses para el grupo de cirugía más RIO, 7 meses para el grupo de cirugía como único tratamiento y 5,1 meses para el grupo de REF y quimioterapia. Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia entre los grupos que reciben terapia combinada con RIO frente al grupo de REF y quimioterapia siendo superior en los grupos que reciben RIO. También existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia, que es superior en el grupo de cirugía, RIO, REF y quimioterapia frente a cirugía sola. No se especifica ninguna otra medida de supervivencia para los grupos pero sí en cuanto a remisión completa del dolor que ocurre en un 55,5% de los casos (10 de 18) en el grupo de cirugía y RIO y en un 60% (15 de 25) en el grupo de cirugía, RIO, REF y quimioterapia frente a ningún caso de remisión de dolor en el grupo de cirugía y 31,3% (5 de 16) en el grupo de REF y quimioterapia. Se observa una ligera disminución del tumor en el 22,2% (4 de 18) de los casos en el grupo de cirugía con RIO, un 32% (8 de 25) en el grupo de cirugía, RIO, REF y quimioterapia, frente a un 12,5% (2 de 16) de casos en los que se observa reducción en la masa tumoral en el grupo de REF y quimioterapia y ningún caso en el grupo de cirugía sola. En el grupo de cirugía y RIO se observó retraso en el vaciamiento gástrico en 3 pacientes y una muerte por fallo renal. En ningún caso se observó hemorragia gástrica ni perforación intestinal relacionada con el tratamiento quirúrgico más RIO. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de cirugía, RIO, REF y quimioterapia fueron náuseas, diarrea y disminución del apetito. Un paciente fallece por fallo hepático y renal tras el tratamiento único con cirugía, en dos casos se observó retraso en el vaciamiento gástrico y en uno infección de herida quirúrgica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos entre los grupos de tratamiento. Los autores concluyen que la terapia combinada con RIO para el cáncer de páncreas localmente avanzado alivia el dolor, reduce la masa tumoral y prolonga la supervivencia.

En el 2004 Okamoto et al [25] publican los resultados de una serie de casos que abarca desde 1982 al 2002 con 144 pacientes en Japón. Todos ellos con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas en estadios localizados. Los dos grupos principales se formaron en función de si el cáncer se consideró resecable,

en cuyo caso se trató con cirugía, RIO y REF (grupo adyuvante con 68 pacientes) o no resecable en cuyo caso se trató con cirugía paliativa, RIO y REF (grupo paliativo con 65 pacientes). A mayores a partir del 2002 y como estudio piloto se reclutaron 11 pacientes con tumor no resecable a los que se les administró además de la terapia habitual paliativa (RIO y REF) quimioterapia con gemcitabina o gemcitabina más 5-FU. La dosis de RIO fue de 15 a 30 Gy para los tumores resecables y 18 a 25 Gy para los no resecables. Las tasas de supervivencia acumulada para el grupo paliativo a los 1, 3 y 5 años fueron de 38,2%, 10,1% y 0% con una mediana de supervivencia de 10,8 meses, mientras que para el grupo adyuvante las tasas a los 1, 3 y 5 años fueron de 56,9%, 22,6% y 6,7% con una mediana de supervivencia de 14,6 meses. Las diferencias en cuanto a supervivencia entre los dos grupos son estadísticamente significativas ( $p=0,003$  test de log-rank). Dentro del grupo de RIO adyuvante hay un subgrupo de 30 pacientes en el que se consiguió una resección completa del páncreas sin restos macroscópicos ni microscópicos de tumor y es en este subgrupo en el que se consiguen los mejores resultados con una mediana de supervivencia de 20,8 meses y unas tasas de supervivencia acumulada a los 3 y 5 años de 35,4% y 11,8% respectivamente. La mediana de supervivencia para los pacientes en los que existen restos microscópicos de tumor residual (31 pacientes) es de 10,8 meses y para los que tienen restos macroscópicos de tumor (7 pacientes) es de 11,1 meses no habiendo diferencias significativas entre estos dos últimos subgrupos. Para el grupo piloto de tratamiento con RIO, REF y quimioterapia sólo obtienen el resultado de tasa de supervivencia acumulada al año que es de 45,4%. El alivio del dolor abdominal o de espalda tras el tratamiento con RIO se produce en el 64% (21 de 33) de los pacientes que tenían tumores irresecables. No hacen referencia a los efectos adversos. Los autores concluyen que la terapia adyuvante con RIO produce resultados favorables en cuanto a supervivencia en pacientes en los que se consigue una resección sin restos microscópicos ni microscópicos del tumor. También es de utilidad como terapia paliativa en combinación con REF para el cáncer de páncreas no resecable dado que se han obtenido similares tasas de supervivencia en aquellos pacientes en los que existían restos macro o microscópicos de tumor tras la resección completa del páncreas.

En el 2004 Sunamura et al [36] publican los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de un fármaco radiosensibilizador acompañando la terapia con RIO y REF en términos de mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer de páncreas no metastático y no resecable y en términos de producir regresión tumoral medida con Tomografía Axial Computerizada (TAC). Reclutan a 44 pacientes de un hospital de Japón entre los años 1999 y 2002 y los aleatorizan para que reciban REF, RIO y el fármaco experimental (N=22) o bien REF, RIO y placebo (N=25). La dosis de RIO fue de 25 Gy para todos los pacientes. No existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, edad ni extensión tumoral en el momento del diagnóstico entre los dos grupos de comparación. El seguimiento fue de 40 meses. La mediana de supervivencia en el grupo farmacológico es de 318,5 días y para el grupo control de 303 días. Las tasas de supervivencia acumulada al año para grupo experimental y control fueron 36,4% y 32% respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas. A pesar de ello los autores destacan que 4 de los 22 pacientes del grupo experimental continuaban vivos después de más de 2 años desde que finalizara el ensayo mientras que solo 1 estaba vivo en el grupo control. Añaden que serían necesarios nuevos estudios para establecer con mayor evidencia la eficacia de la radioterapia acompañada de este fármaco radiosensibilizante para que se puedan establecer estrategias efectivas de tratamiento del cáncer de páncreas.

En el año 2003 hay publicado un trabajo de Furuse et al [20] en el que describen una serie de 30 casos de Japón reclutados entre 1995 y 2001. El diagnóstico de los pacientes es de carcinoma de páncreas localmente avanzado y en 11 casos (36,7%) existían metástasis en la cavidad abdominal (hígado o peritoneo) en el momento del diagnóstico. Todos los pacientes reciben el mismo tratamiento, no hacen grupos de comparación. La mediana de edad fue de 58 años, 11 eran mujeres y 19 hombres. El tratamiento consiste en una dosis de RIO de 25 Gy, REF y quimioterapia con 5-FU. El rango del tiempo de seguimiento fue de 12,5 a 27,7 meses. La mediana del tiempo de supervivencia para toda la muestra de pacientes es de 7,8 meses. Las tasas de supervivencia acumulada a los 1 y 2 años son del 36,7% y 8,1% respectivamente. Existen diferencias significativas en la

supervivencia entre los pacientes con y sin metástasis en la cavidad abdominal, siendo la mediana para el grupo que no presenta metástasis de 12,9 meses y de 5,8 para el grupo que si las presenta. La tasa de supervivencia acumulada al año es del 57,9% para el grupo sin metástasis y 12,9% para el grupo con metástasis. Los efectos adversos se evaluaron en 28 pacientes que son los que completaron todo el ciclo de tratamiento RIO, RT y quimioterapia. Los síntomas más comunes son anorexia (82%), náuseas (78,5%), anemia (71,4%), fatiga (67,8%), pérdida de peso (60,7%) y leucopenia (50%). Un paciente desarrolló un efecto adverso relacionado con la radiación un año mas tarde del final del tratamiento y consistió en estenosis del conducto biliar y atrofia hepática debida a radiación. El paciente muere de fallo hepático. Los autores concluyen que en función de los resultados de este estudio la terapia con RIO, REF y 5-FU no prolonga la supervivencia en comparación con la terapia convencional con REF y 5-FU en pacientes con carcinoma de páncreas localmente avanzado.

