

# Estudio sobre eficacia, efectividad y eficiencia de IMRT

Uso y utilidad en cáncer de mama,  
tumores del sistema nervioso central  
y sarcomas óseos y de partes blandas

A study on efficacy, effectivity and  
efficiency of Intensity Modulated  
Radiotherapy (IMRT). Utility for  
treatment of breast and central  
nervous system neoplasms and  
sarcomas of bones and soft tissue.  
*Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2007/11

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



*“Impreso en cartulina  y papel fabricado con pasta libre de madera”*





# Estudio sobre eficacia, efectividad y eficiencia de IMRT

Uso y utilidad en cáncer de mama, tumores del sistema nervioso central y sarcomas óseos y de partes blandas

A study on efficacy, effectivity and efficiency of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). Utility for treatment of breast and central nervous system neoplasms and sarcomas of bones and soft tissue.

*Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2007/11

Caballero Villarraso, Javier

Estudio sobre eficacia, efectividad y eficiencia de IMRT . Javier Caballero Villarraso, Sergio Márquez Peláez, Belén Corbacho Martín, Amalia Palacios Eito. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

62 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias del Sistema Nervioso Central / fisioterapia 2. Sarcoma de tejidos blandos / fisioterapia 3 Sarcoma osteogénico / fisioterapia I. Márquez Peláez, Sergio. II Corbacho Martín, Belén III Palacios Eito, Amalia. IV Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. VI España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autores: Javier Caballero Villarraso, Sergio Márquez Peláez, Belén Corbacho Martín, Amalia Palacios Eito.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla, 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía

ISBN: 978-84-96990-43-2

NIPO: 477-10-048-9

Depósito Legal: SE-0000-2010

Imprime: GRAFITRES, S.L. - Utrera (Sevilla)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Estudio sobre eficacia, efectividad y eficiencia de IMRT

Uso y utilidad en cáncer de  
mama, tumores del sistema  
nervioso central y sarcomas  
óseos y de partes blandas

A study on efficacy, effectivity  
and efficiency of Intensity  
Modulated Radiotherapy  
(IMRT). Utility for treatment  
of breast and central nervous  
system neoplasms and sarcomas  
of bones and soft tissue.

*Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2007/11

## Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Índice

<b>Índice de Tablas y Figuras</b>	<b>9</b>
<b>Abreviaturas y términos específicos</b>	<b>11</b>
<b>Resumen ejecutivo</b>	<b>13</b>
<b>Executive Summary</b>	<b>15</b>
<b>Introducción</b>	<b>17</b>
Fundamento de la IMRT	<b>18</b>
Descripción de la tecnología y de su procedimiento de uso	<b>19</b>
Neoplasias para posible utilización de IMRT	<b>22</b>
Contexto y justificación del informe	<b>23</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>27</b>
<b>Resultados</b>	<b>31</b>
<b>Discusión</b>	<b>39</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>43</b>
<b>Referencias</b>	<b>45</b>
<b>Anexos</b>	<b>51</b>
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	<b>51</b>
Anexo 2. Escala CASPE de valoración de la calidad:	<b>58</b>
Anexo 3: Tabla resumen	<b>60</b>
Anexo 4. : Estudios de casos-controles	<b>61</b>
Anexo 5. : Series de casos	<b>62</b>



# Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Criterios de selección de artículos.	<b>28</b>
Tabla 2. Número de artículos inicialmente recuperados.	<b>31</b>
Tabla 3. Número de artículos en cada fase de selección.	<b>31</b>
Tabla 4. Motivos de exclusión de artículos.	<b>33</b>
Tabla 5: Ensayos clínicos aleatorizados.	<b>37</b>
Figura 1. Esquema de revisión.	<b>32</b>



# Abreviaturas y términos específicos

BQT	Braquiterapia
CM	Cáncer de mama
DMLC	Colimador Multiláminas Dinámico
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EORTC	Organización europea para investigación y tratamiento del cáncer
GBMF	Glioblastoma multiforme
Gy	Gray. Unidad de dosis de radiación absorbida equivalente a 1 Julio/Kg
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
mDIBH	Inspiración moderada mantenida
NCI	National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer de EEUU)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORL	Otorrinolaringología/Otorrinolaringológico
PET	Tomografía por emisión de positrones
QCP	Programa de control de calidad
QT	Quimioterapia
RMN	Resonancia magnética nuclear
RT	Radioterapia
RT-2D	Radioterapia bidimensional
SNC	Sistema nervioso central
SO	Sarcoma óseo
SPB	Sarcoma de partes blandas
SRS	Radiocirugía estereotáctica
TAC	Tomografía axial computerizada
TNM	Sistema de estadificación de los tumores referido a: T Tumor primario N Ganglios linfáticos regionales M Metástasis a distancia
3D-CRT	Radioterapia conformada en tres dimensiones
<i>beamlet</i>	haz (de radiación) pequeño.
<i>fantoma</i>	maniquí, modelo o forma geométrica que reproduce parte o la totalidad de una estructura humana con fines de simulación.



# Resumen ejecutivo

**Título:** Estudio sobre eficacia, efectividad y eficiencia de IMRT. Uso y utilidad en cáncer de mama, tumores del sistema nervioso central y sarcomas óseos y de partes blandas

**Autores:** Javier Caballero Villarraso, Sergio Márquez Peláez, Corbacho Martín Belén, Amalia Palacios Eito.

**Antecedentes y Justificación:** Las enfermedades neoplásicas representan actualmente un problema de salud trascendental en los países desarrollados y la tendencia es que esta importancia prosiga aumentando, como consecuencia del incremento en la supervivencia de los enfermos oncológicos y de la mayor longevidad global de la población. La enfermedad oncológica se caracteriza por la existencia de células con actividad replicativa incontrolada. El empleo de radioterapia (RT) en el tratamiento del cáncer, se basa en que dicha actividad replicativa suele asociarse a una mayor labilidad a la radiación. Sin embargo, la irradiación de tejidos (sanos) adyacentes al tumor puede conllevar la aparición de importantes efectos nocivos, a veces permanentes. La IMRT pretende disminuir este contratiempo además de maximizar la dosis incidente sobre el tumor, al administrar haces de radiación intencionadamente no uniformes.

**Objetivos:** El objetivo global será plantear la pertinencia y viabilidad de implantación de la IMRT, para su empleo como herramienta terapéutica. A tal efecto se explorarán actuales usos de la IMRT, atendiendo a su empleo en el cáncer de mama, tumores del SNC y sarcomas musculoesqueléticos. Se valorarán la efectividad y seguridad de dicha técnica y se plantearán las posibles consecuencias de su introducción generalizada en centros clínicos asistenciales, orientando estos datos a una ulterior evaluación económica.

**Metodología:** Revisión sistemática de la literatura en las bases de datos referenciales MEDLINE, EMBASE y CINAHL, así como búsqueda de informes de evaluación y guías de la práctica clínica, recuperando manuscritos que observaron el uso de IMRT en el manejo terapéutico del cáncer de mama, tumores del SNC y sarcomas musculoesqueléticos. La revisión se orientó a la selección de ensayos clínicos. Los estudios encontrados se evaluaron siguiendo las recomendaciones para estudios de tecnologías terapéuticas de la iniciativa CASPe. Para la extracción de datos se utilizó una tabla ad hoc aplicable a cada grupo de tumores seleccionados.

**Resultados:** Se observó una gran heterogeneidad en los artículos, en relación a la multiplicidad de actuales usos de la IMRT. De 501 artículos obtenidos en la búsqueda, sólo se recuperaron tres ensayos clínicos; dos de ellos se centraban en cáncer de mama y uno en tumores del SNC (glioblastoma multiforme). Los tres disponían de tamaños muestrales relevantes. Tras evaluarse con la guía CASPe, obtuvieron una puntuación entre 12 y 16 (sobre 18); en ninguno de ellos se analizaba la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) según los criterios de una escala estándar y sólo en uno de ellos estudiaba supervivencia. Tanto en este aspecto de dicho estudio en tumores del SNC, como en el conjunto de variables estudiadas en los tres ensayos clínicos, la IMRT muestra mejores resultados que la RT-2D, que es el tratamiento con que ésta es comparada. Así, los parámetros relativos a toxicidad aguda y la crónica, el control locorregional del tumor, o el dolor y otros parámetros relacionados con calidad de vida, ofrecen mejores resultados en los pacientes tratados con IMRT. Se hallaron otros estudios clínicos (estudios de casos-controles y series de casos) y estudios de planificación, en los que generalmente se exponían ventajas de la IMRT frente a otras formas de RT.

**Conclusiones:** La IMRT muestra en la actualidad un amplio espectro de utilidades en el tratamiento de multitud de neoplasias, incluida la terapéutica en el cáncer de mama, tumores del SNC y sarcomas musculoesqueléticos. Los ensayos clínicos al respecto son escasos pero de buena calidad. El resto de artículos fundamentados en la experiencia clínica asistencial como en diseños teóricos, muestran superioridad de la IMRT frente a otros tratamientos radioterápicos.

# Executive summary

**Title:** A study on efficacy, effectivity and efficiency of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). Utility for treatment of breast and central nervous system neoplasms and bone sarcomas and soft tissue sarcomas.

**Authors:** Javier Caballero Villarraso, Sergio Márquez Peláez, Corbacho Martín Belén, Amalia Palacios Eito.

**Background and rationale:** The neoplastic diseases are currently an important health problem in the developed countries; and this importance tends to keep on increasing as a consequence of the increase in the survival of cancer ill people and the population's overall longer longevity. The cancer disease is characterised by the existence of uncontrolled cell replication. The use of radiotherapy (RT) in treating cancer is based on the fact that such replication is usually related to greater lability to radiation. However, irradiation of (healthy) tissues adjacent to the tumour can lead to the appearance of important, harmful, and even permanent sometimes, effects. IMRT intends to decrease this mishap in addition to maximise the dose incident on the tumour by delivering willingly-not-uniform radiation beams.

**Objectives:** The overall objective was to pose the pertinence and feasibility of including IMRT to be used as therapeutic tool. For that purpose, the current uses of IMRT were studied further, addressing its use in breast cancer, SNC tumours and musculoskeletal sarcoma. The technique's effectiveness and safety were assessed; and there were posed the possible consequences of being generally introduced into health clinical centres; these data were lead to a subsequent economic evaluation.

**Methodology:** Systematic review of literature on reference data bases: MEDLINE, EMBASE and CINAHL, as well as searching for assessment reports and clinical practice guidelines, retrieving manuscripts that reported the use of IMRT in the therapeutic management of breast cancer, SNC tumours and musculoskeletal sarcoma. The review was addressed to select clinical trials. The found studies were assessed by following the recommendations for therapeutic technologies of CASPe initiative. To collect data it was employed a table ad hoc to be applied to every selected tumour group.

**Results:** It was observed great heterogeneity across the papers concerning the multiplicity of current uses of IMRT. Only three clinical trials out of 501 papers were retrieved from the search; two of them were focused on

breast cancer, and one on SNC tumours (glioblastoma multiforme). The three of them had relevant sample sizes. They scored among 12 and 16 (out of 18) after being assessed with CASPe guideline; none of them analysed health-related quality of life (HRQL) by following the criteria of a standard scale; and only one of them studied survival. IMRT shows better outcomes than RT-2D, treatment with which the former is compared, as in this aspect of the said study on SNC tumours as in the whole set of studied variables in the three clinical trials. Thus the parameters related to acute and chronic toxicity, place-regional control of tumour, or pain and other parameters related to quality of life report better results in patients who were treated with IMRT. Other clinical studies were located (case control studies and case series) and planning studies which, generally speaking, reported the advantages of IMRT against other forms of RT.