En el año 2001 Reni et al [37] publican un estudio de cohortes retrospectivo con 203 pacientes de los cuales 127 fueron tratados con RIO. El reclutamiento de pacientes en un hospital de Milán se realizó entre 1985 y 1998. Todos los pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma pancreático en estadios localizados o localmente avanzados pero en los que se pudiese llevar a cabo cirugía con intención curativa, descartando aquellos pacientes en los que había metástasis en el momento del diagnóstico. De los 203 pacientes, 76 recibieron tratamiento con cirugía con intención curativa y 127 además de la cirugía recibieron RIO en una dosis de 10 a 25 Gy, con una mediana de 17,5 Gy. Además 56 pacientes (28%) recibieron REF y 82 (40%) recibieron quimioterapia con distintas combinaciones de 5-FU, mitomicina, cisplatino, gemcitabina y otros. No había diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a sexo, edad, estadio de la enfermedad ni tratamiento postoperatorio. La asignación a uno u otro grupo no fue al azar. Los resultados se centran en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad medida con exploración clínica y TAC cada 3-4 meses. La mediana de seguimiento fue de 21 meses con un rango de 12,5 a 109 meses. Hubo 12 pérdidas del seguimiento. Los resultados en cuanto a mediana de supervivencia para el grupo que recibe

cirugía fue de 12 meses y para el grupo cirugía con RIO fue de 15,5 meses no habiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,07$ ). En cuanto al tiempo hasta la recurrencia local fue de 11 meses para cirugía y 14 meses para cirugía con RIO siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). El tiempo hasta recurrencia (en cualquier localización) fue de 8,5 meses para el grupo de resección quirúrgica y 10,5 para el grupo de cirugía con RIO no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Dado que las implicaciones pronósticas son diferentes según el estadio de la enfermedad los autores además analizan la supervivencia por separado para los pacientes con enfermedad localizada (N=49) y aquellos con enfermedad localmente avanzada (N=154). Los resultados según tipo de tratamiento y extensión se desglosan en la tabla I.

Tabla 2: Resultados del estudio de Reni et al [37].

	Enfermedad localizada			Enfermedad localmente avanzada		
	CIR (N=19)	CIR+RIO (N=30)	P valor	CIR (N=57)	CIR+RIO (N=97)	P valor
Mediana de supervivencia	13 meses	18,5 meses	0,01*	12 meses	14,5 meses	0,37
Tasa supervivencia 5 años	6%	22%		5%	3%	
Tiempo hasta recurrencia local	12 meses	17,5 meses	0,003*			
Tiempo hasta recurrencia	11,5 meses	17 meses	0,005*	8,5 meses	9 meses	0,25

\*Diferencias estadísticamente significativas

En los pacientes con enfermedad localizada mediante análisis multivariante y ajustando por edad, sexo, tamaño tumoral y otros factores con implicación

pronóstica confirman el tratamiento con RIO como factor independiente asociado a mayor supervivencia con una OR 0,46 (IC al 95% 0,23 a 0,93). En el caso de los pacientes con enfermedad localmente avanzada el tratamiento con RIO no tiene impacto ni en la supervivencia global ni en el tiempo hasta recurrencia, sin embargo sí encuentran que dentro de los pacientes que recibieron RIO aquellos que recibieron un flujo de energía de la RIO mayor de 6 Megaelectronvoltios (MeV) tenían un tiempo hasta recurrencia local más prolongado que los que recibieron menos de 6 MeV ( $p=0,04$ ). Mediante análisis multivariante confirman que la energía administrada por RIO superior a 6 MeV tiene un papel independiente en el pronóstico de la recurrencia local en pacientes con enfermedad localmente avanzada mientras que no existen diferencias en supervivencia global ni tiempo hasta recurrencia de la enfermedad en cualquier localización. En lo que respecta a efectos adversos no encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento en función de si reciben o no RIO. La mortalidad operatoria fue del 3% para el grupo que recibió RIO y del 4% para el grupo que no la recibió. Las complicaciones a corto plazo más frecuentemente encontradas fueron fístula pancreática (31 casos), retraso en el vaciamiento gástrico (25 casos), infección (22 casos) y hemorragia intraperitoneal (13 casos). Las complicaciones tardías tampoco fueron diferentes por grupo de tratamiento siendo las más frecuentes dolor abdominal crónico (36 pacientes), hemorragia gastrointestinal (7 casos) y úlcera gastrointestinal (6% en ambos grupos). Los autores concluyen que la RIO no aumenta la mortalidad ni la morbilidad asociada a la cirugía y produce una mejora significativa de la supervivencia y del control local en pacientes con cáncer de páncreas localizado. Para los pacientes con cáncer de páncreas en estadios localmente avanzados, las dosis de RIO administradas por encima de 6 MeV prolongan el tiempo hasta la recurrencia local.

En 1999 Takahashi et al [38] publican un estudio de cohortes retrospectivo con 86 pacientes, de los cuales 40 recibieron RIO. Reclutaron pacientes con cáncer de cabeza de páncreas en un hospital de Tokio desde 1985 hasta 1997. No se especifica la histología del tumor y se incluyen tanto pacientes en estadios localizados como metastásicos. Se forman 4 grupos de tratamiento que son:

resección quirúrgica (N=32), resección quirúrgica con RIO (N=16), resección quirúrgica más quimioterapia con 5-FU (N=14) y resección quirúrgica más quimioterapia con 5-FU e RIO (N=24). La dosis de RIO administrada fue de 20 a 30 Gy. Ningún paciente recibe REF. No existían diferencias significativas en cuanto a la extensión del tumor entre los distintos grupos. No se especifica ningún otro dato acerca de la distribución inicial de los grupos: sexo, edad ni otros factores. Como resultados obtuvieron que las tasas de recurrencia local no fueron diferentes por grupos en cuanto a recidiva local, peritoneal, pulmonar ni ósea. Sin embargo encontraron diferencias en la aparición de metástasis hepáticas que sucedieron en 6 de los 14 pacientes en el grupo de resección quirúrgica con quimioterapia (43%) frente a 7 de los 24 que recibieron además RIO (29%). En cuanto a resultados de supervivencia obtuvieron la mediana de supervivencia y las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años que se detallan en la tabla II.

Tabla 3: Resultados del estudio de Takahashi et al[38]

	CIR* (N=32)	CIR+RIO (N=16)	CIR+ QMT** (N=14)	CIR+QMT+RIO (N=24)
Mediana de supervivencia	9 meses	10 meses	14 meses	11 meses
Tasa de supervivencia 1 año	39,3%	48,8%	70,7%	39,5%
Tasa de supervivencia 3 años	11%	0%	37,7%	25,6%
Tasa de supervivencia 5 años	5,5%	0%	18,9%	25,6%

\*CIR: Cirugía \*\*QMT: Quimioterapia

Existen diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre el grupo que recibe sólo cirugía comparado con los grupos que además reciben quimioterapia, tanto el que recibe cirugía con quimioterapia como el que recibe cirugía con RIO

y quimioterapia. Los autores concluyen que la RIO no obtiene resultados tan buenos como los esperados.

En 1995 Mohiuddin et al [39] publican una serie con 49 casos. El trabajo lo realizan en Filadelfia y no especifican el periodo de reclutamiento de pacientes. Todos los pacientes estaban diagnosticados de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado, no resecable pero sin metástasis. El tipo de tratamiento es para todos igual y consiste en cirugía, RIO, REF y quimioterapia con 5-FU y leucovorin. La dosis de RIO fue de 20 Gy excepto en aquellos casos en los que el tumor invadía el duodeno en cuyo caso se reducía a 10-15 Gy (N=20). El seguimiento mínimo de los pacientes fue de 12 meses y el máximo de 62 con una mediana de 28 meses. Los resultados que obtienen son una mediana de supervivencia de 16 meses, una tasa de supervivencia acumulada a los 2 años del 22% y del 7% a los 4 años. Desarrollan recurrencia local un 31% (15 de los 49 de pacientes). En cuanto a los efectos adversos los dividen en complicaciones tempranas (antes de 6 meses) y tardías. Las tempranas se dan en un 14% (7 de 49). Las más severas consistieron en infección de herida quirúrgica (1 paciente), hemorragia gastrointestinal (2 personas) y arritmias (3 pacientes). Las complicaciones tardías se observaron en 8 de los 43 pacientes que aún seguían vivos a los 6 meses lo que supone un porcentaje de complicaciones tardías del 19%. Las más severas fueron hemorragia gastrointestinal (3 pacientes), obstrucción intestinal (2 pacientes) y colangitis (2 pacientes). En cuanto al control local encontraron que el patrón de fallo dominante es la recurrencia local que ocurrió en 27 de los 49 pacientes (55%). Los autores concluyen que las tasas de supervivencia alcanzadas con esta estrategia terapéutica son modestas pero relativamente mejores que las obtenidas con terapia tradicional.

Kasperk et al [40] en 1995 publican un estudio de cohortes retrospectivo con 74 pacientes. No especifican los años en los que reclutaron a los pacientes y el ámbito de realización del estudio es Alemania. La patología de estudio es adenocarcinoma de páncreas pero no hacen una descripción de la estadificación de los pacientes. Existen cuatro grupos de terapias; RIO y cirugía curativa (N=12), RIO y cirugía paliativa (N=21), sólo cirugía curativa (N=18) o sólo cirugía

paliativa (N=23). No existen diferencias entre los grupos que reciben o no RIO en cuanto a sexo y edad. La asignación a uno u otro grupo no fue al azar sino porque la técnica de RIO no estaba disponible en algunos casos y por problemas anestésicos en otros pacientes. Ningún paciente recibió REF ni quimioterapia. La media de tiempo de duración de la operación fue de 235 minutos (rango de 115 a 520) que se incrementan en 49 cuando se aplica RIO. El seguimiento de los pacientes fue de 3 a 29 meses y no se especifica que haya habido pérdidas de seguimiento. La mediana de tiempo de supervivencia para el grupo de RIO y cirugía curativa es de 11 meses. Para el grupo de sólo cirugía curativa es de 12 meses. No hay diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos pero sí entre los grupos de cirugía paliativa. Para el grupo de RIO y cirugía paliativa la mediana de supervivencia es de 3 meses y para el grupo de sólo cirugía paliativa es de 6 meses. Los pacientes que recibieron RIO experimentaron como complicaciones fuga anastomótica (2 casos), formación de absceso peripancreático (1 caso), pancreatitis en el remanente pancreático (1 caso) y fístula pancreática (2 casos). Requirieron reintervención quirúrgica en 2 casos y tratamiento conservador o drenaje percutáneo en el resto. En el grupo que no recibe RIO se observaron como complicaciones hemorragia intraabdominal (1 caso), íleo (1 caso) y fístula pancreática (1 caso). La RIO no supuso un aumento de la frecuencia de infección de herida quirúrgica que ocurrió en un 12% de los casos en ambos grupos. Los autores concluyen que, mientras que la mortalidad operatoria fue similar en ambos grupos, los pacientes que recibieron RIO mostraron una tasa de complicaciones más alta, tuvieron estancias hospitalarias mayores y no obtuvieron un claro beneficio en términos de supervivencia respecto a los pacientes que no recibieron RIO. Añaden sin embargo que estas conclusiones no deben tomarse como definitivas dado el pequeño tamaño muestral y los posibles sesgos de selección de pacientes que reciben RIO.

En la tabla III se resumen las principales variables resultado de todos los artículos primarios incluidos (tasa de supervivencia acumulada al año, a los 5 años y mediana de supervivencia), sombreados en gris aquellos que establecen grupo de comparación, es decir existe al menos un grupo de pacientes que no recibe RIO.

Tabla 4: Resumen de principales resultados de los artículos primarios incluidos

Autor, Año Referencia	Seguimiento meses	Tasa de supervivencia al año	Tasa de supervivencia a 5 años	Mediana de supervivencia (meses)
Takamori 2006 [31] Hiraoka 1999 [32]	56 a 234		14%	20
O'Conor 2005 [33]	No especificado		CIR curativa: 19%	CIR curativa: 16,3 CIR paliativa: 11
Ihse 2005 [34]	24			CIRcurativa: 9 CIR paliativa: 7
Ma 2004 [35]	24			CIR+RIO: 10,7 CIR+RIO+REF: 12,2 REF: 5,1 CIR: 7
Okamoto 2004 [25]	60	CIRcur+RIO+REF: 56,9% CIRpaliat+RIO+REF: 38,2% CIRpaliat+RIO+REF+QMT: 45,4%	CIRcur+RIO+REF: 6,7% CIRpaliat+RIO+REF: 0%	CIRcur+RIO+REF: 14,6 CIRpaliat+RIO+REF: 10,8
Sunamura 2004 [36]	40	Grupo fármaco: 36,4% Grupo control: 32%		10
Furuse 2003 [20]	12,5 a 27,7	36,7%		7,8
Reni 2001 [37]	12,5 a 109		CIRcurativa+RIO: 22% CIRcurativa: 6% CIRpaliativa+RIO: 3% CIR paliativa: 5%	CIRcurativa+RIO: 18,5 CIRcurativa: 13 CIRpaliativa+RIO: 14,5 CIR paliativa: 12
Takahashi 1999 [38]	No especifica	CIR: 39,3% CIR+RIO: 48,8% CIR+QM: 70,7% CIR+QMT+RIO: 39,5%	CIR: 5,5% CIR+RIO: 0% CIR+QMT: 18,9% CIR+QMT+RIO: 25,6%	CIR: 9 CIR+RIO: 10 CIR+QMT: 14 CIR+QMT+RIO: 11
Mohiuddin 1995 [39]	12 a 62			16
Kasperk 1995 [40]	No especifica			CIRcurativa+RIO: 11 CIRpaliativa+RIO: 3 CIRcurativa: 12 CIR paliativa: 6

#### 4.3.3 Valoración de la calidad de los estudios incluidos

La puntuación media en la escala diseñada para valorar la calidad de los estudios primarios incluidos en la revisión es de 5,95 y la mediana 5,5. Sólo 4 de los estudios superan los 7 puntos. El estudio de más calidad según esta escala obtiene un 8 y se trata del ensayo clínico de Sunamura et al [36] cuyo objetivo principal no es la estimación de la supervivencia para los pacientes tratados con RIO sino que pretenden estudiar la efectividad de un fármaco radiosensibilizante y por tanto a efectos de esta revisión sólo se tienen en cuenta los resultados de supervivencia derivados de la serie de casos.