**Conclusions:** nowadays IMRT shows a wide range of utilities in treating many neoplasms, including the therapeutic one in breast cancer, SNC tumours and musculoskeletal sarcoma. The clinical trials in respect are scarce but have a good quality. The rest of papers based on health clinical experience, like theoretical designs, report superiority of IMRT over other radiotherapy treatments.

# Introducción

Las enfermedades neoplásicas son hoy día un problema de salud de una relevancia crucial en los países desarrollados y la tendencia es que esta trascendencia continúe creciendo en un futuro próximo. Tal hecho obedecería al aumento de la supervivencia de los enfermos oncológicos y a la mayor longevidad global de la población<sup>1</sup>.

En España, el cáncer es la primera causa de muerte en el varón y la segunda en la mujer (tras las enfermedades cardiovasculares)<sup>2</sup>. En general, la enfermedad oncológica se caracteriza por la presencia de células con actividad replicativa incontrolada y/o la facultad de que dichas células produzcan resiembras o metástasis en otros órganos; dichos fenómenos dirigirían las manifestaciones clínicas de esta patología, hablándose respectivamente de tumor primario o enfermedad local y de tumor secundario o enfermedad metastásica<sup>1,2</sup>.

En numerosas enfermedades, entre ellas las neoplásicas, la utilización de radiaciones ionizantes para diagnóstico y tratamiento ha evolucionado de forma constante hasta alcanzar las cotas actuales, en cuanto a diversidad de usos y capacidad de resolución de problemas. Desde sus orígenes, tanto en el cáncer primario como en el metastásico la radioterapia (**RT**) ha supuesto una herramienta terapéutica, ya con finalidad curativa, ya con intención paliativa. Dicha herramienta puede utilizarse de forma aislada, o asociada a otros tratamientos (como la cirugía y/o la quimioterapia (QT)). Las técnicas radioterápicas pueden dividirse en: **RT externa** cuando la fuente de radiación se sitúa fuera de la anatomía y **braquiterapia** (BQT) o **curi-terapia** cuando se colocan fuentes radiactivas, tanto dentro de una cavidad anatómica existente (BQT intracavitaria), como directamente a través de los tejidos (BQT intersticial)<sup>3</sup>.

El empleo de RT en el tratamiento del cáncer, se basa en que la mayor actividad replicativa de las células tumorales suele asociarse a una mayor labilidad a los efectos de la radiación ionizante, pudiendo llegar a quedar destruidas por ella. Sin embargo, la irradiación de tejidos (sanos) adyacentes al tumor puede conllevar la aparición de importantes efectos adversos y, en ocasiones, incluso secuelas permanentes. Por ello, en la planificación de la RT un objetivo es la minimización de dosis suministrada a los tejidos sanos peritumorales; otro objetivo sería irradiar uniformemente un blanco específico, que comprendería la zona o zonas afectas de cáncer. La distribución espacial de la dosis administrada depende de diversos factores, entre los que se incluyen la anatomía del paciente, la densidad de los tejidos, el tipo de haz de radiación y la configuración de los campos de irradiación<sup>3</sup>.

Dada la compleja geometría de los tumores, la planificación de la RT basada en imágenes es muy importante. En las dos últimas décadas, dicha planificación ha experimentado un gran avance debido a dos hechos. En primer lugar, la incorporación de nuevas técnicas de diagnóstico por imagen, tales como la tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía por emisión de positrones (PET); éstas permiten delimitar con mayor precisión la localización del tumor, sus áreas potenciales de expansión subclínica y los órganos a riesgo dentro de los campos de tratamiento radioterápico. En segundo lugar, el desarrollo de sistemas informáticos capaces de planificar la RT en las tres dimensiones del espacio (3D) mediante complejos cálculos computacionales. A todo ello, habría que añadir la disponibilidad de nuevas tecnologías más precisas en la administración de los haces de irradiación<sup>3,4</sup>.

## Fundamento de la IMRT

El concepto de radioterapia conformada en tres dimensiones (**3D-CRT**) ha sustituido en numerosas situaciones clínicas a las planificaciones realizadas hasta ahora en sólo dos dimensiones del espacio (2D). La 3D-CRT realiza una optimización en la distribución de la dosis en el órgano diana mediante un moldeado en los campos de tratamiento (conformación de los campos de tratamiento) al volumen tumoral dibujado con la técnica de imagen utilizada (generalmente TAC). La intensidad de dosis es uniforme a través del haz de radiación, pudiendo modificarse levemente mediante sencillos mecanismos de cuñas o filtros compensadores para una mejor adaptación al volumen blanco diana<sup>5</sup>.

El avance que ha supuesto con respecto a los tratamientos clásicos en 2D, ha conllevado que hoy día se considere como técnica estándar de RT externa a la 3D-CRT. Sin embargo, pese a los satisfactorios resultados resultantes de los tratamientos iniciales con 3D-CRT, se conoce que aproximadamente un 30% de los pacientes recidivan<sup>6,7</sup>. Este (alto) índice se debe a la existencia de subpoblaciones o clones de células tumorales resistentes a la máxima dosis que se puede administrar con los tratamientos de RT convencional (65-70 Gy)<sup>6-8</sup>. Por ello, e incluso antes de que esta forma de RT conformada 3D (que denominaremos 3D-CRT clásica) se haya implantado de forma generalizada, surge la radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

La **IMRT** (por sus siglas en inglés *Intensity Modulated Radiation Therapy*) es una modalidad avanzada de 3D-CRT, que utiliza aceleradores de rayos X controlados por ordenador para administrar dosis de radiación

precisas a un tumor maligno o a campos específicas dentro del tumor. Cada campo puede considerarse la suma de múltiples “microcampos” (*‘beamslets’*) cada uno con una intensidad de radiación diferente, lo que permite administrar distintas intensidades de irradiación dentro de un mismo haz. La dosis de radiación está diseñada para adaptarse a la forma tridimensional del tumor mediante la modulación (o variación en relación a las necesidades) de la intensidad del haz de radiación para enfocar una dosis más alta en el tumor, al tiempo que se reduce al mínimo la exposición a la radiación en los tejidos circundantes normales. El tratamiento se planifica cuidadosamente con la ayuda de imágenes tridimensionales del paciente (obtenidas a partir de TAC y/u otra/s prueba/s de imagen) junto con cálculos informatizados de dosis, para determinar la intensidad que mejor se adapte a la forma del tumor. Típicamente, una combinación de varios campos de intensidad modulada provenientes de diferentes direcciones produce una dosis de irradiación individualizada que aumenta al máximo la dosis al tumor, pero también protege los tejidos normales adyacentes<sup>9</sup>.

Es decir, la IMRT vendría a ser una modalidad avanzada de RT de alta precisión basada en dotar a los haces de radiación de los aceleradores lineales de una intensidad deliberadamente no uniforme, de modo que cada minihaz que lo compone tenga diferentes valores predeterminados, ajustados a los requerimientos de dosis establecidos idealmente para el tumor y para los tejidos sanos que lo circundan. Estos requerimientos son una alta dosis homogénea en el tejido tumoral, que permita destruir todas sus células malignas y una baja dosis en los tejidos vecinos, que evite la aparición de complicaciones<sup>3,9</sup>.

Con ello se adaptan las altas dosis de radiación al tumor, consiguiendo lo que se denomina “radioterapia de alto índice de conformación”. Estas dosis elevadas se ceñirán por tanto a la forma del tumor, por irregular que ésta sea<sup>3,4</sup>.

Debido a que con IMRT la proporción de dosis suministrada al tejido normal respecto a la dosis suministrada al tumor es baja, es posible administrar dosis de irradiación más altas y eficaces al tumor con menos efectos secundarios que con las técnicas de RT convencional, aun a riesgo de aumentar la dosis integral administrada. La IMRT también puede reducir los efectos secundarios del tratamiento, aun con dosis no aumentadas<sup>4,9</sup>.

## Descripción de la tecnología y de su procedimiento de uso

Para la implementación de la IMRT se precisan los siguientes requisitos:

1. Sistemas exhaustivos de obtención de imágenes anatómicas que nos permitan definir con precisión la forma y dimensiones del tumor (TAC, RMN, PET); dichas imágenes se incorporan en el proceso de planificación y simulación del tratamiento.
2. Sistemas computacionales tridimensionales con la suficiente potencia de cálculo de dosis como para permitir obtener, con gran precisión, las matrices de intensidades de dosis de cada haz de radiación, que conduzcan al objetivo de una RT totalmente conformada al tumor.
3. Aceleradores lineales computerizados modernos, dotados de los sistemas de inmovilización, de colimación, de verificación, de seguridad y de comunicación precisa con los planificadores.

El acelerador lineal produce los fotones, o rayos X, usados en la IMRT. Dicho aparato tiene unas dimensiones del orden de 3 metros de alto por 4,5 metros de largo. El paciente se recuesta sobre la mesa de tratamiento y el acelerador lineal suministra haces de radiación al tumor desde varias direcciones. La intensidad (o fluencia) de cada haz de radiación varía activamente según el plan de tratamiento.

Como en otras formas de RT externa, la radiación se ha de colimar (obtener un haz de rayos paralelos a partir de un foco emisor). La IMRT emplea sistemas de colimación automatizada de los haces: Colimadores Multiláminas Dinámicos (DMLC)<sup>9</sup>. Los colimadores adquieren la forma del volumen de irradiación diseñado. Existen actualmente dos tipos de IMRT, las llamadas **IMRT estática** (*Step and Shot*) e **IMRT dinámica** (*Sliding Windows*). Esta última presenta una complejidad tecnológica mayor, puesto que en ella el colimador multiláminas se mueve continuamente durante la irradiación, y por ello es capaz de proporcionar un mayor ajuste de dosis sobre el tumor; la contrapartida a esta complejidad es la mayor rapidez en la administración de tratamiento, reduciendo ostensiblemente la sesión de RT. Una tecnología de IMRT posterior a los clásicos aceleradores lineales, es el sistema de irradiación helicoidal (**tomoterapia** o terapia de arcos en cortes), consistente en la radiación de forma continua, mientras la mesa de tratamiento se mueve linealmente<sup>11</sup>.

4. Instrumental dosimétrico y metodología específica para el Programa de Control de Calidad (QCP) de radiofísica que garantice la adecuada aplicación de IMRT<sup>9</sup>.

A todo lo anterior se añade la necesidad de un equipo multidisciplinar de personal cualificado al respecto, capaz de prestar el tiempo necesari-

rio de dedicación, puesto que la sofisticación de estas tecnologías implica una mayor carga de trabajo. Este equipo suele estar compuesto por el oncólogo radioterápico, el radiofísico hospitalario, el dosimetrista, y el personal técnico y/o de enfermería<sup>12</sup>.

La persona que maneja el equipo de IMRT, se ubica en una zona cercana protegida de la radiación. El personal sanitario puede comunicarse con el paciente durante todo el procedimiento y puede observar al paciente a través de una ventana o por televisión de circuito cerrado.

Como en cualquier otro procedimiento radioterápico, antes de planificar el tratamiento, se efectúa un examen físico del paciente. Luego se realiza una sesión de simulación de terapia, en la que se hace un TAC o la técnica de diagnóstico por imagen que esté indicada (como RMN o PET) que le permite al oncólogo radioterápico especificar la forma tridimensional del tumor y los tejidos normales, así como determinar la ubicación exacta del tumor que se va a tratar. El dosimetrista y el radiofísico hospitalario usan esta información para diseñar los haces de IMRT que se usarán en el tratamiento. Por lo general, las sesiones de IMRT comienzan aproximadamente una semana después de la simulación. Previo a ello, en la unidad de irradiación se ha de proceder a la *verificación* del correcto diseño de tratamiento. En algunos casos puede ser necesario hacer una sesión de preparación de tratamiento para moldear un accesorio de inmovilización del paciente. Antes del tratamiento, tal vez se marque o tatúe la piel del paciente con una tinta de color, lo que ayudará a alinear el equipo con el objetivo.