#### 4.3.4 Seguridad de la RIO

En lo que respecta a la seguridad de la técnica son pocos los autores que describen si los efectos adversos encontrados en las series de casos se atribuyen o no a la RIO. En 4 de los estudios no hacen ninguna referencia a las complicaciones de la técnica. Los efectos adversos que se describen con más frecuencia en los estudios son a corto plazo: náuseas, vómitos, pérdida de apetito, diarrea, anemia, fatiga, retraso en vaciamiento gástrico y con menos frecuencia infección, fístula pancreática y hemorragia intraperitoneal. Como complicaciones tardías se observaron hemorragia gastrointestinal, obstrucción intestinal, colangitis, dolor epigástrico y úlcera gastrointestinal. Sólo en el estudio de Kasperk et al [40] señalan que los pacientes que reciben RIO tienen una tasa de complicaciones más alta y estancias hospitalarias mayores que los pacientes que no la reciben, en los demás estudios no encontraron diferencias en la ocurrencia de efectos adversos y concluyen que la administración de RIO no aumenta la aparición de complicaciones asociadas a la cirugía en el tratamiento del cáncer de páncreas. Señalar que la frecuencia de infección de herida quirúrgica en el estudio de Reni et al [37] ocurrió en un 11%, sin diferencias entre los grupos a pesar de que los pacientes fueron trasladados al acelerador lineal atravesando zonas no esterilizadas.

#### 4.3.5 Calidad de vida de los pacientes que reciben RIO

En ninguno de los trabajos incluidos se estudió la calidad de vida en los pacientes con cáncer de páncreas que reciben tratamiento 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 febrero de 2007 tanto en bases de datos específicas de revisiones sistemáticas: HTA, DARE, NHS EED y la Cochrane Library Plus como en bases de datos generales: Medline, EMBASE e ISI Web of Science. 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 bastante 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. Aunque la mayoría de los estudios revisados están publicados a partir del año 2000, todos recogen series de casos reclutados desde muchos años atrás, por ello se decidió que uno de los criterios de inclusión fuera que al menos el 50% de los años en los que se realiza el reclutamiento de pacientes fuese de 1990 en adelante. Esto se hizo así porque la RIO se utiliza desde los años 80 e incluso con anterioridad pero debido al avance experimentado tanto de las técnicas quirúrgicas como de quimio y radioterapia en los últimos años que suelen acompañar en el tratamiento del cáncer, consideramos que no se pueden extraer conclusiones de los resultados de esta técnica a partir de estudios en los que la mayoría de los pacientes fueran reclutados con anterioridad a 1990. Tampoco 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. Se fijaron límites en cuanto al tamaño muestral y se seleccionaron aquellos trabajos en los que al menos 30 pacientes recibieran RIO. Esto se hizo así para localizar aquellos estudios de los que se pudiesen extraer conclusiones menos sujetas a sesgos. 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 cáncer de páncreas independientemente del tipo histológico, extensión y localización anatómica dentro de la glándula. En cuanto a la técnica tampoco hubo restricciones y se seleccionaron todos los estudios en los que los pacientes con cáncer de páncreas recibieron RIO tanto si era la única terapia como si además se utilizaban otras terapias complementarias. Esto se hizo de este modo dado que en este tipo de patologías el abordaje suele ser multidisciplinar abordando varias estrategias terapéuticas tanto quimio como radioterapéuticas. Dado que el objetivo principal de la revisión era valorar la efectividad de la RIO en términos de supervivencia se incluyeron los estudios que aportaran datos de supervivencia con un seguimiento medio o mediano mayor de 3 meses.

## 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 debido fundamentalmente al diseño, a la técnica de referencia o comparación y a las variables de resultados:

- La metodología de la mayor parte de los estudios localizados es de tipo observacional descriptivo al corresponderse con series de casos y estudios de cohortes. Se localizó una revisión sistemática y un ensayo clínico pero en este último el objetivo era evaluar la eficacia de un fármaco radiosensibilizante a la hora de mejorar los resultados en supervivencia de

pacientes sometidos a tratamiento con RIO pero no se centra específicamente en evaluar la técnica y por tanto a efectos de esta revisión se considera como una serie de casos. De los 12 artículos primarios localizados, 2 se referían al mismo grupo de pacientes y por tanto los resultados se detallan de forma conjunta. De todos los estudios primarios incluidos, sólo 6 de ellas tenían más de 50 pacientes. Es posible por el diseño de los estudios que exista sesgo de selección de los pacientes incluidos, dado que, con carácter general, los autores explican que en muchas ocasiones los pacientes no fueron tratados con RIO por dificultades técnicas del momento. En las series de casos los pacientes entran a formar parte del estudio de forma consecutiva sin unos criterios de inclusión y exclusión explícitos. De este modo nos encontramos estudios en los que incluyen tanto pacientes con cáncer en estadios localizados como metastásicos y describen los resultados de forma conjunta. En los estudios de cohortes, es el criterio del clínico que atiende al paciente, el que decide que tipo de terapia debe recibir.

- Respecto a la técnica de referencia o comparación, sólo en los 4 estudios de cohortes se compara la RIO con un grupo control que no recibe RIO, sin embargo en ninguna de ellas la asignación de los tratamientos al grupo control se realiza al azar y por tanto no se puede garantizar que los grupos sean comparables en cuanto a las principales características pronósticas tanto conocidas como desconocidas. El tratamiento de este tipo de patología es multidisciplinar incluyendo REF, quimioterapia y asociación de fármacos radiosensibilizantes para mejorar la efectividad de la RIO y dependiendo de si el cáncer es o no resecable las estrategias terapéuticas también varían. Esta circunstancia dificulta estudiar la efectividad de la RIO por separado. Lo aconsejable en estos casos sería hacer una evaluación global de una terapia conjunta en la que se incluyera la RIO y compararla con la mejor alternativa existente sin RIO aplicada a un grupo de pacientes que fueran lo más homogéneo posible tanto en las características clínicas (sexo, edad, comorbilidades etc.) como en el tipo de cáncer (tipo histológico, extensión, etc.).