La IMRT es una terapia agresiva que exige varias sesiones (tratamiento fraccionado). Hay varios factores que considerar a la hora de determinar el número total de sesiones de IMRT y la dosis de radiación: el tipo histológico, la estadificación (según la clasificación TNM se referiría a la ubicación, tamaño y posible extensión del tumor), así como la salud del paciente (su estado basal) antes del tratamiento radioterápico. Habitualmente los pacientes reciben sesiones de IMRT 5 días por semana, durante unas 6-10 semanas<sup>9,12</sup>.

Al comienzo de la sesión de tratamiento, el técnico especialista en radioterapia (TER) coloca al paciente sobre la mesa y se guía con las referencias de posicionamiento establecidas.

Al igual que en otras formas de RT, Las sesiones de IMRT no causan ningún dolor. No obstante, si el paciente refiere alguna molestia, es posible parar el equipo y detener el proceso. A medida que el tratamiento avanza, algunos pacientes pueden sufrir ciertos efectos secundarios; el tipo de efecto secundario estaría en relación con los tejidos u órganos irradiados<sup>9</sup>.

## Neoplasias para posible utilización de IMRT

Las indicaciones de la IMRT se dirigen de modo especial a aquellos tumores que requieren una alta dosis de radiación para ser eliminados y que, además, asientan en la proximidad de órganos sanos sensibles a dichas radiaciones, de las que hay que protegerlos.

El presente informe se ha centrado en los siguientes tipos de tumores.

### Cáncer de mama

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia con mayor incidencia en la población femenina, representa casi el 30% de todos los cánceres que se le diagnostican y supone la causa de muerte más habitual en mujeres de 35 a 65 años. En España se diagnostican cada año unos 16.000 cánceres de mama, con una tendencia al alza<sup>2,13</sup>.

La IMRT adecuaría la irradiación en el tratamiento conservador del cáncer de mama, o de la pared torácica tras una mastectomía, disminuyendo la dosificación sobre el pulmón subyacente y sobre el miocardio en el caso de los tumores de mama izquierda, punto especialmente importante en el caso de que se hayan utilizado antraciclinas como fármaco base de la QT<sup>14</sup>.

### Tumores del sistema nervioso central

La incidencia de tumores del sistema nervioso central (SNC) oscila entre 10 y 17 por 100.000 habitantes y año para los tumores intracraneales y entre 1 y 2 por 100.000 para los intrarraquídeos. La incidencia de las neoplasias primarias cerebrales puede oscilar de 1 a 8 por 100.000; es decir, que aproximadamente la mitad o más de estas lesiones intracraneales son de carácter metastásico<sup>2</sup>.

La implementación de la IMRT ha supuesto poder escalar la dosis en los gliomas de alto grado y al mismo tiempo realizar restricciones en la dosis de órganos como cristalino, nervios ópticos, hipófisis o tronco del encéfalo, minimizando las patologías secundarias a un tratamiento radical del SNC. Por otro lado, en el caso de metástasis cerebrales, es posible la irradiación de todo el cráneo mediante una dosis basal con sobreimpresiones selectivas sobre las metástasis, protegiendo al mismo tiempo estructuras no afectas<sup>15</sup>.

## Sarcomas óseos y de partes blandas

Los sarcomas de hueso y tejidos blandos son un grupo heterogéneo y poco frecuente de tumores. Suponen menos del 5% de las neoplasias de los pacientes adultos y aproximadamente un 10% de los tumores infantiles. Los sarcomas de partes blandas (SPB) o de tejidos blandos constituyen aproximadamente un 1% del total de tumores malignos y son responsables del 2% de la mortalidad debida a cáncer. Su incidencia estimada en nuestro país es de 2 casos nuevos al año por cada 100.000 habitantes. Los sarcomas óseos (SO) son más raros que los sarcomas de tejidos blandos, representando solamente un 0,2% de todas las neoplasias malignas<sup>16</sup>.

Pese a su baja frecuencia, el hecho de que el 50% de los SPB asienten fuera de las extremidades (10% en cabeza y cuello y 40% en tronco y retroperitoneo) y que el 50% de los SO se localice en pelvis, hace pensar en el uso de IMRT para minimizar los efectos nocivos de la RT en estructuras adyacentes. Así, al irradiar cabeza y cuello, se puede asignar una dosis restrictiva a las glándulas salivares y en consecuencia la tasa de xerostomía desciende drásticamente, pudiendo quedar al final del tratamiento el paciente con salivación. De forma análoga, el uso de IMRT en la región abdomino-pélvica puede disminuir la dosis de radiación en intestino delgado, evitándose proporcionalmente las secuelas de enteritis por radiación<sup>15</sup>.

## Contexto y justificación del informe

Los constantes y progresivos avances en el abordaje del cáncer han sido y son muy diversos, en lo referente a fundamentos y ámbito de aplicaciones. Así, el ámbito diagnóstico se ha beneficiado del desarrollo de los laboratorios clínicos (con la incorporación de nuevas pruebas bioquímicas y genéticas) y de los servicios de diagnóstico por imagen (con técnicas más precisas). Aunque desde un prisma diferente, el ámbito diagnóstico también se ha beneficiado de la introducción de programas de cribado y de la mayor concienciación ciudadana, promoviendo la detección precoz del cáncer.

De igual forma, el ámbito terapéutico muestra un ostensible crecimiento, con la incorporación y perfeccionamiento de técnicas quirúrgicas, el descubrimiento de nuevos fármacos, el desarrollo de técnicas radioterápicas avanzadas y la combinación protocolizada de dichos tratamientos. Consecuencia de este crecimiento es la manifiesta mejora en la supervivencia de los pacientes.

Dicho aumento de supervivencia, sumado al incremento diagnóstico anteriormente citado, incide en un aumento en la casuística de enfermos oncológicos, que a su vez repercute en una mayor demanda de recursos.

Un recurso terapéutico clave son las técnicas radioterápicas, como se ha expuesto con anterioridad. Su desarrollo no sólo ha contribuido al aludido descenso de la mortalidad global por cáncer, sino que ha conllevado en muchos casos una mejora en la calidad de vida del paciente afecto al lograr reducirse los efectos adversos. Las peculiaridades de la IMRT permitirían minimizar dichos efectos adversos, al proteger los tejidos adyacentes al tumor de los efectos deletéreos de la radiación a altas dosis. De forma recíproca, la posibilidad de aumentar significativamente la fluencia en las zonas de tejido tumoral implicaría mayores tasas de control locorregional y, por ende, de supervivencia.

Por todo ello, la comunidad radioterápica intuye que en un futuro próximo, la IMRT será la técnica estándar en diversos tipos de tumores. Dicho planteamiento ha suscitado el encargo del presente informe por el Ministerio de Sanidad y Consumo a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. En él se pretenden explorar algunos usos de la IMRT en el momento actual y plantear la posible repercusión de su utilización en el manejo de ciertas neoplasias.

Para la elaboración de este informe se propone realizar una revisión sistemática de la literatura y una evaluación económica. Ambas se orientarán al uso de la IMRT en el tratamiento del cáncer de mama, tumores del SNC y sarcomas óseos y de partes blandas. Con todo ello se pretende lograr los siguientes objetivos:

## 1. OBJETIVO GENERAL

1.1. Evaluación de la efectividad en la utilización de IMRT como herramienta terapéutica en ciertos tipos de cáncer. Éstos han de cumplir la premisa de requerir altas dosis de radiación para su eliminación y ubicarse en zonas próximas a estructuras sensibles a la radiación, de la que han de ser protegidos. Las entidades seleccionadas para la evaluación son:

- 1.1.1 Cáncer de mama (CM).
- 1.1.2 Tumores del sistema nervioso central (SNC).
- 1.1.3 Sarcomas óseos (SO) y de partes blandas (SPB).

## 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.1. Evaluar efectividad de la IMRT en términos de:

- 2.1.1 Tasas de mortalidad.
- 2.1.2 Tasas de control locorregional.
- 2.1.3 Índices de recidivas.
- 2.1.4 Efectos adversos agudos y crónicos.
- 2.1.5 Satisfacción del cliente y calidad de vida global.

2.2. Análisis comparativo entre los tratamientos actualmente en uso versus algoritmos que incluyan IMRT en el proceso terapéutico, en términos de efectividad.



# Material y Métodos

El estudio se orientó a cubrir los objetivos expuestos en el apartado anterior, según el siguiente esquema:

- **Población:** Personas afectas de las neoplasias seleccionadas y subsidiarias de tratamiento radioterápico.
- **Intervención:** Uso de IMRT en el tratamiento de dichas patologías.
- **Comparación:** Entre cualquier otro tratamiento que incluya RT con intensidad de dosis uniforme y los resultantes de introducir el empleo de IMRT.
- **Resultados:** Consecuencias a nivel clínico y administrativo, así como las implicaciones organizativas y económicas derivadas.

## Revisión sistemática de la literatura

Para explorar actuales usos de la IMRT referidos a los tumores seleccionados y analizar los resultados de dichos usos, se realizó una revisión sistemática de la literatura abarcando hasta noviembre de 2007, sin límite de idioma.

Se efectuó inicialmente una búsqueda para la localización de informes de agencias de evaluación, guías de la práctica clínica y revisiones sistemáticas. A tal efecto, se construyeron estrategias de búsqueda específicas para su utilización en las fuentes de información empleadas, que fueron las siguientes (anexo 1):

- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA).
- Cochrane Library (2006, *Issue 2*).
- National Guideline Clearinghouse.
- Sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales y proveedores que elaboran informes para sus sistemas sanitarios, como Blue Cross and Blue Shield Association-Technology Evaluation Center, Institute for Clinical Evaluative Services (ICES), Medical Advisory Secretariat (MAS), National Institute of Clinical Excellence (NICE), y otros.

Además, con objeto de localizar documentos de consenso que pudieran considerar la evidencia científica disponible sobre IMRT, se revisaron las páginas Web de las sociedades científicas de oncología radioterápica, tanto nacionales como internacionales.

Con la finalidad de localizar estudios primarios se realizaron búsquedas en las bases de datos referenciales MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PubMed) y EMBASE (EVIDENCE BASED MEDICINE), así como en la base CENTRAL de la Cochrane Library, CINAHL, PsyInfo y LILACS, para localizar ensayos clínicos. En dichas bases de datos, las estrategias de búsqueda se diseñaron considerando tres apartados: **1**) cáncer de mama (CM); **2**) tumores del sistema nervioso central (SNC); y **3**) sarcomas óseos (SO) y de partes blandas (SPB) (anexos 1.1. a 1.10.).

Todo ello se completó con una búsqueda manual de documentos a texto completo, de las referencias seleccionadas.

## Selección de artículos

Se realizó una primera selección de artículos a partir de los resúmenes de éstos, aplicando los criterios de inclusión y exclusión establecidos explícitamente (Tabla 1). Los trabajos seleccionados, así como aquellos en los que existieron dudas, se recuperaron a texto completo. Tras ello, se aplicaron nuevamente los criterios de inclusión y exclusión para determinar qué artículos quedarían seleccionados definitivamente en la revisión.

**Tabla 1. Criterios de selección de artículos**

Inclusión	Artículos que expongan explícitamente el uso de IMRT.
	Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs).
	Estudios de control de calidad.
Exclusión	ECAs centrados en otros tumores, que citen a los seleccionados tangencialmente <sup>1</sup> .
	Estudios que no midan mortalidad/supervivencia y/o calidad de vida en alguna faceta (incluida control sintomático).
	Estudios centrados en tomoterapia helicoidal <sup>2</sup> .

*1. La patología objeto de estudio ha de ser cáncer de mama, tumores del SNC, sarcomas óseos y/o sarcomas de partes blandas.*

*2. Tratándose de una variante concreta de IMRT con entidad propia, la tomoterapia helicoidal posee una valoración específica.*

## Valoración crítica y síntesis de los artículos seleccionados

Se realizó una lectura y síntesis cualitativa, dada la heterogeneidad de los artículos y de los datos. En ella se valoró la metodología empleada, los resultados obtenidos y las conclusiones.

Para evaluar la calidad de la evidencia científica se utilizó una escala específica en función del tipo de documento analizado. En concreto, se operó con las escalas del sistema de clasificación de la evidencia científica SIGN y las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)<sup>17</sup> (anexo 2). El máximo de puntuación a obtener con esta escala es de 9. Los estudios con puntuación entre 0 y 4 se consideraron de mala calidad.

Para la extracción de datos se utilizó una tabla ad hoc (anexo 3), para cada grupo de tumores seleccionados.

Se usaron también de forma adicional escalas de calidad basadas en las recomendaciones del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York<sup>18</sup>, la Colaboración Cochrane<sup>19</sup> y la iniciativa *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (STARD)<sup>20</sup>.



# Resultados

## Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de la IMRT

### Selección de artículos

En una primera fase se eliminaron los duplicados en cada búsqueda y entre la combinación de las distintas bases, excluyendo 110 artículos de los 501 inicialmente recuperados (Tabla 2). Después se seleccionaron a través de los resúmenes los artículos que podían cumplir los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda (Tabla 3).

**Tabla 2. Número de artículos inicialmente recuperados**

BÚSQUEDAS	PubMed	EMBASE	C.Context <sup>a</sup>	Duplicados	TOTAL
Mama	49	150	59	67	191
SNC	43	96	23	23	139
SO y SPB	12	46	15	12	61
GLOBAL	493+8 <sup>b</sup> =501			102+8 <sup>b</sup> =110	391

<sup>a</sup>C.Context= Current Context.

<sup>b</sup>Se encontraron 8 artículos en la base de datos referencial CINAHL, todos duplicados.

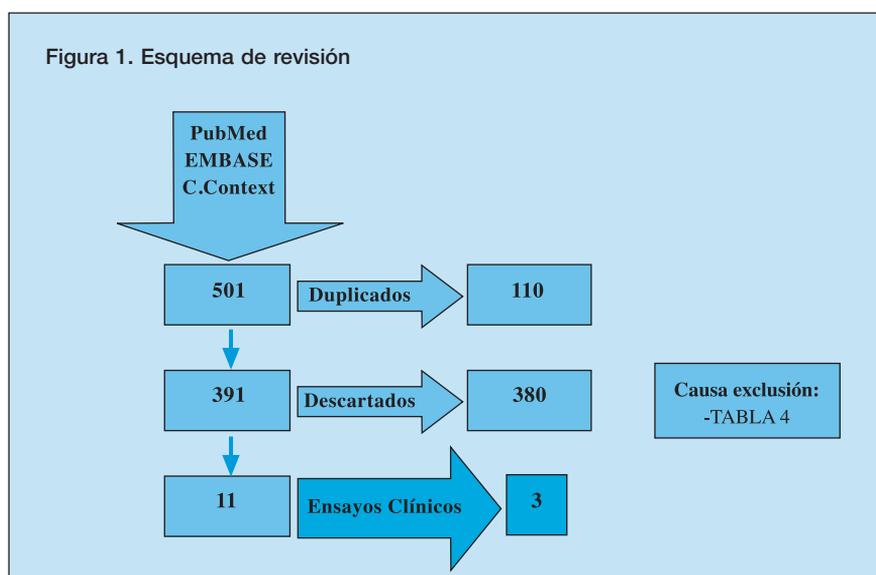
**Tabla 3. Número de artículos en cada fase de selección**

BÚSQUEDAS	SIN DUPLICADOS	EXCLUIDOS		INCLUIDOS
		POR RESUMEN	POR TEXTO COMPLETO	
Mama	191	184	5	2
SNC	139	135	3	1
SO y SPB	61	61	0	0
GLOBAL	<b>391</b>	<b>380</b>	<b>8</b>	3

De un total de 391 artículos se descartaron 380 a través del título y resumen, fundamentalmente por centrarse en la descripción de alguna posibilidad o recurso de la tecnología y su posible aplicación desde un planteamiento teórico, tratarse de trabajos basados en modelos experimentales (maniqués o *fantomas* de morfología humanoide o estructura geométrica) y otras razones detalladas en la Tabla 4.

De los 11 restantes, ocho fueron excluidos tras ser revisados a texto completo (cuatro por ser estudios de casos-controles y otros cuatro por tratarse de series de casos), quedando tres artículos seleccionados y 388 finalmente descartados.

El proceso de selección de artículos, se muestra esquemáticamente en la Figura 1.



## Descripción de los artículos seleccionados según los criterios de inclusión

En la selección de artículos se consideraron tanto los tratamientos radioterápicos aislados como los asociados a cirugía y/o QT y tanto con intención curativa como paliativa. Se observó que la posible combinación de RT con otros tratamientos antineoplásicos fue concretada y, en la mayoría de los casos, se asoció a cirugía (con carácter coadyuvante) y algunas ocasiones

también a QT; sin embargo, en ninguna ocasión se especificó que la intencionalidad fuese paliativa.

**Tabla 4. Motivos de exclusión de artículos**

	CA mama	Tumores SNC	SO y SPB <sup>1</sup>	Total
Recurso de la técnica	64	50	27	141
Modelo experimental (fantomas)	58	43	18	119
Revisión narrativa	25	18	9	52
Estudios de planificación	21	21	6	48
Tomoterapia Helicoidal	12	3	1	16
Serie de casos	7	1	0	8
Estudios de casos-controles	2	2	0	4
<b>GLOBAL</b>	<b>189</b>	<b>138</b>	<b>61</b>	<b>388</b>

<sup>1</sup>Sarcomas Óseos y Sarcomas de Partes Blandas.

En los tres grupos tumorales la primera causa de rechazo de artículos (36,34% del global) fue el centrarse en alguna posibilidad tecnológica de la IMRT a modo de recurso novedoso. También en los tres grupos de tumores, la segunda causa fue la exposición de resultados obtenidos en fantomas (30,67% del rechazo global). A estas causas y en proporciones similares en cada grupo, le siguieron: tratarse de revisiones narrativas (13,40%); consistir en estudios de planificación o de dosimetría (12,11%), tanto in vivo como sobre imágenes de archivo; centrarse en tomoterapia helicoidal (4,12%); ser series de casos (2,31%); y, por último, los estudios de casos y controles (1,03%).

## Cáncer de mama

Supuso el grupo más numeroso de artículos revisados (48,33% del total), así como el más homogéneo y con tamaños muestrales más amplios, tanto en los estudios de planificación (con una media de 31,9 sujetos y un rango

entre 5 y 300)<sup>21,22</sup>, como en las series de casos (con una media de 42 sujetos y un rango entre 3 y 91)<sup>23,24</sup> (anexo 4). Se hallaron dos estudios de casos-controles, con tamaños muestrales de 131 y 172 (resultando una media de 151,5 sujetos)<sup>25,26</sup> (anexo 5).

Todos los trabajos encontrados hacían referencia a cáncer de mama primario y casi nunca distinguían el patrón histológico específico.

Se recuperaron dos ensayos clínicos aleatorizados (tabla 5), con un tamaño muestral de 306 y 239 sujetos (resultando una media de 272,5 sujetos)<sup>27,28</sup>.

## Tumores del sistema nervioso central

Fue el segundo grupo tumoral en número de artículos inicialmente recuperados (35,29% del total). Sin embargo, fue el más heterogéneo, tanto en los patrones celulares como en las localizaciones anatómicas de las neoplasias, aspectos ambos recogidos en casi todos los trabajos. Además fue el único de los tres grupos en que se mostró la aplicación de IMRT en tumores metastásicos además de en primarios. También destaca por ser el grupo con mayor porcentaje de estudios de planificación entre los artículos inicialmente recuperados, igualando en cifra absoluta al grupo de cáncer de mama.

Dichos estudios de planificación sumaron un total de 21, mostrando tamaños muestrales pequeños: (con una media de 9,23 sujetos y un rango entre 1 y 50)<sup>29-34</sup>. Se encontró una serie de 20 casos<sup>35</sup> (anexo 4) y dos estudios de casos y controles, con tamaños muestrales de 42 y 26 (resultando una media de 34 sujetos)<sup>36,37</sup> (anexo 5).

Se recuperó un ensayo clínico aleatorizado (tabla 5), con un tamaño muestral de 85 sujetos<sup>38</sup>.

## Sarcomas óseos y de partes blandas

Supuso el grupo más escaso en número de artículos revisados (15,60% del total). Mostró heterogeneidad en tipos histológicos y localizaciones anatómicas, aspectos ambos recogidos en todos los artículos. Éstos se centraron siempre en sarcomas primarios.

Se encontraron seis estudios de planificación (con una media de 6 sujetos y un rango entre 1 y 24)<sup>39-41</sup>.

No se recuperó ningún ensayo clínico, como tampoco se hallaron estudios de casos-controles ni series de casos en el proceso de revisión de manuscritos.

## Otros documentos

Se localizaron seis informes de evaluación sobre IMRT. Cuatro de ellos incluían los tipos tumorales objeto del presente informe: uno realizado por la Asociación Colaboración Cochrane Iberoamericana por encargo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-T)<sup>48</sup>; otro elaborado por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba)<sup>4</sup>; otro hecho por la Blue Cross and Blue Shield Association (BCBS) de Chicago, Illinois, EEUU)<sup>49</sup>; y, el último, realizado por la HAS (Haute Autorité de santé) de Francia<sup>50</sup>. Los dos informes restantes sobre IMRT fueron descartados por centrarse en otros tipos de tumores y no aludir a su uso en los tumores objeto del presente estudio: uno pertenecía a Avalia-T<sup>3</sup> y el otro al Emergency Care Research Institute (ECRI) de Filadelfia (EEUU)<sup>51</sup>.

No se hallaron guías de la práctica clínica ni revisiones sistemáticas.

## Calidad de los estudios recuperados.

Los ensayos clínicos que fueron aquí recuperados y valorados (Tabla 5), pese a su escasez numérica (sólo tres) mostraron una buena calidad global, con una puntuación en la escala CASPe<sup>17</sup> que osciló entre 16 y 12, sobre un máximo de 18 puntos (media=14,33 sobre 18)<sup>27,28,38</sup>. Además de los ítems de valoración de dicha escala (anexo 2), cabría reseñar un valor añadido presente en los tres estudios, como es disponer de tamaños muestrales relevantes, con 306 y 331 casos de cáncer de mama<sup>27,28</sup> y 85 casos de glioblastoma multiforme (GBMF)<sup>38</sup>, respectivamente. En los tres trabajos se compara la IMRT con la RT-2D (también citada como RT convencional).