Desafortunadamente, de los estudios localizados en sólo 4 de ellos [35, 37, 38, 40] existe un grupo control que no recibe RIO, se corresponden con los estudios de cohortes retrospectivas. Debido al diseño de los estudios la asignación a uno u otro grupo no se realiza de forma aleatoria sino por decisión clínica y por tanto no se puede garantizar que la única diferencia entre el grupo que recibe RIO y el que no la recibe sea precisamente el uso de la técnica y en último término que las diferencias encontradas se deban a la técnica. En los estudios en los que no existe grupo control los autores llegan a conclusiones sobre efectividad de la técnica comparando sus resultados con literatura previamente publicada sobre el tema. Existe otra dificultad a la hora de extraer conclusiones respecto a la técnica y es que las dosis de RIO varían entre los centros donde se aplica e incluso dentro del mismo centro varía en función del paciente y oscilan entre un mínimo de 10-15 Gy utilizados por Mohiuddin et al cuando el tumor invade el duodeno [39] y un máximo de 30 Gy utilizados por Takamori et al [31].

- También existe variabilidad en la elección de las variables de resultado lo cual dificulta la comparación entre los distintos trabajos. La mediana de supervivencia la encontramos en todos los estudios pero no ocurre lo mismo con las tasas de supervivencia al año y a los 5 años. Sólo encontramos todos los resultados de supervivencia en cuanto a mediana y tasas de supervivencia acumulada al año y a los 5 años en dos de las series de casos [25, 38].
- Gran parte de los estudios localizados e incluidos se han realizado en Japón. Podría ocurrir que existieran características intrínsecas de esta población en lo que respecta al cáncer pancreático que la hicieran diferente a la población europea. Estaría por tanto limitada la validez externa de estos estudios.

En lo que respecta a la calidad de los estudios incluidos señalar que la mediana de la puntuación en la escala de calidad se sitúa en 5,5. El motivo de la baja

---

calidad de los estudios incluidos es la incompleta descripción de los pacientes incluidos en cuanto a extensión e histología del tumor, a la inclusión de pacientes en estadios tanto localizados como metastásicos y la administración de dosis de RIO y de REF heterogéneas, lo que dificulta en gran medida la valoración de los resultados.

### 5.2.2 Discusión sobre los resultados de seguridad

Algunos de los estudios incluidos se centran en resultados de supervivencia y no evalúan los efectos adversos. Entre los que sí evalúan las complicaciones asociadas a la RIO todos excepto el del Kasperk et al [40] coinciden en que la RIO no aumenta los riesgos asociados a la cirugía. En la serie de casos de Reni et al [37] que es la de mayor tamaño muestral con 127 pacientes tratados con RIO y un grupo control que no recibe RIO con 76 pacientes, encontraron una mortalidad operatoria del 3% para el grupo que recibe RIO y del 4% para el grupo que no es tratado con RIO. En esa misma serie tampoco encontraron diferencias en la aparición de efectos adversos que sucedieron en igual frecuencia en los dos grupos de tratamiento. Destaca el estudio de Furuse [20] en el que los pacientes experimentan una ocurrencia de efectos adversos alta (anorexia 82%, náuseas 78,5% y anemia 71,4%) si bien los efectos adversos encontrados no son graves a excepción de una muerte relacionada con la radiación que ocurre un año más tarde de la finalización del tratamiento y supone una frecuencia del 3,5% (1 de 28). No existe grupo control para evaluar si la ocurrencia de los efectos adversos observados en esta serie se pueden atribuir a la RIO.

No debe descartarse la posibilidad de que existe información relevante sobre seguridad de la RIO en otros estudios diferentes a los incluidos en este informe (otros diseños u otras intervenciones con RIO e incluso efectos de su uso en otros tumores).

### 5.2.3 Discusión sobre los resultados de calidad de vida

Aunque en alguno de los estudios se hace mención a que la RIO mejora la calidad de vida de los pacientes con cáncer de páncreas en ninguno de ellos se mide la calidad de vida con un instrumento válido.

Sería interesante que sucesivos estudios explorasen la calidad de vida de los pacientes con cáncer de páncreas que reciben tratamiento con RIO. Aunque los resultados en cuanto a supervivencia no fuesen estadísticamente superiores con la aplicación de la RIO si la calidad de vida de estos pacientes fuese superior a la de aquellos que reciben terapia tradicional esto supondría un resultado importante en cuanto a la efectividad de la técnica.

## 6 CONCLUSIONES

- No existe en el momento actual clara evidencia acerca de una mayor efectividad de la RIO como tratamiento del cáncer de páncreas frente a otros tratamientos en estadios localmente avanzados y metastásicos.
- La utilización de RIO parece aumentar ligeramente la supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas resecable en estadios localizados aunque esto no ha sido confirmado en todos los estudios.
- La RIO parece ser una técnica segura, no aumentando la frecuencia de complicaciones asociadas a la cirugía, cuando se compara con cirugía como único tratamiento.
- No hay evidencia de que la RIO mejore la calidad de vida de los pacientes con cáncer de páncreas.
- La baja calidad metodológica de los estudios disponibles hacen que estas conclusiones deban ser tomadas con cautela.



## 7 RECOMENDACIONES

Sería conveniente realizar nuevos ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados, en los que:

- La comparación sea entre una terapia combinada en la que se incluya RIO con la misma terapia sin aplicación de RIO, procurando que exista la mínima variabilidad posible tanto en las dosis de RIO como en las dosis del resto de los tratamientos (REF, quimioterapia, etc.)
- La publicación de los resultados se haga por separado para pacientes en estadios localizados, localmente avanzados y metastásicos.
- La efectividad se mida tanto en resultados de supervivencia (mediana de supervivencia y tasas acumuladas de supervivencia al 1, 3 y 5 años) como en resultados en calidad de vida medida con un instrumento válido.

Sería recomendable hacer un análisis en profundidad que relacione la supervivencia de los pacientes tratados con RIO con su calidad de vida, así como que se publiquen más estudios en población caucásica y europea para poder extrapolar adecuadamente los resultados obtenidos a nuestra población de referencia.

Este informe debe ser actualizado dentro de 2 años.



## 8 BIBLIOGRAFÍA

- [1]Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
- [2]Cáncer de páncreas. En: Braunwald E, Kasper EL, Fauci S, ed. *Harrison Principios de Medicina Interna vol I.* 16<sup>a</sup> ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2005. p 268-72.
- [3]Lopez-Abente GPM, Pollán Santamaría M, Aragonés Sanz N, Perez Gómez B, Hernández Barrera V, Lópe Carvajal et al. *La situación del cáncer en España:* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
- [4]Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* 1999;189(1):1-7.
- [5]Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000;50(1):7-33.
- [6]National Cancer Institute. Pancreatic Cancer (PDQ): treatment. [Internet] Bethesda: National Cancer Institute. [Consultado 16/04/2007]; Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/pancreatic>
- [7]Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg.* 1997;226(3):248-57.
- [8]Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg.* 1996;223(3):273-9.
- [9]Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg.* 1990 ;211(4):447-58.
- [10]Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 1993;165(1):68-72.
- [11]Eloubeidi MA, Desmond RA, Wilcox CM, Wilson RJ, Manchikalapati P, Fouad MM, et al. Prognostic factors for survival in pancreatic cancer: a population-based study. *Am J Surg.* 2006;192(3):322-9.

[12]Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg.* 2003;237(1):74-85.

[13]Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2004;91(5):586-94.

[14]Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer C, Goldstein D. Quimioterapia y radioterapia para el cáncer de páncreas avanzado inoperable. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.; 2007.

[15]Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer.* 1987;59(12):2006-10.

[16]Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230(6):776-82.

[17]Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004 ;350(12):1200-10.

[18]Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut.* 2005;54 Suppl 5:v1-16.