Los dos ensayos clínicos sobre cáncer de mama son muy similares, no sólo en lo referente a sus tamaños muestrales, sino también en los criterios de inclusión y las pautas de intervención de ambos, que son prácticamente idénticos; de igual forma, ambos cifran la calidad de vida según los mismos estándares: los de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)<sup>47</sup>. Difieren en que mientras Pignol *et al*<sup>28</sup> se centran en valorar toxicidad aguda y, más concretamente, lo relativo a la toxicidad cutánea, Donovan *et al*<sup>27</sup> estudian toxicidad crónica. Globalmente, ambos autores obtienen mejores resultados en los pacientes tratados con IMRT.

El estudio de Donovan<sup>27</sup> se puede considerar más completo al hacer un seguimiento más prolongado (cinco años) que Pignol<sup>28</sup> (seis semanas). Asimismo, Donovan<sup>27</sup> estudia más variables al considerar la toxicidad tardía: fibrosis mamaria, engrosamiento, aspecto, induración, disconfort y do-

lor, además de cardiopatía isquémica, fractura costal y fibrosis pulmonar. Sin embargo, mientras el artículo de Donovan *et al*<sup>27</sup> consigue 15 puntos en la escala CAPE<sup>17</sup>, el de Pignol *et al*<sup>28</sup> lo aventaja en un punto, dado que este último afirma explícitamente que se mantuvieron los fenómenos de enmascaramiento (“ciegos” ambos grupos) y Donovan<sup>27</sup> no lo constata así.

Aspectos mejorables de sendos estudios es que Pignol<sup>28</sup> no valora efectos secundarios a largo plazo; en sentido opuesto, Donovan<sup>27</sup> soslaya lo referente a toxicidad aguda. Pero la deficiencia más destacable y común a ambos es que ninguno mide un parámetro esencial: la supervivencia.

El único ensayo clínico sobre tumores del SNC es el de Iuchi *et al*<sup>38</sup>, con una casuística también considerable (85 casos de GBMF), en orden a la prevalencia del tumor estudiado. Este trabajo sí que estudia la supervivencia, además de realizar un seguimiento de hasta nueve años. Observa menor mortalidad en el grupo tratado con IMRT; también aprecia un mejor control locorregional, especialmente en los pacientes afectos de GBMF con un estadio grado IV según la clasificación de Organización Mundial de la Salud (OMS). En cambio, no obtiene diferencias significativas entre ambos tratamientos al analizar toxicidad aguda.

Pese a estudiar supervivencia (siendo la variable principal) y tras un seguimiento prolongado, según la escala CASPe<sup>17</sup> el trabajo de Iuchi<sup>38</sup> es el de inferior calificación de los tres ensayos clínicos recuperados, con 12 puntos. Ello corresponde a la no aleatorización, al no enmascaramiento y a que ambos grupos de enfermos no eran similares. Respecto a este último dato, el grupo tratado con IMRT tenía una edad media mayor. El autor no trata en la discusión del artículo si una edad superior es una ventaja (pues las neoplasias suelen ser menos agresivas en los pacientes de edad avanzada) o una adversidad (si se considera que el paciente añoso, en general, tolera peor la terapia oncológica); en este último caso, se añadiría valor a los resultados obtenidos en el grupo intervención.

Tabla 5. Ensayos clínicos aleatorizados				
Artículo y patología	Score CASPe	Sujetos	Pautas de intervención y de control	Resultados (eficacia y seguridad)
Donovan, 2007 <sup>27</sup> CA mama invasivo	15	N=306 (GI: 150 + GC: 156)  <u>Crit.inclus:</u> CA mama inicial (T <sub>1</sub> -T <sub>3</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> tras excisión completa)	50 Gy en 25 fracciones a lo largo de 5 semanas con IMRT versus RT estándar-2D. Realizan seguimiento, con fotografías a los 1, 2 y 5 años.	- <u>Obj.Principal:</u> observar toxicidad tardía con pauta IMRT y con pauta RT-2D. - <u>Obj.Secundario:</u> analizar calidad de vida, según cuestionario EORTC (QLQ-C30) <sup>47</sup> . - <u>Efectos:</u> IMRT conlleva menor toxicidad tardía.
Pignol, 2006 <sup>28</sup> CA mama invasivo o ductal in situ	16	N=331 (GI: 170 + GC: 161)  <u>Crit.inclus:</u> CA mama inicial (T <sub>1</sub> -T <sub>3</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> tras excisión completa)	50 Gy en 25 fracciones con IMRT versus RT estándar-2D. Control semanal durante 6 semanas.	- <u>Obj.Principal:</u> observar dermatitis y descamación cutánea según criterios del NCI con pauta IMRT y con pauta RT-2D. - <u>Obj.Secundario:</u> analizar dolor y calidad de vida, según cuestionario EORTC (QLQ-C30) <sup>47</sup> . - <u>Efectos:</u> IMRT conlleva menor descamación y dolor, con mejor calidad de vida.
luchi, 2006 <sup>38</sup> Tumor SNC (GBM)	12	N=85 (GI: 25 + GC: 60)  <u>Crit.inclus:</u> GBMF sin componente de oligodendroglioma ni diseminación a LCR	48-60 Gy con IMRT versus 30-40 Gy con RT-convencional. Seguimiento hasta lo 9 años tras inclusión en el estudio.	- <u>Obj.Principal:</u> observar supervivencia con pauta IMRT y con pauta RT convencional. - <u>Obj.Secundario:</u> analizar control loco regional y toxicidad según criterios del NCI. - <u>Efectos:</u> IMRT conlleva mayor supervivencia y mejor control loco regional. No diferencias significativas en cuanto a toxicidad aguda.

**EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer; **Crit.inclus:** criterios de inclusión; **GBMF:** glioblastoma multiforme; **GI:** Grupo Intervención; **GC:** Grupo Control; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **Obj:** Objetivo; **N:** número de sujetos reclutados; **NCI:** National Cancer Institute (EEUU).



# Discusión

A la luz de los documentos recuperados en las diferentes fases de selección, se observa la multiplicidad de usos de la IMRT, aplicándose con diferente carácter (neoadyuvante, coadyuvante o aislada) y/o intención (curativa o paliativa) en el tratamiento de numerosas neoplasias de distintas esirpes y localizaciones; entre éstas, las neoplasias seleccionadas inicialmente en el presente estudio. Pese a ello, cabría destacar que de la literatura revisada al respecto, la correspondiente a ensayos clínicos es muy escasa tanto en cifras absolutas como, sobre todo, en relación al total.

Aparte de los errores de indización, se han encontrado artículos originales calificados por los propios autores como ensayos clínicos, cuando realmente eran estudios con otros diseños, incluso estudios de comparación dosimétrica entre distintas planificaciones<sup>52</sup>, o fundamentados en la descripción de alguna posibilidad o recurso de la IMRT y su posible aplicación desde un planteamiento teórico<sup>53</sup>.

Como se ha apuntado anteriormente, los tres ensayos clínicos recuperados son de buena calidad y disponen de tamaños muestrales importantes. Sin embargo, sólo uno de ellos (el de Iuchi *et al*<sup>38</sup> sobre tumores del SNC) estudia una variable fundamental como es la supervivencia, habida cuenta de que la variable principal de valoración de la IMRT es la disminución de toxicidad. No obstante, tanto en la supervivencia de dicho estudio en tumores del SNC (concretamente GBMF), como en el conjunto de variables estudiadas en los tres ensayos clínicos, la IMRT muestra mejores resultados que el tratamiento con que ésta es comparada, lo cual podría considerarse el hallazgo más trascendente del presente estudio. Así, la toxicidad aguda y la crónica en general, como el control locorregional del tumor, como el dolor y otros parámetros relacionados con calidad de vida según un cuestionario estándar (el QLQ-C30 de la EORTC<sup>47</sup>), ofrecen mejores resultados en los pacientes tratados con IMRT que con otra forma de RT. Respecto a este elemento comparador o terapia alternativa, cabe reseñar que en los tres casos se trata de RT-2D<sup>27,28,38</sup>. Como se indicó inicialmente, el precedente inmediato de la IMRT sería la 3D-CRT y el hecho de que dicho tratamiento no se observe como comparador en los ensayos clínicos recuperados, puede estribar en que al inicio de los correspondientes estudios, la tecnología 3D-CRT aún no estuviera implementada. Por ello, aunque en la práctica clínica habitual se pueda observar menor toxicidad con ésta que con RT-2D, al no haber en la literatura ensayos clínicos que empleen 3D-CRT como comparador frente a la IMRT, no se pueden hacer afirmaciones en este sentido.

En cuanto a los estudios de casos y controles hallados durante el presente estudio (anexo 4) cabría comentar que Fuller *et al*<sup>36</sup> publican un artículo sobre pacientes con GBMF un año después del citado ensayo clínico de Iuchi *et al*<sup>38</sup>, mostrando resultados discrepantes: Fuller<sup>36</sup> no advierte diferencias significativas entre la supervivencia de ambos grupos. Sin embargo, los resultados de ambos autores no son comparables en tanto ambos trabajos poseen diferencias cruciales desde el diseño hasta el desarrollo. Así, mientras Iuchi<sup>38</sup> plantea un ensayo clínico en 85 sujetos con un seguimiento de nueve años, Fuller<sup>38</sup> expone un estudio de casos-controles en 42 sujetos tras un periodo de observación de tres años (lo cual, por otra parte, tiene validez en un tipo tumoral cuya mediana de supervivencia es de dieciocho meses). Y la disparidad fundamental es que mientras Iuchi<sup>38</sup> compara la IMRT con la RT-2D, Fuller<sup>38</sup> compara la IMRT (aislada) con otro grupo tratado con 3D-CRT seguida de IMRT.

El otro estudio de casos y controles en tumores del SNC pertenece a Huang *et al*<sup>37</sup> que estudian 26 niños afectados de meduloblastoma. Observan que el tratamiento con IMRT produce menor pérdida auditiva que la RT-2D, independientemente de que la RT se asocie a mayor o menor dosis de QT con cisplatino (que es un fármaco ototóxico) y de que la RT se administre de forma previa a dicho quimioterápico (lo cual haría aumentar su ototoxicidad).

Los dos estudios restantes de casos-controles se centran en cáncer de mama, mostrando tamaños muestrales amplios (131 y 172 mujeres afectas, respectivamente)<sup>25,26</sup> en que se comparaba IMRT con RT convencional. Mientras Harsolia<sup>26</sup> estudia toxicidad cutánea aguda y crónica, Freeman<sup>25</sup> sólo estudia toxicidad cutánea aguda. Ambos autores ajustan la toxicidad en relación al volumen mamario, concluyendo en sus respectivos artículos que la IMRT se asocia a una menor toxicidad cutánea.

Respecto a las ocho series de casos encontradas en este estudio (anexo 5), siete de ellas versaban sobre cáncer de mama. De éstas, cuatro concluían que la IMRT se relaciona con una menor toxicidad o radiación<sup>24,43,44,46</sup>, tras revisar grupos cuyos tamaños oscilaban entre 91 y 25 pacientes<sup>24,44</sup>. En otro sentido, dos artículos aludían a observaciones metodológicas orientadas a mejorar los resultados: Hu<sup>23</sup> advierte que el seroma mamario altera la anatomía de la paciente, precisando variar la dosis de un posible tratamiento radioterápico, mientras que Remouchamps<sup>46</sup> afirma que la inspiración moderada mantenida reduce la dosis de radiación cardíaca. La única serie de casos con alguna observación negativa sobre la IMRT es la de Freedman<sup>42</sup>, con 75 enfermas, que asevera que la pauta de IMRT en asociación al quimioterápico capecitabina presenta una toxicidad intolerable.

La única serie de casos sobre tumores del SNC es la de Narayana<sup>35</sup>, con 20 sujetos portadores de metástasis cerebrales. Concluye que la radioci-

rugía estereotáctica (SRS) mediante IMRT aislada muestra iguales resultados que la asociación de SRS con neurocirugía, en términos de mortalidad y control local, tras un seguimiento de un año. De entre las series de casos, este trabajo es el único que hace mención a un estudio de supervivencia.

Acerca de los cuatro informes de evaluación que estudiaban la utilización de IMRT en alguno de los tumores objeto del presente informe, ninguno de ellos llega a localizar los ensayos clínicos aquí recuperados. La explicación es que la publicación de los correspondientes artículos es posterior a la realización de los diversos informes<sup>4,48-50</sup>.

Desde un planteamiento genérico acerca de la utilidad de la IMRT, a partir de la estrategia de búsqueda aquí empleada, en las primeras fases de selección de artículos (Tablas 2 y 3) se pudo observar que, además de en los grupos tumorales seleccionados en el presente trabajo, la IMRT se está empleando en el manejo terapéutico de otras muchas patologías: cáncer de pulmón (en especial el no microcítico), de próstata, tumores de cabeza y cuello, tumores digestivos, melanomas uveales, malformaciones arteriovenosas cerebrales, etc.

En las sucesivas fases de selección de artículos, resultó que el grupo tumoral objeto de mayor número de estudios fue el de cáncer de mama. Le seguirían en frecuencia los artículos correspondientes a tumores del SNC y, por último, los de sarcomas musculoesqueléticos. De forma análoga, los tamaños muestrales de los diferentes estudios mostraron la misma proporción, siendo mayores en los trabajos sobre cáncer mamario y menores en de los de sarcomas óseos y de partes blandas. Esta proporción constante podría obedecer a la casuística asistida rutinariamente en un servicio o unidad de oncología radioterápica (lo cual está a su vez en relación con las prevalencias de las distintas patologías).

Durante la lectura crítica de artículos, las causas de exclusión (Tabla 4) fueron porcentualmente equiparables en los tres grupos de tumores. Excepción a ello sería el grupo de tumores del SNC, en el que se halló un porcentaje mayor de estudios de planificación. Tal hecho puede corresponderse nuevamente con la realidad asistencial de la oncología radioterápica. Así, tales tumores se caracterizan porque en ocasiones, pese a que por su apariencia histológica y su modo de crecimiento podrían calificarse de benignos, su capacidad de comprometer estructuras vitales (en función de su limitada capacidad para expandir su lugar de asentamiento, debido a la rigidez del cráneo), hacen que se consideren tumores malignos<sup>54</sup>. Sumado a esto, la ubicación anatómica concreta de numerosas tumoraciones nerviosas las hace inabordables quirúrgicamente, con independencia de su agresividad anatomopatológica y de su carácter primario o metastásico<sup>54,55</sup>. Estas peculiaridades contribuyen a que, con gran frecuencia, en los tumores del SNC se opte por el tratamiento radioterápico<sup>55</sup>. En los casos de tumores

intracraneales, dicho tratamiento requiere en ocasiones una planificación singularmente difícil, que atienda tanto a la especial complejidad anatómica de la zona de asiento del tumor como a la extrema sensibilidad de las estructuras adyacentes al mismo. La peculiar dificultad de estos estudios de planificación o dosimetría, puede materializarse en un mayor número de publicaciones al respecto.

Como comentario global acerca del uso de la IMRT en los tumores seleccionados en el presente informe, se aprecia una notable producción científica al respecto. En general, tanto desde planteamientos teóricos como desde casos reales, se exponen ventajas de la IMRT en comparación con otras formas de radioterapia, como RT-2D o 3D-CRT. Parte de la literatura corresponde a experiencias de la práctica clínica, expresadas desde estudios retrospectivos (estudios de casos-contróles y, sobre todo, series de casos). Los estudios prospectivos son minoritarios aunque de buena calidad; en ninguno de ellos se analiza la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) según los criterios de una escala estándar y sólo en uno de ellos se examina la supervivencia. En relación a este último ítem, ha de considerarse la dificultad de obtención de estudios valorables sobre cáncer de mama, ya que éste precisa de un seguimiento mínimo de diez años. Tal requisito toparía con la evaluación de una tecnología emergente, cuya difusión en el mercado data de fechas más recientes. En este sentido cabría señalar otro inconveniente relativo al continuo y rápido avance tecnológico, de especial calado en los equipamientos de oncología radioterápica, como es el hecho de la incorporación al mercado de nuevas formas de RT como la arcoterapia dinámica conformada y la RT volumétrica, cuyas prestaciones inicialmente superarían a la IMRT clásica.

También respecto al estudio de supervivencia, éste debería de contemplarse desde un prisma global, en el que el papel de la RT estaría inmerso en un conjunto más amplio de actuaciones, como la cirugía y/o la quimioterapia, cuyas interacciones pueden condicionar de forma conjunta los resultados. Al hacer esta aproximación global, cabe destacar que el rol principal de la RT es el control de la enfermedad local por lo que, en tanto la enfermedad metastásica no sea controlada con otros recursos terapéuticos (como el empleo de QT sistémica), el impacto de la RT en la supervivencia sería muy difícilmente evaluable. Por esta razón, además de por la mayor rapidez de obtención (de especial utilidad en tecnologías de rápido avance, como se apuntó anteriormente) el empleo de variables más inmediatas como las relativas a toxicidad e, incluso, al cálculo dosimétrico, puede ser válido en la evaluación de tecnologías del ámbito de la oncología radioterápica.

# Conclusiones

Para la evaluación de la propuesta de empleo de IMRT como herramienta terapéutica en el manejo del cáncer de mama, tumores del sistema nervioso central y sarcomas óseos y de partes blandas, ha sido necesaria una aproximación a la literatura científica por separado, extrayendo de un análisis global las siguientes conclusiones:

1. La IMRT es utilizada actualmente en el tratamiento de dichos tumores, entre otros muchos, siendo la producción científica, por orden de frecuencia: cáncer de mama, tumores del SNC y sarcomas óseos y de partes blandas. El tratamiento con IMRT de dichas neoplasias se realiza actualmente en algunos hospitales y centros clínicos de referencia, dentro del esquema terapéutico asistencial.
2. En la revisión sistemática de la literatura, se han recuperados tres ensayos clínicos de buena calidad y tamaños muestrales relevantes. Dos de ellos corresponden a cáncer de mama y uno de ellos a tumores del SNC (glioblastoma multiforme); este último analiza supervivencia. En los tres ensayos clínicos, la IMRT ofrece mejores resultados que la RT-2D en los diferentes parámetros estudiados.
3. Se han hallado cuatro estudios de casos-controles: dos acerca de cáncer de mama y dos sobre tumores del SNC (meduloblastoma y glioblastoma multiforme); en los cuatro se expone la superioridad de la IMRT frente a otras formas de radioterapia.
4. No se ha encontrado ningún estudio clínico centrado en el uso de IMRT en osteosarcomas o sarcomas de partes blandas.
5. El resto de artículos hallados, tanto correspondientes a series de casos como estudios de planificación, exponen ventajas reales y/o potenciales del empleo de IMRT en función de la capacidad de ésta de poder escalar la dosis administrada al tumor y minimizar la radiación a estructuras adyacentes.



# Referencias

1. Verdecchia A, Micheli A, Colonna M, Moreno V, Izarzugaza MI, Paci E; EUROPREVAL Working Group. A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain. *Ann Oncol.* 2002; 13:1128-39.
2. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. [Consulta el 14/12/2007]. Disponible en: <http://193.146.50.130/ht-docs/cancer/cancer-msc.pdf>
3. Maceira-Rozas MC, García-Caeiro AL, Rey-Liste MT, Castro-Bernárdez M. Radioterapia de intensidad modulada. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2005. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Investigación avaliativa; IA2005/01.
4. Shenguelia-Shapiro L, Gutiérrez-Ibarluzea I, Gutiérrez-Iglesias A, Boveda E, Celeiro J, Bilbao P. Evaluación de radioterapia conformada con haces de intensidad modulada. Informe de Evaluación. Vitoria- Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2005. Informe n°: Osteba IE-05-00.
5. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Fuks Z. Three-dimensional conformal radiotherapy and dose escalation: where do we stand?. *Semin Radiat Oncol.* 1998; 8:107-14.
6. Patel RR, Mehta M. Three-dimensional conformal radiotherapy for lung cancer: promises and pitfalls. *Curr Oncol Rep.* 2002; 4:347-53.
7. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol.* 2003; 42:532-45.
8. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2004; 43(4):316-81.
9. Amols HI, Clifton Ling C, Leibel SA. Overview of the IMRT process. cap 2. pp 15-51. En: *A practical guide to intensity-modulated radiation therapy.* Edit Medical Physics Publishing , Madison, WI, 2003.
10. Bucci MK, Bevan A, Roach M 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55:117-34.

11. Welsh JS, Lock M, Harari PM, Tomé WA, Fowler J, Mackie TR, Ritter M, Kapatoes J, Forrest L, Chappell R, Paliwal B, Mehta MP. Clinical implementation of adaptive helical tomotherapy: a unique approach to image-guided intensity modulated radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2006 Oct; 5:465-79.
12. Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, et al; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American Association of Physicists in Medicine. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58:1616-34.
13. Izquierdo A, González JR, Moreno V, Galceran J, Marcos-Gragera R, Clèries R, Borràs J. Incidencia del cáncer de mama en Cataluña: análisis de la tendencia. *Med Clin (Barc).* 2006; 126:286-9.
14. Hong LX, McCormick B, Chui CS, Hunt MA. IMRT of cancer of the breast. cap 12. pp 233-49. En: *A practical guide to intensity-modulated radiation therapy.* Edit Medical Physics Publishing , Madison, WI, 2003.
15. Yenice K, Wolden S. IMRT of pediatric cancers. cap 11. pp 219-32. En: *A practical guide to intensity-modulated radiation therapy.* Edit Medical Physics Publishing , Madison, WI, 2003.
16. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, García i Castell J, Berbel Tornero O, Llinares Riestra E et al. Factores de riesgo asociados a sarcomas de partes blandas pediátricos. *Rev Esp Pediatr* 2001; 57:445-57
17. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consulta el 14/12/2007]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11economica.pdf>.
18. Khan KS, ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J, editores. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD report number 4. York: Center for Reviews and Dissemination. University of York, 2001.
19. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated March 2004]. In: Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. *The Cochrane Library, Issue 1, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Son, Ltd.
20. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ.* 2003; 326(7379):41-4.

21. Fogliata A, Nicolini G, Alber M, Asell M, Dobler B, El-Haddad M, Hårdemark B, Jelen U, Kania A, Larsson M, Lohr F, Munger T, Negri E, Rodrigues C, Cozzi L. IMRT for breast. A planning study. *Radiother Oncol.* 2005; 76:300-10.
22. Donovan EM, Bleackley NJ, Evans PM, Reise SF, Yarnold JR. Dose-position and dose-volume histogram analysis of standard wedged and intensity modulated treatments in breast radiotherapy. *Br J Radiol.* 2002; 75(900):967-73.
23. Huh SJ, Han Y, Park W, Yang JH. Interfractional dose variation due to seromas in radiotherapy of breast cancer. *Med Dosim.* 2005; 30:8-11.
24. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, Roses DF, Guth A, Rosenstein BS, DeWyngaert KJ. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2236-42.
25. Freedman GM, Anderson PR, Li J, Eisenberg DF, Hanlon AL, Wang L, Nicolaou N. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) decreases acute skin toxicity for women receiving radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2006; 29:66-70.
26. Harsolia A, Kestin L, Grills I, Wallace M, Jolly S, Jones C, Lala M, Martinez A, Schell S, Vicini FA. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68:1375-80.
27. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, Peckitt C, Reise S, Ross G, Sharp G, Symonds-Taylor R, Tait D, Yarnold J; Breast Technology Group. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2007; 82:254-64.
28. Pignol J, Olivotto I, Rakovitch E, et al. Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy versus standard wedging technique for adjuvant breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (3 suppl 1): S1.
29. St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, Loeffler JS, Tarbell NJ. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58:727-34.
30. Gabriele P, Macias V, Stasi M, Chauvie S, Munoz F, Delmastro E, Scielzo G. Feasibility of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of advanced cervical chordoma. *Tumori.* 2003; 89:298-304.