[19]Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer C, Goldstein D. Quimioterapia y radioterapia para el cáncer de páncreas avanzado inoperable (Revisión Cochrane traducida). En *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update software Ltd. disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 1. Chichester, UK: Jon Wiley & Sons, Ltd.).

[20]Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Nagase M, Konishi M, et al. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer.* 2003;97(5):1346-52.

[21]Radioterapia Intraoperatoria. Informe de evaluación nº22.: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999.

[22]Sindelar WF, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(4):925-42.

- [23]Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg.* 1997;21(2):195-200.
- [24]Westerdahl J, Andren-Sandberg A, Ihse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer--local or hepatic? *Hepatogastroenterology.* 1993;40(4):384-7.
- [25]Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, Baba H, Karasawa K, Kamisawa T, et al. Intraoperative Radiation Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma: The Komagome Hospital Experience. *Pancreas.* 2004;28(3):296-300.
- [26]Hiraoka T, Uchino R, Kanemitsu K, Toyonaga M, Saitoh N, Nakamura I, et al. Combination of intraoperative radiation with resection of cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol.* 1990;7(1-3):201-7.
- [27]Abe M, Takahashi M, Yabumoto E, Onoyama Y, Torizuka K, Tobe T, et al. Techniques, Indications and Results of Intraoperative Radiotherapy of Advanced Cancers. *Radiology.* 1975;116(3):693-702.
- [28]Fossati V, Cattaneo GM, Zerbi A, Galli L, Bordogna G, Reni M, 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(1):23-31.
- [29]Kawamura M, Kataoka M, Fujii T, Itoh H, Ishine M, Hamamoto K, et al. Electron beam intraoperative radiation therapy (EBIORT) for localized pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(4):751-7.
- [30]Tepper JE, Noyes D, Krall JM, Sause WT, Wolkov HB, Dobelbower RR, et al. 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.
- [31]Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, Tsuji T, Hamada C, Baba H. Identification of prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for pancreatic cancer - Under-analysis of cumulative survival curve. *World J Surg.* 2006;30(2):213-8.
- [32]Hiraoka T, Kanemitsu K. Value of extended resection and intraoperative radiotherapy for resectable pancreatic cancer. *World J Surg.* 1999 ;23(9):930-6.
- [33]O'Connor JK, Sause WT, Hazard LJ, Belnap LP, Noyes RD. Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 15;63(4):1060-6.

[34]Ihse I, Andersson R, Ask A, Ewers SB, Lindell G, Tranberg KG. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas. *Pancreatology*. 2005;5(4-5):438-42.

[35]Ma HB, Di ZL, Wang XJ, Kang HF, Deng HC, Bai MH. Effect of intraoperative radiotherapy combined with external beam radiotherapy following internal drainage for advanced pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004;10(11):1669-771.

[36]Sunamura M, Karasawa K, Okamoto A, Ogata Y, Nemoto K, Hosotani R, et al. Phase III trial of radiosensitizer PR-350 combined with intraoperative radiotherapy for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004;28(3):330-4.

[37]Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM, et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):651-8.

[38]Takahashi S, Aiura K, Saitoh J, Hayatsu S, Kitajima M, Ogata Y. Treatment strategy for pancreatic head cancer: Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, intraoperative radiotherapy and portal catheterization. *Digestion*. 1999;60:130-4.

[39]Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, Rosato F, Barbot D, Biermann W, et al. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. *J Clin Oncol*. 1995;13(11):2764-8.

[40]Kasperk R, Klever P, Andreopoulos D, Schumpelick V. Intraoperative Radiotherapy for Pancreatic-Carcinoma. *Br J Surg*. 1995; 82(9):1259-61.

[41]Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20(3S):21-35.

## ANEXOS

## Anexo A. Tablas de evidencia

Autor. Año. (referencia)	Tipo de estudio (ambito)	Objetivo	Periodo	N (seguimiento en meses)	Diagnóstico	Tratamiento	Resultados	Conclusiones de los autores	Escala calidad*/ Nivel de evidencia **
Takamori 2006 [31] Hiraoka 1999 [32]	Serie de casos (Kumamoto Japón)	Estudiar factores pronósticos de mortalidad	1984 a 1999	37 (56 a 234 meses, mediana 82,7 meses)	Adenocarcinoma de páncreas. Estadios localizados y metastásicos	CIR + RIO 12 casos además QMT	<u>Tasa de supervivencia 5 años:</u> 14% <u>Tasa de supervivencia 5 años para pacientes sin restos de tumor</u> 20,8% <u>Mediana de supervivencia:</u> 20 meses	Dolor abdominal y/o de espalda es el único factor pronóstico que encuentran asociado con mortalidad temprana La cirugía combinada con la RIO parece mejorar el control local del tumor pero no se traduce en una mejoría en la supervivencia principalmente debido a la aparición de metástasis hepáticas.	5,5 / II-3
O'Connor 2005 [33]	Serie de casos (USA)	Estimar la supervivencia para los grupos de tto	1986 a 2001	68	Adenocarcinoma de páncreas. Estadios localizados	2 grupos CIR CUR+RIO CIR PALIAT +RIO	<u>Tasa de supervivencia a 5 años:</u> CIR CUR+RIO:19% <u>Tasa de supervivencia a 3 años:</u> CIR PALIAT +RIO: 0% <u>Mediana de supervivencia:</u> CIR CUR+RIO: 16,3 meses CIR PALIAT +RIO: 11 meses - CON QM+REF:12 meses - SOLO RIO: 4 meses	La RIO puede resultar un tratamiento útil en combinación con cirugía para el tratamiento del cáncer de páncreas resecable. La RIO es bien tolerada y no aumenta la mortalidad ni la morbilidad asociada a la resección quirúrgica. En el grupo de cirugía paliativa tienen mejor supervivencia los pacientes que además reciben REF y QM.	5,5/ II-3
Ihse. 2005 [34]	Serie de casos (Suecia)	Estimar la supervivencia para los grupos de tratamiento	1993 a 2001	55 (24 meses)	Adenocarcinoma de páncreas. Tumores resecables y no resecables.	2 grupos: CIR CUR+RIO: N=18 CIR PALIAT+RIO: N=37	<u>Mediana de supervivencia:</u> CIR CUR+RIO: 9 meses CIR PALIAT+RIO: 7 meses	Existen diferencias significativas en la mediana de supervivencia entre el grupo de RIO paliativo e RIO adyuvante. Los autores concluyen que no mejoran la supervivencia en comparación con técnicas previas.	4/ II-3

Autor. Año. (referencia)	Tipo de estudio (ambito)	Objetivo	Periodo	N (seguimiento en meses)	Diagnóstico	Tratamiento	Resultados	Conclusiones de los autores	Escala calidad*/ Nivel de evidencia **
Ma. 2004 [35]	Cohortes retrospectiva (China)	Estimar la supervivencia para los grupos de tto	1996 a 2001	81 (24 meses)	Cáncer de páncreas localmente avanzado. No resecable.	4 grupos CIR+RIO CIR+RIO+RT+5FU RT+5-FU CIR	<u>Mediana de supervivencia:</u> CIR+RIO: 10,7 meses CIR+RIO+RT+5-FU: 12,2 meses RT+5-FU: 5,1 meses CIR: 7 meses	La terapia combinada como tto de cáncer de páncreas localmente avanzado parece aliviar el dolor, la ictericia, mejorar la calidad de vida, reducir la masa tumoral y prolongar la supervivencia.	5 / II-3
Okamoto. 2004 [25]	Series de casos (Japón)	Estimar la supervivencia de los grupos de tratamiento	1982 a 2002	144 (60 meses)	Adenocarcinoma Estadios localizados Tumores resecables y no resecables.	3 grupos: CIR+RIO+RT RIO+RT RIO+RT+QM	<u>Tasa superv 1 año; 3 años; 5 años:</u> CIR+RIO+RT: 56,9%; 22,6%; 6,7% RIO+RT: 38,2%; 10,1%; 0% RIO+RT+QM: 45,4% <u>Mediana de supervivencia:</u> CIR+RIO+RT: 14,6 meses RIO+RT: 10,8 meses	Los autores concluyen que la RIO mejora la supervivencia en aquellos pacientes en los que no hay restos de tumor residual tras la resección. También la recomiendan en combinación con RT para el tratamiento paliativo del tumor no resecable.	7,5 / II-3
Sunamura 2004 [36]	Ensayo clínico (Japón)	Evaluar la eficacia y seguridad de un fármaco radiosensibilizador	1999 a 2002	47 (40 meses)	Cáncer de páncreas No resecables Sin metástasis	2 grupos: RIO+RT+Fármaco RIO+RT+Placebo	<u>Tasa de superv. 1 año:</u> Grupo fármaco: 36,4% Grupo control: 32% <u>Mediana de supervivencia:</u> Grupo fármaco: 318,5 días Grupo control: 303,0 días	Los autores destacan que aunque no existen diferencias en cuanto a la tasa de supervivencia al año, en el grupo del fármaco el 18,2% de los pacientes sobreviven más de 2 años tras el cierre del estudio. Serian necesarios nuevos ensayos clínicos para esclarecer el papel del fármaco.	8/ II-3
Furuse 2003 [20]	Series de casos (Japón)	Estimar la supervivencia	1995 a 2001	30 (12,5 a 27,7 meses)	Cáncer de páncreas Localmente avanzado Estadios localizados y metastásicos.	RIO+RT+5-FU	<u>Tasa superv 1 año; 2 años:</u> Global: 36,7%; 8,1% Con metástasis: 12,9%; 0% Sin metástasis: 57,9%; 0% <u>Mediana de supervivencia:</u> Global: 7,8 meses Con metástasis: 5,8 meses Sin metástasis: 12,9 meses	Los autores concluyen que en función de los resultados de este estudio la terapia con RIO, RT y 5-FU no prolonga la supervivencia en comparación con la terapia convencional con RT y 5-FU en pacientes con carcinoma de páncreas localmente avanzado.	7,5 / II-3

Anexos

Autor. Año. (referencia)	Tipo de estudio (ambito)	Objetivo	Periodo	N (seguimiento en meses)	Diagnóstico	Tratamiento	Resultados	Conclusiones de los autores	Escala calidad*/ Nivel de evidencia **
Reni 2001 [37]	Cohortes retrospectiva (Italia)	Estimar la supervivencia y la recurrencia local por grupos	1985 a 1998	203 (12,5 a 109 meses, mediana 21)	Adenocarcinoma de páncreas resecable. Estadios localizados y localmente avanzados	CIR CIR+RIO	<u>Mediana de supervivencia/ tasa superv. 5 años:</u> Subgrupo localizado CIR: 13 meses / 6% CIR+RIO: 18,5 meses / 22% Subgrupo localmente avanzado: CIR: 12 meses/ 5% CIR+RIO: 14,5 meses/ 3%	Los autores concluyen que la RIO no aumenta la mortalidad ni la morbilidad asociada a la cirugía y produce una mejora significativa de la supervivencia y del control local en pacientes con cáncer de páncreas localizado	7,5 / II-3
Takahashi 1999 [38]	Cohortes retrospectiva (Japón)	Estimar la supervivencia por grupos	1985 a 1997	86 (No específica)	Cáncer de cabeza de páncreas. Estadios localizados y metastásicos	CIR CIR+RIO CIR+QMT CIR+QMT+RIO	<u>Mediana de supervivencia:</u> CIR: 9 meses CIR+RIO: 10 meses CIR+QMT: 14 meses CIR+QMT+RIO: 11 meses <u>Tasa superviv. 1 año;3 años;5 años:</u> CIR: 39,3%; 11%; 5,5% CIR+RIO: 48,8%; 0%; 0% CIR+QMT: 70,7%; 37,7%; 18,9% CIR+QMT+RIO:39,5%; 25,6%; 25,6%	No se observan diferencias en las tasas de recurrencia local entre los grupos. Si hay diferencias en las tasas de ocurrencia de metastasis hepaticas, significativamente más altas en el grupo CIR+QMT que en CIR+QMT+RIO. Existen diferencias estadísticamente significativas en supervivencia entre el grupo de CIR respecto a CIR+QMT y CIR+QMT+RIO. La efectividad de la RIO no es tan alta como se esperaba	3,5 / II-3
Mohiuddin (1995) [39]	Serie de casos (USA)	Estimar la supervivencia	No específica	49 (12 a 62, mediana 28 meses)	Adenocarcinoma de páncreas localizado. No resecable.	CIR+RIO+QM+RT	Mediana de supervivencia: 16 meses Tasa supervivencia 2 años 22% Tasa de supervivencia 4 años 7%	Las tasas de supervivencia alcanzadas con esta estrategia terapéutica parecen modestas pero con resultados significativamente mejores que los obtenidos con la terapia tradicional	6 / II-3
Kasperk	Cohortes	Estimar la	No	74	Adenocarcinoma	4 grupos	Mediana de supervivencia:	No existen claros beneficios en términos de	5,5 / II-3

avalia-t

Autor. Año. (referencia)	Tipo de estudio (ambito)	Objetivo	Periodo	N (seguimiento en meses)	Diagnóstico	Tratamiento	Resultados	Conclusiones de los autores	Escala calidad*/ Nivel de evidencia **
(1995) [40]	retrospectiva (Alemania)	supervivencia por grupos	especifica	(3 a 29 meses)	páncreas No se especifica estadio.	CIR comp + RIO CIR incomp + RIO CIR comp CIR incomp	CIR comp + RIO: 326 días CIR incomp + RIO: 89 días CIR comp: 366 CIR incomp: 189	supervivencia en el grupo de pacientes que recibe RIO.	