31. Parsai H, Cho PS, Phillips MH, Giansiracusa RS, Axen D. Random and systematic beam modulator errors in dynamic intensity modulated radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2003; 48:1109-21.
32. Singh RR, Ayyangar KM, Shen B, Gearheart D, Saw CB. Comparative study between IMRT with NOMOS BEAK and linac-based radiosurgery in the treatment of intracranial lesions. *Med Dosim.* 2001; 26:47-53.
33. Ma L, Xia P, Verhey LJ, Boyer AL. A dosimetric comparison of fan-beam intensity modulated radiotherapy with Gamma Knife stereotactic radiosurgery for treating intermediate intracranial lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45:1325-30.
34. Yu CX, Li XA, Ma L, Chen D, Naqvi S, Shepard D, Sarfaraz M, Holmes TW, Suntharalingam M, Mansfield CM. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53:453-63.
35. Narayana A, Chang J, Yenice K, Chan K, Lymberis S, Brennan C, Gutin PH. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2007; 85:82-7.
36. Fuller CD, Choi M, Forthuber B, Wang SJ, Rajagiriyl N, Salter BJ, Fuss M. Standard fractionation intensity modulated radiation therapy (IMRT) of primary and recurrent glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol.* 2007; 2:26.
37. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, Carpenter LS, Mai WY, Chintagumpala MM, South M, Grant WH 3rd, Butler EB, Woo SY. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52:599-605.
38. Iuchi T, Hatano K, Narita Y, Kodama T, Yamaki T, Osato K. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64:1317-24.
39. Musat E, Kantor G, Caron J, Lagarde P, Laharie H, Stoeckle E, Angles J, Gilbeau L, Bui BN. Comparison of intensity-modulated postoperative radiotherapy with conventional postoperative conformal radiotherapy for retroperitoneal sarcoma. *Cancer Radiother.* 2004; 8:255-61.
40. Chan MF, Chui CS, Schupak K, Amols H, Burman C, Ling CC. The treatment of large extraskeletal chondrosarcoma of the leg: comparison of IMRT and conformal radiotherapy techniques. *J Appl Clin Med Phys.* 2001; 2:3-8.

41. Griffin AM, Euler CI, Sharpe MB, Ferguson PC, Wunder JS, Bell RS, Chung PW, Catton CN, O'Sullivan B. Radiation planning comparison for superficial tissue avoidance in radiotherapy for soft tissue sarcoma of the lower extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:847-56.
42. Freedman GM, Meropol NJ, Sigurdson ER, Hoffman J, Callahan E, Price R, Cheng J, Cohen S, Lewis N, Watkins-Bruner D, Rogatko A, Konski A. Phase I trial of preoperative hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with incorporated boost and oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:1389-93.
43. Leonard C, Carter D, Kercher J, Howell K, Henkenberns P, Tallhamer M, Cornish P, Hunter K, Kondrat J. Prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:1291-8.
44. Cozzi L, Fogliata A, Nicolini G, Bernier J. Clinical experience in breast irradiation with intensity modulated photon beams. *Acta Oncol.* 2005; 44:467-74.
45. Mihai A, Rakovitch E, Sixel K, Woo T, Cardoso M, Bell C, Ruschin M, Pignol JP. Inverse vs. forward breast IMRT planning. *Med Dosim.* 2005; 30:149-54.
46. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55:392-406.
47. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2nd ed. EORTC Quality of Life Study Group; 1999.
48. Craven-Bartle J, Ribas M. Fundamentos y evidencias de la radioterapia de intensidad modulada. Asociación Colaboración Cochrane Iberoamericana. 2003.
49. Technology Evaluation Center. Special Report: Intensity-Modulated Radiation Therapy for Cancer of the Breast or Lung [internet]. Assessment Program 20 (13). 2005 [Revisado en 01/07/2007]. Url: [http://www.bcbs.com/tec/vol20/20\\_13.html](http://www.bcbs.com/tec/vol20/20_13.html)
50. Noel, G; Moty\_Monnereau,C. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Internet. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé. Decembre 2006. [Revisado en 15/07/2007]. Url: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_490516/radiotherapie-conformationnell e-avec-modulation-dintensite](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_490516/radiotherapie-conformationnell-e-avec-modulation-dintensite).

51. ECRI TARGET [database online]. Plymouth Meeting (PA): ECRI Institute; [Revisado en 04/11/2007]. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for solid tumors - an overview. Available: <http://www.ecri.org>. Published on September 11, 2007.
52. Donovan EM, Bleackley NJ, Evans PM, Reise SF, Yarnold JR. Dose-position and dose-volume histogram analysis of standard wedged and intensity modulated treatments in breast radiotherapy. *Br J Radiol.* 2002; 75:967-73.
53. Ayyangar KM, Fung AY, Li S, Pillai S, Yoe-Sein MM, Zhen W, Enke CA. Dose volume histogram comparison between ADAC Pinnacle and Nomos Corvus systems for IMRT. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2005; 28:1-7.
54. Heuer GG, Jackson EM, Magge SN, Storm PB. Surgical management of pediatric brain tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007; 7 (12 Suppl):S61-8.
55. Knab B, Connell PP. Radiotherapy for pediatric brain tumors: when and how. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007; 7 (12 Suppl):S69-77.

# Anexos

## Anexo 1. Estrategias de búsqueda

BASES DE DATOS	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA
<b>Core databases</b>	
Cochrane Library	IMRT
CRD Databases (DARE, HTA & NHS EED)	IMRT
ECRI	radiotherapy AND modulated
Medline	Anexos 1.1. a 1.3.
EMBASE	Anexo 1.4.
Current Contents	Anexos 1.5. A 1.7.
CINAHL	Anexo 1.8.
<b>Ensayos clínicos</b>	
Clinicaltrials.gov	IMRT
UK National Research Register	IMRT
<b>Guías de la práctica clínica</b>	
Alberta Medical Association Guidelines	radiation OR radiotherapy AND modulated
CMA Infobase	radiation OR radiotherapy AND modulated
National Guidelines Clearinghouse	radiation OR radiotherapy AND modulated
<b>Sociedades científicas</b>	
SEOM	imrt OR rtim OR "intensidad modulada"
SEOR	imrt OR rtim OR "intensidad modulada"
<b>Coverage/regulatory/licensing agencies</b>	
Alberta Health and Wellness	title: radiotherapy or "radiation therapy"
FDA	imrt
Blue Cross/Blue Shield	imrt
<b>Evidence-based resources</b>	
Bandolier	radiation AND "modulated intensity"
Trip Database	radiation AND "modulated intensity"
BestBETS	radiation AND "modulated intensity"
<b>Literatura gris</b>	
Networked Digital Library of Theses and Dissertations	IMRT
TESEO	IMRT

BASES DE DATOS	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA
Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias	
CCOHTA	radiation OR radiotherapy AND modulated
AETMIS	radiation OR radiotherapy AND modulated
NICE	radiation OR radiotherapy AND modulated
Otras direcciones de internet o recursos de búsqueda	
INTUTE	radiotherapy modulated
Google Scholar	intensity modulated radiation therapy breast neoplasm trial randomized -pubmed
Live Search	“intensity modulated radiotherapy” breast trial randomized
SCIRUS	imrt
Copernic	imrt
ACORRN (National Cancer Research Institute)	imrt
Literatura en castellano	
LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud	imrt OR rtim OR radioterapia OR radiación AND “intensidad modulada”
SCIELO	radioterapia [Todos los índices] and modulada [Todos los índices] or IMRT [Todos los índices]
DOYMA	imrt OR rtim OR radioterapia OR radiación AND “intensidad modulada”
Bases de Datos de Estudios Económicos	
cea REGISTRY	modulated radiotherapy
EURONHEED	modulated radiotherapy / radiation

## Anexo 1.1. *Cáncer de mama*: MEDLINE

- #1 Radiotherapy, Intensity-Modulated/
- #2 (IMRT or “intensity modulated radiation therapy” or “intensity modulated radiotherapy”).ti.
- #3 (IMRT or “intensity modulated radiation therapy”).ab.

- #4 1 or 2 or 3
- #5 exp Breast Neoplasms/mo, co, px, di, rt, ec, th [Mortality, Complications, Psychology, Diagnosis, Radiotherapy, Economics, Therapy]
- #6 (Breast and (neoplasm\$ or cancer or tumor\$)).ti.
- #7 exp Sarcoma/px, co, rt, ec, sn, th, mo [Psychology, Complications, Radiotherapy, Economics, Statistics & Numerical Data, Therapy, Mortality]
- #8 \$sarcoma.ti.
- #9 exp Central Nervous System Neoplasms/mo, co, px, rt, ec, th [Mortality, Complications, Psychology, Radiotherapy, Economics, Therapy]
- #10 ((brain or “central nervous”) and (neoplasm\$ or cancer or tumor\$)).ti.
- #11 4 and (5 or 6)
- #12 4 and (7 or 8)
- #13 4 and (9 or 10)

## Anexo 1.2. *Tumores del SNC*: MEDLINE

- #1 Radiotherapy, Intensity-Modulated/
- #2 (IMRT or “intensity modulated radiation therapy” or “intensity modulated radiotherapy”).ti.
- #3 (IMRT or “intensity modulated radiation therapy”).ab.
- #4 1 or 2 or 3
- #5 exp Breast Neoplasms/mo, co, px, di, rt, ec, th [Mortality, Complications, Psychology, Diagnosis, Radiotherapy, Economics, Therapy]
- #6 (Breast and (neoplasm\$ or cancer or tumor\$)).ti.
- #7 exp Sarcoma/px, co, rt, ec, sn, th, mo [Psychology, Complications, Radiotherapy, Economics, Statistics & Numerical Data, Therapy, Mortality]
- #8 \$sarcoma.ti.
- #9 exp Central Nervous System Neoplasms/mo, co, px, rt, ec, th [Mortality, Complications, Psychology, Radiotherapy, Economics, Therapy]
- #10 ((brain or “central nervous”) and (neoplasm\$ or cancer or tumor\$)).ti.
- #11 4 and (5 or 6)
- #12 4 and (7 or 8)
- #13 4 and (9 or 10)

### Anexo 1.3. *Sarcomas musculoesqueléticos*: MEDLINE

- #1 Radiotherapy, Intensity-Modulated/
- #2 (IMRT or “intensity modulated radiation therapy” or “intensity modulated radiotherapy”).ti.
- #3 (IMRT or “intensity modulated radiation therapy”).ab.
- #4 1 or 2 or 3
- #5 exp Breast Neoplasms/mo, co, px, di, rt, ec, th [Mortality, Complications, Psychology, Diagnosis, Radiotherapy, Economics, Therapy]
- #6 (Breast and (neoplasm\$ or cancer or tumor\$)).ti.
- #7 exp Sarcoma/px, co, rt, ec, sn, th, mo [Psychology, Complications, Radiotherapy, Economics, Statistics & Numerical Data, Therapy, Mortality]
- #8 \$sarcoma.ti.
- #9 exp Central Nervous System Neoplasms/mo, co, px, rt, ec, th [Mortality, Complications, Psychology, Radiotherapy, Economics, Therapy]
- #10 ((brain or “central nervous”) and (neoplasm\$ or cancer or tumor\$)).ti.
- #11 4 and (5 or 6)
- #12 4 and (7 or 8)
- #13 4 and (9 or 10)