\* Escala propia de valoración de calidad de los estudios que evalúan RIO en cáncer de páncreas. \*\* Nivel de calidad de evidencia científica de U.S Preventive Services Task Force(Anexo B)

---

Anexo B. Niveles de calidad de la evidencia científica (U.S. Preventive Services Task Force) [41]

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. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda en Medline empleada para la realización de esta revisión sistemática fue:

#1 Intraoperat\* radio\* Pancrea\* [ti\*]  
#2 Intraoperat\* radia\* ther\* Pancrea\* [ti]  
#3 Intraoperat\* [ti] AND "Pancreatic neoplasms" [MeSH]  
#1 OR #2 OR #3  
LIMIT TO: adult  
EXCLUSIÓN De Cartas, Editoriales Y Notas

### Estrategia de búsqueda en Embase:

#1 'pancreas tumor'/exp  
#2 'intraoperative radiotherapy'/exp  
#3 pancrea\*:ti AND radia\*:ti AND intraoperat\*:ti  
(#1 AND #2) OR #3  
LIMIT TO: adult]/lim OR [aged]/lim  
EXCLUSIÓN De Cartas, Editoriales Y Notas

### Estrategia de búsqueda en ISI web of Science

#1 Intraoperat\* radio\* Pancrea\* [ti\*] :  
EXCLUSIÓN De Cartas, Editoriales Y Notas



## Anexo D. Artículos excluidos

CITA	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
1. Okamoto A, Tsuruta K, Karasawa K, Miyanari N, Matsumoto G, Kamisawa T, et al. Resection versus palliation: Treatment of stage III and IVA carcinomas of the pancreas employing intraoperative radiation. <i>World J Surg</i> 2003;27(5):599-605.	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
2. Schuricht AL, Spitz F, Barbot D, Rosato F. Intraoperative radiotherapy in the combined-modality management of pancreatic cancer. <i>Am Surg</i> 1998;64(11):1043-1049.	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
3. Kokubo M, Nishimura Y, Shibamoto Y, Sasai K, Kanamori S, Hosotani R, et al. Analysis of the clinical benefit of intraoperative radiotherapy in patients undergoing macroscopically curative resection for pancreatic cancer. <i>Int J Radi Oncol Biol Phys</i> 2000;48(4):1081-1087.	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
4. Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, Kokubo M, Kanamori S, Sasai K, et al. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: Analysis of survival rates and complications. <i>Int J Radi Oncol Biol Phys</i> 1997;39(1):39-49.	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
5. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Takeda S, Kurokawa T, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma with hepatic or peritoneal metastases. <i>Hepato-Gastroenterology</i> 1997; 44(17):1469-1471	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
6. Uchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, et al. Palliative operation for cancer of the head of the pancreas: Significance of pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy for survival and quality of life. <i>World J Surg</i> 1998;22(4):413-417	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
7. Kanamori S, Nishimura Y, Kokubo M, Sasai K, Hiraoka M, Shibamoto Y, et al. Tumor response and patterns of failure following intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer - Evaluation by computed tomography. <i>Acta Oncol</i> 1999;38(2):215-220.	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
8. Shibamoto Y, Manabe T, Ohshio G, Sasai K, Nishimura Y, Imamura M, et al. High-dose intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. <i>Int J Radi Oncol Biol Phys</i> . 1996;34(1):57-63.	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
9. Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, Tsuji T. Pancreatic liver metastases after curative resection combined with intraoperative radiation for pancreatic cancer. <i>Hepato-Gastroenterology</i> 2004;51(59):1500-1503.	Tamaño muestral menor de 30
10. DiCarlo V, Zerbi A, Balzano G, Villa E. Intraoperative and postoperative radiotherapy in pancreatic cancer. <i>Intl J</i>	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es

Pancreatol 1997;21(1):53-58.	de 1990 en adelante
11. Alfieri S, Morganti AG, Di Giorgio A, Valentini V, Bossola M, Trodella L, et al. Improved survival and local control after intraoperative radiation therapy and postoperative radiotherapy - A multivariate analysis of 46 patients undergoing surgery for pancreatic head cancer. Arch Surg 2001;136(3):343-347.	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante Tamaño muestral menor de 30
12. Fossati V, Cattaneo GM, Zerbi A, Galli L, Bordogna G, Reni M, 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(1):23-31.	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
13. Coquard R, Ayzac L, Gilly FN, Romestaing P, Ardiet JM, Sondaz C, et al. Intraoperative radiotherapy in resected pancreatic cancer: feasibility and results. Radiother Oncol 1997;44(3):271-275.	Tamaño muestral menor de 30
14. Schwarz RE, Smith DD, Keny H, Ikle DN, Shibata SI, Chu DZJ, et al. Impact of intraoperative radiation on postoperative and disease-specific outcome after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma: A propensity score analysis. Am J Clin Oncol. 2003;26(1):16-21.	Tamaño muestral menor de 30
15. Hosotani R, Kogire M, Arai S, Nishimura Y, Hiraoka M, Imamura M. Results of pancreatotomy with radiation therapy for pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1997;44(18):1528-35.	Menos del 50% de los años de reclutamiento de pacientes es de 1990 en adelante
16. Mitsunaga S, Kinoshita T, Kawashima M, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, et al. Extrahepatic portal vein occlusion without recurrence after pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy. Int J Radi Oncol Biol Phys. 2006;64(3):730-735.	No evalúan resultados en términos de supervivencia
17. Shimizu Y, Yasui K, Fuwa N, Arai Y, Yamao K. Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: Gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20(8):1235-1240.	No evalúan resultados en términos de supervivencia
18. Fellin G, Pani G, Tomio L, Tirone G, Eccher C. Intraoperative radiotherapy in integrated treatment of pancreatic carcinoma. Tumori 1999;85(1):S33-S35.	Revisión narrativa
19. Kinsella TJ, Sindelar WF. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma - Experimental and clinical studies. Cancer 1996;78(3):598-604.	Revisión narrativa
20. Cienfuegos JA, Manuel FAC. Analysis of intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. Eur J Surg Oncol 2000; 26:S13-S15.	Revisión narrativa
21. Mornex F, Gerard JP, Chauffert B, Brun M. Radiochimiotherapie des CBNPC stade III non operables.	Revisión narrativa

Annales De Chirurgie 2000;125(2):111-117.	
22. Higashi T, Sakahara H, Torizuka T, Nakamoto Y, Kanamori S, Hiraoka M, et al. Evaluation of intraoperative radiation therapy for unresectable pancreatic cancer with FDG PET. J Nucl Med 1999;40(9):1424-33.	Tamaño muestral menor de 30
23. Kokubo M, Nishimura Y, Shibamoto Y, Sasai K, Hosotani R, Imamura M, et al. Concurrent chemoradiotherapy combined with intraoperative radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A feasibility study. Oncol Rep. 2000;7(4):773-776.	Tamaño muestral menor de 30
24. Shibamoto Y, Ohshio G, Hosotani R, Nishimura Y, Manabe T, Imamura M, et al. A phase I/II study of a hypoxic cell radiosensitizer KU-2285 in combination with intraoperative radiotherapy. Br J Cancer 1997;76(11):1474-9.	Tamaño muestral menor de 30
25. Furuse J, Ogino T, Ryu M, Kinoshita T, Konishi M, Kawano N, et al. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy in patients with locally advanced pancreatic carcinoma; results from a feasibility phase II study. Hepatogastroenterology 2000;47(34):1142-6.	Tamaño muestral menor de 30
26. Ishikawa H, Suzuki Y, Nakayama Y, Nakamoto S, Kusaba T, Kakinuma S, et al. Intraoperative radiotherapy and bypass surgery for unresectable pancreatic cancer. Hepato-Gastroenterology 2000;47(34):1151-1155.	Tamaño muestral menor de 30
27. Shibamoto, Y., Nishimura, Y. Abe, M. Intraoperative radiotherapy and hyperthermia for unresectable pancreatic cancer. Hepato-Gastroenterology. 1996; 43 (8): 326-332	Revisión narrativa

Consellería  
de Sanidad

Dirección general de  
Aseguramiento y  
Planificación Sanitaria

Análisis/estudios

05

Radioterapia intraoperatoria en el cáncer de pncreas



XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