### Anexo 1.4. *Cáncer de mama*: EMBASE

- #1 ‘intensity modulated radiation therapy’/exp
- #2 imrt:ti,ab OR ‘intensity modulated radiation therapy’:ti,ab OR ‘intensity modulated radiotherapy’:ti,ab
- #3 #1 OR #2
- #4 ‘breast cancer’/exp/dm\_th OR ‘breast cancer’/exp/dm\_si OR ‘breast cancer’/exp/dm\_rt OR ‘breast cancer’/exp/dm\_dm OR ‘breast cancer’/exp/dm\_co
- #5 #3 AND #4 AND [embase]/lim

### Anexo 1.5. *Tumores del SNC*: EMBASE

- #1 ‘intensity modulated radiation therapy’/exp
- #2 imrt:ti,ab OR ‘intensity modulated radiation therapy’:ti,ab OR ‘intensity modulated radiotherapy’:ti,ab

- #3 #1 OR #2
- #4 'brain tumor'/exp/dm\_th OR 'brain tumor'/exp/dm\_si OR 'brain tumor'/exp/dm\_rt OR 'brain tumor'/exp/dm\_dm OR 'brain tumor'/exp/dm\_co
- #5 #3 AND #4 AND [embase]/lim

## Anexo 1.6. *Sarcomas musculoesqueléticos*: EMBASE

- #1 'intensity modulated radiation therapy'/exp
- #2 imrt:ti,ab OR 'intensity modulated radiation therapy':ti,ab OR 'intensity modulated radiotherapy':ti,ab
- #3 #1 OR #2
- #4 'sarcoma'/exp/dm\_th OR 'sarcoma'/exp/dm\_si OR 'sarcoma'/exp/dm\_rt OR 'sarcoma'/exp/dm\_dm OR 'sarcoma'/exp/dm\_co
- #5 breast AND sarcoma/ OR endometrium AND sarcoma/ OR heart AND sarcoma/ OR kaposi AND sarcoma/ OR kidney AND sarcoma OR liver AND sarcoma/ OR lung AND sarcoma/ OR stomach AND sarcoma/ OR uterus AND sarcoma/
- #6 #4 NOT #5
- #7 #3 AND #6 AND [embase]/lim

## Anexo 1.7. *Cáncer de mama*: Current Contents

- #7 #6 OR #4 DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #6 #1 and #5 DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #5 TI=(Breast and (neoplasm\* or cancer or tumor\*)) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #4 #2 and #3 DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #3 TS=(Breast and (neoplasm\* or cancer or tumor\*)) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #2 TI=(radiotherapy AND modulated) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007

- #1 TS=(radiotherapy AND modulated) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007

## Anexo 1.8. *Tumores del SNC*: Current Contents

- #7 #6 OR #5 DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #6 #3 AND #2 DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #5 #4 AND #1 DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #4 TI=((brain or “central nervous”) and (neoplasm\* or cancer or tumor\*)) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #3 TS=((brain or “central nervous”) and (neoplasm\* or cancer or tumor\*)) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #2 TI=(radiotherapy AND modulated) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #1 TS=(radiotherapy AND modulated) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007

## Anexo 1.9. *Sarcomas musculoesqueléticos*: Current Contents

- #7 #6 OR #5 DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #6 #3 AND #2 DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #5 #4 AND #1 DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #4 TI=(sarcoma or osteosarcoma or chondrosarcoma) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #3 TS=(sarcoma or osteosarcoma or chondrosarcoma) DocType=All

- document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #2 TI=(radiotherapy AND modulated) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007
- #1 TS=(radiotherapy AND modulated) DocType=All document types; Language=All languages; Database=CM; Timespan=1998-2007

### Anexo 1.10. *Cáncer de mama, tumores del SNC y sarcomas óseos y de partes blandas: CINAHL*

- #1. exp Radiotherapy/ and modulated.mp.
- #2. (IMRT or (intensity adj2 “modulated radiation therapy”) or (intensity adj2 “intensity modulated radiotherapy”).ti.ab.
- #3. 1 or 2
- #4. exp Breast Neoplasms/mo, pr, rt, th, td [Mortality, Prognosis, Radiotherapy, Therapy, Trends]
- #5. (Breast and (neoplasm\$ or cancer or tumor\$)).ti.
- #6. exp Sarcoma/pr, rt, th, td [Prognosis, Radiotherapy, Therapy, Trends]
- #7. \$sarcoma.ti.
- #8. exp Central Nervous System Neoplasms/
- #9. ((brain or “central nervous”) and (neoplasm\$ or cancer or tumor\$)).ti.
- #10. 3 and (4 or 5)
- #11. 3 and (6 or 7)
- #12. 3 and (8 or 9)
- #13. 10 or 11 or 12
- #14. from 13 keep 1-8
- #15. from 3 keep 1-58

## Anexo 2. Escala CASPE de valoración de la calidad:

A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo? (validez interna)

Preguntas de eliminación	
¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <sup>1</sup> <i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i>	<input type="checkbox"/> SÍ
<i>La población de estudio</i>	<input type="checkbox"/> NO SÉ
<i>La intervención realizada</i>	<input type="checkbox"/> NO
<i>Los resultados considerados</i>	
¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? <i>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	<input type="checkbox"/> SÍ
	<input type="checkbox"/> NO SÉ
	<input type="checkbox"/> NO
¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? <i>¿El seguimiento fue completo?</i>	<input type="checkbox"/> SÍ
<i>¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i>	<input type="checkbox"/> NO SÉ
	<input type="checkbox"/> NO

<sup>1</sup>Puntuar: SÍ=2 puntos; NO SÉ= 1 punto; NO= 0 puntos.

Preguntas de detalle	
¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? <sup>2</sup>	
<i>Los pacientes</i>	<input type="checkbox"/> SÍ
<i>Los clínicos</i>	<input type="checkbox"/> NO SÉ
<i>El personal del estudio</i>	<input type="checkbox"/> NO
¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	<input type="checkbox"/> SÍ
	<input type="checkbox"/> NO SÉ
	<input type="checkbox"/> NO
¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input type="checkbox"/> SÍ
	<input type="checkbox"/> NO SÉ
	<input type="checkbox"/> NO

<sup>2</sup>Puntuar: SÍ=2 puntos; NO SÉ= 1 punto; NO= 0 puntos.

B/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?  
(validez externa)

¿Pueden aplicarse estos resultados en nuestro medio o población local? <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/>	<b>SÍ</b>
¿Creemos que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a nuestros pacientes?	<input type="checkbox"/>	<b>NO SÉ</b>
	<input type="checkbox"/>	<b>NO</b>
¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	<input type="checkbox"/>	<b>SÍ</b>
¿En caso negativo, en qué afecta eso a la decisión por tomar?	<input type="checkbox"/>	<b>NO SÉ</b>
	<input type="checkbox"/>	<b>NO</b>
¿Los beneficios por obtener justifican los riesgos y los costes?	<input type="checkbox"/>	<b>SÍ</b>
Es improbable que pueda deducirse del ensayo, pero ¿qué pensamos nosotros al respecto?	<input type="checkbox"/>	<b>NO SÉ</b>
	<input type="checkbox"/>	<b>NO</b>

<sup>3</sup>Puntuar: SI=2 puntos; NO SÉ= 1 punto; NO= 0 puntos.

## Anexo 3. Tabla resumen

Tabla de resultados de los artículos correspondientes a ensayos clínicos aleatorizados con IMRT en los tres grupos de tumores (cáncer de mama, tumores del SNC y sarcomas musculoesqueléticos)					
Artículo y patología	Score CASPe	Sujetos	Pautas de intervención y de control	Resultados (eficacia y seguridad)	
Autor y año de publicación	Puntuación según escala CASPe	N: -GI: -GC:	Dosis de radiación administrada y fraccionamiento.	-Objetivo principal: -Objetivo secundario:	
Tumor y tipo histológico		Criterios de inclusión:	Tiempo y tipo de seguimiento.	-Efectos:	

*N: número de sujetos reclutados; GI: Grupo Intervención; GC: Grupo Control.*

## Anexo 4. Estudios de casos-contrroles

Artículo	Patología	Nº Sujetos	Tratamientos <sup>1</sup>	Resultados
Freedman, 2006 <sup>25</sup>	CA mama	131 (GI: 73 + GC: 58)	46 Gy con IMRT vs 46 Gy con RT convencional	IMRT se asocia a menor descamación cutánea
Harsolia, 2007 <sup>26</sup>	CA mama	172 (GI: 93 + GC: 79)	45 Gy con IMRT vs 45 Gy con RT convencional	IMRT se asocia a menor dermatitis, hiperpigmentación y edema
Fuller, 2007 <sup>36</sup>	Tumor SNC (GBMF grado IV)	42 (GI: 30 + GC: 12)	60 Gy con IMRT vs 60 Gy con IMRT tras 3D-CRT	No diferencias significativas en supervivencia (media 8,7 meses)
Huang, 2002 <sup>37</sup>	Tumor SNC (meduloblastoma)	26 niños/as (GI: 15 + GC: 11)	54,2 Gy con IMRT vs 36,7 Gy con RT convencional	IMRT se asocia a menor pérdida auditiva

<sup>1</sup>Se consideró "caso" al enfermo tratado con IMRT y como "control" al que recibió la pauta alternativa (o elemento comparador).  
GI: Grupo Intervención; GC: Grupo Control; Gy: Gray; GBMF: glioblastoma multiforme.

## Anexo 5. Series de casos

Artículo	Patología	N	Resultados
Freedman, 2007 <sup>42</sup>	CA mama	75	La pauta IMRT + capecitabina presenta una toxicidad intolerable
Formenti, 2007 <sup>24</sup>	CA mama	91	IMRT reduce drásticamente la radiación en pulmón y corazón (RT mama completa)
Leonard, 2007 <sup>43</sup>	CA mama	55	IMRT reduce toxicidad cutánea y radiación peritumoral (RT mama parcial)
Cozzi, 2005 <sup>44</sup>	CA mama	25	IMRT reduce toxicidad en pulmón y corazón (RT mama completa+cadena gangl int)
Mihai, 2005 <sup>45</sup>	CA mama	30	IMRT reduce el volumen tumoral (RT mama completa)
Huh, 2005 <sup>33</sup>	CA mama	3	La presencia de seroma mamarío altera la anatomía y precisa variar dosis radiación
Remouchamps, 2003 <sup>46</sup>	CA mama	15	mDIBH durante IMRT reduce significativamente la dosis de radiación en corazón
Narayana, 2007 <sup>35</sup>	tumores 2 <sup>os</sup> SNC	20	SRS hipofraccionada usando IMRT (aislada), tiene igual resultado que SRS + cirugía, en términos de supervivencia y control local en metástasis cerebrales únicas

*N: número de sujetos incluidos; cadena gangl int:cadena ganglionar mamaria interna; mDIBH: (moderate deep inspiration breath hold) inspiración moderada mantenida; SRS: (stereotactic radiosurgery) radiocirugía estereotáctica.*







I.S.B.N.: 978-84-96990-43-2



Precio: 10 €